

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis

Área de investigación:

Emergencia y desastres

Autor:

Leyla Boriana Edwards Pozo

Jurado evaluador:

Presidente: Arroyo Sanchez, Abel Salvador

Secretario: Vasquez Tirado, Gustavo

Vocal: Arbayza Avalos, Yessenia Katherin

Asesor:

Javier Eduardo Vergara Celis

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8607>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 27/03/2024

TESIS TROMBOCITOPENIA

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	10%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
3	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	2%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, **Javier Eduardo Vergara Celis**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "**Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis**", autor **Leyla Boriana Edwards Pozo**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 14 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el viernes 04 de agosto de 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 01 de Marzo de 2024

ASESOR

Dr. Javier Eduardo Vergara Celis

DNI: 43415536

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8607>

FIRMA:



Javier Eduardo Vergara Celis
MÉDICO INTERNISTA
CMP 06224 RNE 36801

ASESOR

AUTOR

Leyla Boriana Edwards Pozo

DNI: 72622420

FIRMA:



AUTOR

ÍNDICE

CONTENIDO

CARATULA.....	1
DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCION.....	8
MARCO TEORICO.....	14
MATERIAL Y METODO.....	14
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES.....	32
RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34
ANEXOS.....	39

DEDICATORIA

La presente tesis está dedicada a Dios por permitirme culminar con éxito mi anhelada carrera , darme buena salud y fortaleza en todo momento .

Dedico de manera especial a mis padres Julio y Leyla pues ellos fueron el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional , forjaron en mi las bases de nobleza, calidez humana , deseos de superación y un infinito amor a Dios .

Más que mis abuelos mis padres , mis papitos queridos que tienen plata en el cabello y oro en el corazón . Les dedico este gran logro por ser mi fortaleza , ayudarme a transformar obstáculos en grandes enseñanzas y recordarme que lo imposible solo existe en la mente .

A mis hermanos Alyssa, Carolina , Joshua y Fátima por ser la fuente de mi inspiración y motivación para superarme cada día más . Quiero motivarlos a mantener una visión de éxito en sus vidas mediante un estudio continuo y humanidad

Último y no menos importante a mi Lunita Jesús , mi compañera perruna de noches interminables de estudio y estrés . Por recibirme con una sonrisa jadeante todos los días , darme tu cariño y tu lealtad .

AGRADECIMIENTOS

Al concluir esta etapa maravillosa de mi vida quiero extender un profundo agradecimiento, a quienes hicieron posible este sueño, aquellos que junto a mí caminaron en todo momento y siempre fueron inspiración, apoyo y fortaleza. Esta mención en especial para DIOS, mis padres, mis abuelitos , mis hermanos y mi Lunita . Muchas gracias a ustedes por demostrarme que "El verdadero amor no es otra cosa que el deseo inevitable de ayudar al otro para que este se supere."

Mi agradecimiento mpas sincero al asesor de mi tesis, Dr. Vergara Celis con su apoyo y enseñanzas..

Gracias infinitas a todos.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional de cohortes en el que se incluyeron a 118 pacientes con diagnóstico de sepsis, según criterios de selección los cuales se dividieron en función de la presencia o no de trombocitopenia, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo riesgo relativo.

Resultados: En el análisis bivariado no se aprecian diferencias significativas respecto a las variables intervinientes entre los pacientes con sepsis fallecidos o sobrevivientes, la frecuencia de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con sepsis fallecidos respecto a los sobrevivientes, en el análisis multivariado la trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis.

Conclusión: la trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo.

Palabras claves: *trombocitopenia, mortalidad, sepsis.*

ABSTRACT

Objective: Determine if thrombocytopenia is a prognostic factor for mortality in patients with sepsis at the Belén Hospital in Trujillo.

Material and methods: An analytical, observational cohort study was carried out in which 118 patients with a diagnosis of sepsis were included, according to selection criteria which were divided according to the presence or not of thrombocytopenia, the chi was calculated. square and the relative risk statistician.

Results: In the bivariate analysis, no significant differences were observed regarding the intervening variables between patients with sepsis who died or survived; the frequency of mortality was significantly higher in the group of patients with sepsis who died compared to survivors; in the multivariate analysis, thrombocytopenia was prognostic factor of mortality in patients with sepsis.

Conclusion: thrombocytopenia is a prognostic factor for mortality in patients with sepsis at the Belén Hospital in Trujillo.

Keywords: thrombocytopenia, mortality, sepsis.

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis es un síndrome clínico definido actualmente en el consenso Sepsis-3 como “una disfunción orgánica por una respuesta desregulada a la infección”, además su mortalidad varía del 20% al 50%. Según el Boletín de la Organización Mundial de la Salud 2019, afecta a más de 30 millones de personas cada año y causa alrededor de 6 millones de muertes¹. En términos económicos, en los Estados Unidos, se informa que la sepsis y el shock séptico cuestan \$ 16,000 y \$ 38,000 anuales, respectivamente, lo que resulta en el 13% del presupuesto hospitalario².

La respuesta inmune sistémica da como resultado lesión, que precede a la disfunción orgánica. El mecanismo exacto de lesión celular es muy complejo y aún entendido de forma incompleta³. Los principales mecanismos involucrados incluyen: lesión citopática, que está mediada por células daño directo a través de mediadores proinflamatorios y / u otros productos de inflamación, isquemia tisular por suministro insuficiente de oxígeno, y por apoptosis anormal⁴.

La gravedad y mortalidad de la sepsis se puede predecir y estimar con escalas validadas y marcadores biológicos⁵. Otros marcadores son los índices neutrófilos / linfocitos, monocitos / linfocitos, plaquetas / linfocitos, volumen plaquetario medio / recuento plaquetario, los cuales han mostrado resultados diversos, sus valores tienden a aumentar en no supervivientes, y algunos de ellos han mostrado ser marcadores pronósticos de mortalidad⁶.

La infraestructura requerida y el alto costo económico hacen que muchos centros no puedan utilizar estas herramientas de manera rutinaria; ello ha motivado la búsqueda de alternativas sencillas y accesibles; una de ellas es la biometría sanguínea integral, cuyas líneas podrían estimar la gravedad de la patología y generar abordajes terapéuticos que modifiquen el curso de la enfermedad^{7,8}.

El impacto inflamatorio sistémico sobre la sepsis afecta a todas las líneas celulares hematológicas. La serie roja experimenta una disminución del hematocrito, hemoglobina e infección global, los eritrocitos mantienen un volumen constante, pero morfológicamente se vuelven esféricos y rígidos afectando su capacidad de deformación y funcionalidad microcirculatoria⁹. El ancho de distribución de eritrocitos es un parámetro de anisocitosis que tiende a incrementarse en la sepsis, estos cambios han sido detectados en las primeras seis horas de evolución según modelos experimentales, y han mostrado asociación con la mortalidad¹⁰. El volumen plaquetario medio, que refleja la actividad plaquetaria, se ha asociado con desenlaces desfavorables en varios estudios, como la mortalidad en la sepsis¹¹.

Por otro lado, las plaquetas son elementos celulares pequeños (2-4 mm) citoplasmáticos anucleados, que cargan y transportan una variedad de mediadores implicados en la hemostasia, la trombosis y la respuesta inmunitaria¹². Además de prevenir el sangrado, las plaquetas se asocian con la homeostasis debido al papel crucial que juegan en la eliminación de patógenos, la inflamación, la reparación de tejidos y regeneración¹³. Los cambios en el recuento de plaquetas ocurren con frecuencia en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con una frecuencia de 20% a 30%. La mortalidad asociada a la trombocitopenia es mayor con la sepsis en comparación con otras causas de trombocitopenia¹⁴.

La trombocitopenia se asocia con shock séptico a través de múltiples mecanismos, como hemodilución, disfunción endotelial y trombopoyesis alterada. El daño endotelial, la agregación plaquetaria y la activación de la cascada de coagulación conduce a coagulación intravascular diseminada con disfunción de órganos vitales durante la sepsis y aumento de la mortalidad¹⁵. Los mecanismos responsables de la trombocitopenia inducida por sepsis, son disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea por el uso de antibióticos, efecto inhibitorio de toxinas patógenas y mediadores inflamatorios en la hematopoyesis o hemofagocitosis. La respuesta inmune inducida por sepsis en el contexto de la trombocitopenia muestra una señalización reducida para la adhesión leucocitaria y aumento de la señalización del complemento y ambos mecanismos se relacionan con la gravedad de la enfermedad¹⁶.

La activación de plaquetas se relaciona con la gravedad de la sepsis, lo cual se evidencia midiendo el porcentaje de plaquetas reticuladas en el que los valores más altos pueden reflejar la mortalidad¹⁷. Además, las respuestas inflamatorias y los patógenos pueden mediar la activación plaquetaria, y estos contribuyen aún más a la insuficiencia multiorgánica en la sepsis, con empeoramiento de la inflamación. A pesar de las funciones primordiales que desempeñan las plaquetas en la sepsis, se dispone de datos limitados sobre su impacto en el pronóstico¹⁸.

Claushuis T, et al evaluar la asociación de la trombocitopenia al ingreso con la presentación, el resultado y la respuesta del huésped en pacientes con sepsis. Se estratificaron novecientos treinta y un pacientes consecutivos con sepsis según el recuento de plaquetas (muy bajo $<50 \times 10^9 / L$, intermedio-bajo 50×10^9 a $99 \times 10^9 / L$, bajo 100×10^9 a $149 \times 10^9 / L$, o normal 150×10^9 a $399 \times 10^9 / L$) al ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes con sepsis con recuentos de plaquetas $<50 \times 10^9 / L$ y 50×10^9 a $99 \times 10^9 / L$ presentaron mayor puntaje en las escalas de daño de órganos. Ambos niveles de

trombocitopenia incrementaron la letalidad (cocientes de riesgo con intervalos de confianza del 95% 2,00 [1,32-3,05] y 1,72 [1,22 -2,44], respectivamente)¹⁹.

Burunsuzoglu B et al ; evaluaron la mortalidad a largo plazo en pacientes con sepsis con / sin trombocitopenia en el quinto día de ingreso a la UCI; por medio de un estudio de cohorte observacional retrospectivo, se incluyeron pacientes con sepsis que permanecieron más de 4 días en la UCI. Los pacientes se dividieron en dos grupos según su recuento de plaquetas al quinto día de estancia en la UCI: Grupo 1, <150.000 / μ L; Grupo 2, > 150.000 / μ L. Durante el período, 1003 pacientes ingresaron en la UCI; Se incluyeron en el estudio 307 pacientes con sepsis. Los grupos tuvieron estancias hospitalarias y en UCI similares; diferencias significativas en mortalidad (40,3% frente a 17,5%, respectivamente, $p < 0,001$). Se encontró que la trombocitopenia del quinto día, el shock séptico, el sexo masculino y los niveles bajos de albúmina se asociaron a mortalidad con odds ratios de 3,03, [1,15-7,45], $p = 0,025$; 4,97, [1,79-13,86], $p = 0,002$; 3,61, [1,27-10,23], $p = 0,001$; y 0,19, [0,07-0,52], $p = 0,001$ ²⁰.

Oliveira T, et al ; evaluaron la asociación entre la trombocitopenia y el comportamiento de las plaquetas en la predicción de la mortalidad en pacientes sépticos. La trombocitopenia se definió como un recuento de plaquetas inferior a 150.000 / mm^3 , y la recuperación se definió como volver a niveles superiores a 150.000 / mm^3 después de mostrar trombocitopenia. De los 56 pacientes incluidos, 34 desarrollaron trombocitopenia durante la sepsis (Grupo 1) y tuvieron una tasa de mortalidad del 76,4%. La tasa de mortalidad entre los pacientes que no presentaban trombocitopenia (Grupo 2) fue del 40,9% (RR 1,87; IC del 95%: 1,12 - 3,12; $p = 0,0163$). Para los pacientes con puntuaciones APACHE II ≤ 22 , la tasa de mortalidad de los pacientes trombocitopénicos fue del 74% ($p = 0,0741$), frente al 42,8% de los pacientes no trombocitopénicos²¹.

Al K. et al ; evaluaron la asociación de los patrones de recuento de plaquetas y el momento del recuento de plaquetas y otros parámetros hematológicos para

predecir la mortalidad en pacientes con sepsis; estudio observacional retrospectivo incluyó 205 pacientes con shock séptico, con una mortalidad general del 47,8%. Se utilizaron análisis de regresión bivariados y multivariado. Surgieron dos patrones de recuento de plaquetas: pacientes con una disminución en el recuento de plaquetas después del ingreso (patrón del grupo A, 93,7%) y aquellos con su recuento de plaquetas más bajo al ingreso (patrón del grupo B, 6,3%). El recuento medio de plaquetas más bajo fue significativamente menor en los no supervivientes ($105,62 \pm 10,67 \times 10^3 / \mu\text{L}$) que en los supervivientes ($185,52 \pm 10,81 \times 10^3 / \mu\text{L}$), $p < 0,001$. La correlación bivariada de Pearson reveló que el recuento de plaquetas más bajo y la disminución del recuento de plaquetas se correlacionaron significativamente con la puntuación APACHE-II ($r = -0,250$, $p < 0,01$), ($r = 0,326$, $p < 0,001$), respectivamente. En el análisis de regresión logística múltiple, los factores de riesgo de mortalidad independientes fueron el grado de disminución del recuento de plaquetas en el grupo A (razón de posibilidades, 1,028 [intervalo de confianza del 95%: 1,012-1,045], $p = 0,001$) y el patrón de plaquetas en el grupo B (razón de posibilidades, 6,901 [intervalo de confianza del 95%: 1,446-32,932], $p = 0,015$). El recuento y el momento del nadir de plaquetas y el grado de disminución del recuento de plaquetas son marcadores útiles para predecir la mortalidad en el choque séptico temprano.

La sepsis es responsable de una elevada carga de morbilidad y mortalidad en los sistemas sanitarios, por su historia natural suele evolucionar hacia estadios de hipoperfusión global con compromiso de órganos y requerimiento de soporte de funciones vitales, habitualmente en el contexto de unidades de cuidados críticos; es por ello que resulta fundamental la validación de marcadores y sistemas de estratificación de riesgo; en esta línea se ha evidenciado la utilidad de marcadores hematológicos, habiéndose identificado un gran número de índices, específicamente en relación con las alteraciones de la serie plaquetaria, habiéndose reconocido el papel protagónico que tienen estos componentes celulares, en vista de su participación en la cascada inflamatoria y en la

producción de mediadores que alteran el patrón de coagulación, es por ello que nos proponemos evaluar la influencia de la trombocitopenia y su impacto adverso en pacientes con sepsis, resaltando su utilidad toda vez que es una constante fisiológica factible de ser analizada y de bajo costo lo cual motiva el desarrollo del estudio.

1.1 Problema:

¿Es la trombocitopenia factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo?

1.2 Objetivos

Objetivo general:

Determinar si la trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo

Objetivos específicos:

Comparar las variables intervinientes entre los pacientes con sepsis fallecidos o sobrevivientes.

Comparar la mortalidad entre pacientes con sepsis con o sin trombocitopenia

Realizar el análisis multivariado de trombocitopenia con las variables intervinientes y su asociación con mortalidad

1.3 Hipótesis

Hipótesis nula: La trombocitopenia no es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo

Hipótesis alterna: La trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1 Tipo de estudio:

Cohorte Retrospectivo

2.2 Diseño específico:

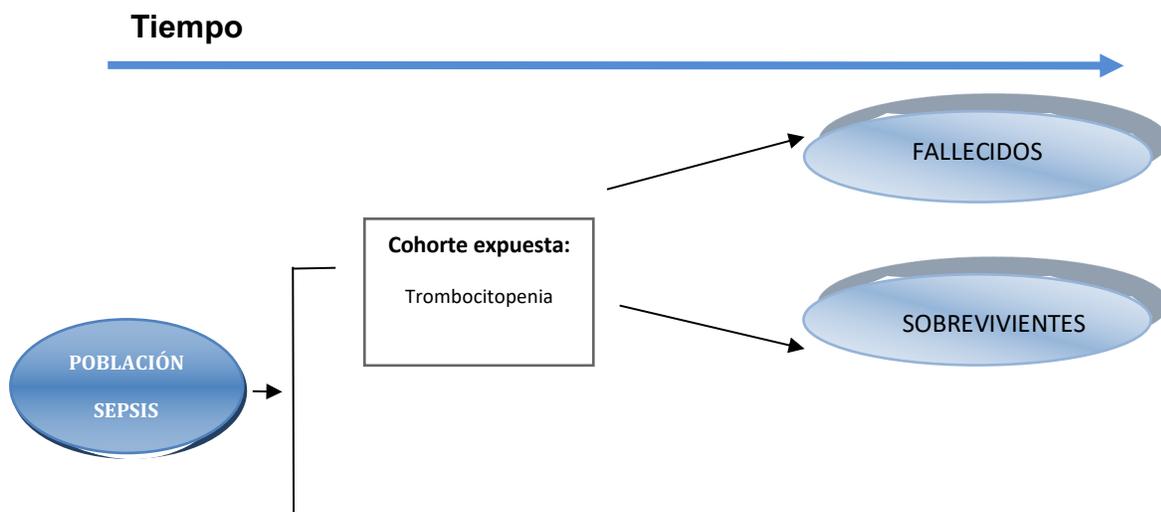
G1	X1
G2	X1

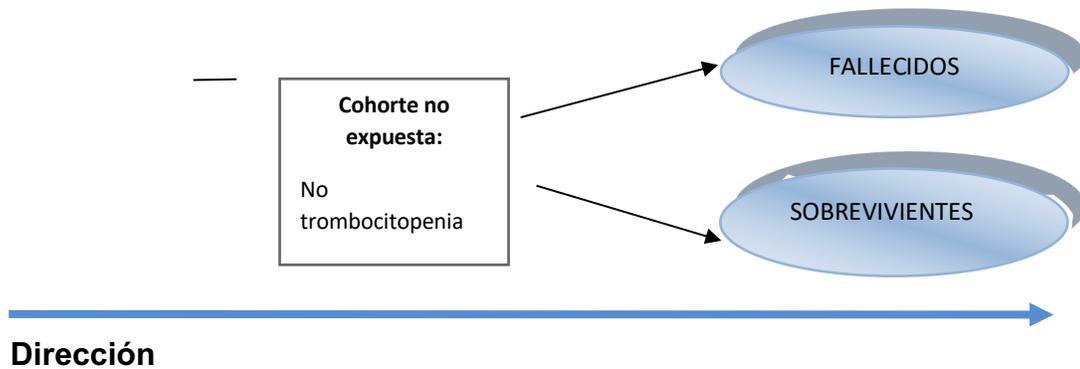
P : Sepsis

G1 : Trombocitopenia

G2: : No trombocitopenia

X1 : Mortalidad





Población muestra y muestreo

Población: Pacientes con diagnóstico de sepsis atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 - 2023.

Criterios de selección:

➤ **Criterios de Inclusión (Cohorte expuesta):**

- Pacientes con trombocitopenia que llegan sépticos, mayores de 18 años, de ambos sexos, con hemograma automatizado de ingreso.

➤ **Criterios de Inclusión (Cohorte no expuesta):**

- Pacientes sin trombocitopenia que llegan sépticos, mayores de 18 años, de ambos sexos, con hemograma automatizado.

➤ **Criterios de exclusión (Ambos grupos):**

Pacientes ginecológicos , con purpura trombocitopenia, con aplasia medular, con leucemia, con linfoma, con secreción inadecuada de hormona antidiurética, con hipotiroidismo, con infección por COVID 19, con cirrosis hepática, con enfermedad renal crónica, con exposición a trauma, transfundidos por shock hipovolémico.

Muestra:

Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada paciente con diagnóstico de sepsis atendidos en el Departamento de Emergencias del Hospital Belén de Trujillo.

Unidad de Muestreo

La misma que la unidad de análisis

Tamaño muestral:

Formula²³:

$$n_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

$$Z_{\alpha/2} = 2.58 \text{ para } \alpha = 0.05$$

$$Z_{\beta} = 1.28 \text{ para } \beta = 0.20$$

$$P_1 = 0.76^{21}$$

$$P_2 = 0.41^{21}$$

$$R: 1$$

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 59$$

Cohorte expuesta: (Trombocitopenia) = 59 pacientes

Cohorte no expuesta: (Sin trombocitopenia) = 59 pacientes.

2.3 Definición operacional de variables:

Mortalidad: Paciente fallecido por sepsis en cualquier momento durante su estancia hospitalaria hasta los 28 días desde el ingreso²⁰.

Trombocitopenia: Valores de recuento automatizado de plaquetas por debajo del punto de corte de 150 000 células por milímetro cúbico¹⁹, que se categoriza de la siguiente manera : Leve (100 000 -150 000) , Moderada (50 000 – 90 000) y Severa (Inferior a 50 000)

VARIABLE DEPENDIENTE:	TIPO	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REGISTRO
Mortalidad en sepsis	Cualitativa	Nominal	Paciente fallecido por sepsis en cualquier momento durante su estancia hospitalaria hasta los 28 días desde el ingreso ²⁰	Si – No

VARIABLE INDEPENDIENTE: Trombocitopenia	Cualitativa	Nominal	Valores de recuento automatizado de plaquetas por debajo del punto de corte 150 000 células por milímetro cubico	Si - No
VARIABLES INTERVINIENTES: Edad Sexo Hiperlactatemia Hiperazoemia Anemia Leucocitosis Hipoalbuminemia Hiperglucemia Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial	Cuantitativa Cuantitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa Cualitativa	Nominal Nominal Nominal Nominal Nominal Nominal Nominal Nominal Nominal	Historia Clínica Historia Clínica Lactato arterial mayor a 2 mmol/l. Valor de creatinina mayor a 1 g/dl ²⁰ Valor de hemoglobina menor a 11 g/dl Valor de leucocitos mayor a 12 000 / mm ³ Albumina menor a 3.5 g/dl Glucemia mayor a 140 g/dl ¹⁹ Historia Clínica Historia Clínica	AÑOS F - M Si – No Si – No Si – No Si – No Si – No Si - No Si - No

2.4 Procedimientos y Técnicas

Se presentó el proyecto a la Universidad Privada Antenor Orrego que luego de levantamiento de observaciones se emitió una resolución por parte de la Universidad para la ejecución del proyecto.

Luego , se realizó una solicitud de permiso dirigida al director del Hospital Belén de Trujillo para la ejecución del proyecto de investigación; para luego proceder a:

Pedir archivo las historias clínicas que contaron con el código cie 10: A41.8 (Otras Sepsis especificadas) y A41. 9 (Sepsis , no especificada)

Seleccionar las historias por medio de muestreo no probabilístico por conveniencia hasta completar el tamaño requerido en cada grupo; posterior a ello se revisaron el primer hemograma automatizado registrado en la historia para verificar la frecuencia de trombocitopenia; se consideraron los valores identificados en la historia del paciente en su ingreso por emergencia.

Se identificaron a los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso del diagnóstico de sepsis y respecto a la mortalidad dentro del tiempo establecido (28 días dentro del tiempo desde el ingreso al hospital), tomando como referencia el certificado de defunción registrado en el expediente, se consideró la mortalidad intrahospitalaria.

Se recogieron los datos correspondientes a las variables intervinientes para su registro en la ficha de recolección de datos (Anexo1).

2.5 Plan de análisis de datos:

Estadística descriptiva:

Se realizó el cálculo de las frecuencias para variables cualitativas y medidas de tendencia central y medidas de dispersión para variables cuantitativas.

Estadística Analítica:

Se utilizó la prueba Chi cuadrado para probar asociaciones entre datos bivariados; entre variables dependientes categóricas (valor de $p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio: Se determinó el riesgo relativo; con su intervalo de confianza al 95%.

2.6 Aspectos éticos:

El presente proyecto de investigación se llevó a cabo con el debido respeto de los principios éticos y morales que rigen a las investigaciones biomédicas; se respetó el derecho de la privacidad, protegiendo la información personal de cada participante según la Declaración de Helsinki²⁴ y el reporte del Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias. Médicas²⁵.

III.- RESULTADOS:

Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional de cohortes en el que se incluyeron a 118 pacientes con diagnóstico de sepsis; los cuales se dividieron en función de la presencia o no de trombocitopenia, se calculó el chi cuadrado y el estadígrafo riesgo relativo en donde se evidenciaron los siguientes resultados

En la Tabla N° 1 se aprecia que en el grupo de fallecidos el promedio de edad fue de 62.5 mientras que en el grupo de sobrevivientes el promedio de edad fue de 61.8; diferencia que no fue significativa; la frecuencia de sexo masculino en el grupo de fallecidos fue de 29% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue de 36%, diferencia que no fue significativa; la frecuencia de hiperlactatemia en el grupo de fallecidos fue de 57% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue de 36%, diferencia que fue significativa; la frecuencia de hiperazoemia en el grupo de fallecidos fue de 21% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue de 34%, diferencia que no fue significativa; la frecuencia de anemia en el grupo de fallecidos fue de 57% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue de 70%, diferencia que no fue significativa; la frecuencia de leucocitosis en el grupo de fallecidos fue de 64% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue de 75%, diferencia que fue significativa; la frecuencia de hipoalbuminemia en el grupo de fallecidos fue de 21% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue de 26%, diferencia que no fue significativa; la frecuencia de hiperglucemia en el grupo de fallecidos fue de 36% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue de 39%, diferencia que fue significativa; la frecuencia de diabetes mellitus en el grupo de fallecidos fue de 21% mientras que en el grupo de sobrevivientes

fue de 38%, diferencia que no fue significativa; la frecuencia de hipertensión arterial en el grupo de fallecidos fue de 36% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue de 27%, diferencia que fue significativa.

En la Tabla 2 se describe la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria en el grupo de pacientes con sepsis y trombocitopenia, observando que el 19% de pacientes sépticos fallecieron en el grupo de expuestos, también se describe la frecuencia de mortalidad intrahospitalaria en el grupo de pacientes con sepsis, pero sin trombocitopenia, encontrando que solo el 5% de pacientes sépticos fallecieron en el grupo de no expuestos; se aprecia además el análisis bivariado entre trombocitopenia y mortalidad intrahospitalaria en el contexto de sepsis; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto de riesgo significativo con un riesgo relativo de 3.67, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que la trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en sepsis.

En la Tabla 3 se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística por medio del cual se corrobora la significancia del riesgo para las variables trombocitopenia como factores pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis.

Tabla N° 01: Características de pacientes según la mortalidad atendidos en el Hospital Belén de Trujillo 2019 – 2023

V. intervinientes	Fallecidos (n=14)	No fallecidos (n=104)	Valor p
Edad:	62.5 +/- 17.9	61.8 +/- 17.6	0.891
Sexo:			
Masculino	4 (29%)	37 (36%)	0.423
Femenino	10 (71%)	67 (64%)	
Hiperlactatemia:			
Si	8 (57%)	37 (36%)	0.119
No	6 (43%)	67 (64%)	
Hiperazoemia:			
Si	3 (21%)	35(34%)	0.276
No	11 (79%)	69 (66%)	
Anemia:			
Si	8 (57%)	73(70%)	0.243
No	6 (43%)	31 (30%)	
Leucocitosis:			
Si	9 (64%)	78 (75%)	0.2828
No	5 (36%)	26 (25%)	
Hipoalbuminemia:			
Si	3 (21%)	27 (26%)	0.502
No	11 (79%)	77 (74%)	
Hiperglucemia:			
Si	5 (36%)	41 (39%)	0.789
No	9 (64%)	63 (61%)	
Diabetes mellitus:			
Si	3 (21%)	39 (38%)	0.191
No	11 (79%)	65 (63%)	
Hipertensión arterial:			
Si	5 (36%)	28(27%)	0.344
No	9 (64%)	76 (73%)	

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo- Fichas de recolección: 2019 - 2023.

Tabla N° 02: Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo 2019 – 2023:

Trombocitopenia	Mortalidad		Total
	Si	No	
Si	11 (19%)	48 (81%)	59 (100%)
No	3 (5%)	56 (95%)	59 (100%)
Total	14 (100%)	104 (100%)	118

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo- Fichas de recolección: 2019 - 2023.

- Chi cuadrado: 5.18
- $p < 0.05$.
- Riesgo relativo: 3.67
- Intervalo de confianza al 95%: (1.2 – 5.8)

Respecto a la influencia de la trombocitopenia y el riesgo de mortalidad en sepsis se documenta asociación a nivel muestral con un riesgo relativo > 1 ; expresa esta misma asociación a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior al 5%.

Tabla N° 03: Análisis multivariado de variables asociadas a mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo 2019 – 2023:

Regresión	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Trombocitopenia	1.781	0.020	5.937	1.330	26.508
Sexo	-0.378	0.580	0.685	0.180	2.614
Hiperlactatemia	0.591	0.370	1.805	0.496	6.567
Hiperazoemia	-0.741	0.332	0.477	0.107	2.129
Anemia	-0.673	0.295	0.510	0.145	1.797
Leucocitosis	-0.528	0.451	0.590	0.150	2.326
Hipoalbuminemia	-0.516	0.509	0.597	0.129	2.763
Hiperglucemia	-0.613	0.373	0.542	0.141	2.089
Hipertensión arterial	-0.855	0.254	0.425	0.098	1.848
Diabetes mellitus	0.092	0.893	1.097	0.287	4.188
Constante	5.389	0.089	219.027		

En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para la variable: trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis.

V.- DISCUSIÓN:

Durante la sepsis, la trombocitopenia (TP) es una complicación común ya que el recuento de plaquetas disminuye debido a su consumo y disfunción en la inflamación y la trombosis; así pues, refleja la gravedad de la enfermedad de la sepsis; por lo tanto, se han investigado varios marcadores de plaquetas, especialmente muchos biomarcadores combinados, para predecir la mortalidad y la gravedad de la enfermedad en la sepsis²⁶. En la sepsis, las plaquetas se activan, desempeñan funciones cruciales en la inmunidad y modulan las respuestas fisiológicas a la inflamación y la infección; interactúan con células inmunitarias innatas y ejercen efectos inmunomoduladores mediante la liberación de quimiocinas y citocinas²⁶. Los mecanismos de trombocitopenia son numerosos y los mecanismos multifactoriales a menudo actúan simultáneamente, principalmente debido a una falta de producción y un consumo excesivo, incluidos recuentos anormales de megacariocitos causados por la supresión de la médula ósea, la coagulación intravascular diseminada, la destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmunológico y la destrucción de plaquetas. activación plaquetaria directa e indirecta durante la sepsis²⁷.

En primer término realizamos el análisis bivariado de las variables intervinientes como edad, sexo, hiperlactatemia, hiperazoemia, anemia, leucocitosis, hipoalbuminemia, hiperglucemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial sin verificar diferencias significativas respecto a estas características; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por; Al K. et al ; en Iran en el 2021²²; quienes tampoco registran diferencia respecto a la variable hiperlactatemia entre los pacientes con o sepsis con o sin trombocitopenia.

Posteriormente realizamos el análisis bivariado entre trombocitopenia y mortalidad intrahospitalaria en el contexto de sepsis; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto de riesgo significativo con un riesgo relativo de 3.67, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que la trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en sepsis.

Estos hallazgos son concordantes con lo expuesto por Claushuis T, et al en Reino Unido en el 2018 quienes evaluaron la asociación de la trombocitopenia al ingreso con la la respuesta del huésped en pacientes con sepsis; en 931 pacientes consecutivos; los pacientes con sepsis con recuentos de plaquetas $<50 \times 10^9 / L$ y 50×10^9 a $99 \times 10^9 / L$ presentaron mayor puntaje en las escalas de daño de órganos; la disminución en los niveles de trombocitopenia incrementaron la letalidad (OR IC 95% 2,00 [1,32-3,05] y 1,72 [1,22 -2,44], respectivamente)¹⁹.

También podemos verificar hallazgos similares a lo reportado por Burunsuzoglu B et al en Nigeria en el 2018 quienes evaluaron la mortalidad a largo plazo en pacientes con sepsis en un estudio de cohorte observacional retrospectivo; los 1031 pacientes se dividieron en dos grupos según su recuento de plaquetas: Grupo 1, $<150.000 / \mu L$; Grupo 2, $> 150.000 / \mu L$; los grupos tuvieron estancias hospitalarias y en UCI similares; diferencias significativas en mortalidad (40,3% frente a 17,5%, respectivamente, $p < 0,001$)²⁰.

Finalmente en el análisis multivariado a través de regresión logística; se reconoce la significancia del riesgo únicamente para la variable trombocitopenia como factor pronóstico para mortalidad en pacientes con sepsis.

Observamos hallazgos similares a los descritos en el estudio de Oliveira T, et al en Brasil en el 2013 quienes evaluaron la asociación entre la trombocitopenia y

el comportamiento de las plaquetas en la predicción de la mortalidad en pacientes sépticos; de 56 pacientes incluidos, 34 desarrollaron trombocitopenia durante la sepsis; se encontró que la tasa de mortalidad de los pacientes trombocitopénicos fue del 74% ($p = 0,0741$), frente al 42,8% de los pacientes no trombocitopénicos²¹.

En este caso podemos registrar coincidencia con lo reportado por Al K. et al ; en Irán en el 2021 quienes evaluaron la asociación de los patrones de recuento de plaquetas para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis; en 205 pacientes con una mortalidad general del 47,8%; siendo el recuento medio de plaquetas significativamente menor en los no supervivientes ($105,62 \pm 10,67 \times 10^3 / \mu\text{L}$) ($p < 0,001$); y encontrando en el análisis de regresión logística múltiple, a la trombocitopenia como factor de riesgo de mortalidad (OR= 1 028 [IC 95%: 1,012-1,045], $p = 0,001$)²².

Dentro de las limitaciones encontradas en nuestra investigación, cabe resaltar lo precario del sistema de almacenamiento de historias clínicas lo que limita el acceso a la información; como parte de ello también se evidencio una mala codificación de los diagnósticos lo cual hace imprecisa la delimitación de la población de estudio y finalmente el registro inadecuado de la información dentro de los expedientes lo que hizo necesario prescindir de un número importante de historias clínicas.

VI. CONCLUSIONES

1.-En el análisis bivariado no se aprecian diferencias significativas respecto a las variables intervinientes entre los pacientes con sepsis fallecidos o sobrevivientes.

2.-La frecuencia de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con sepsis con trombocitopenia respecto al grupo sin trombocitopenia.

3.-En el análisis multivariado la trombocitopenia es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis.

VII. SUGERENCIAS

1.-Es pertinente considerar las tendencias observadas en nuestro análisis con el propósito de desarrollar estrategias de vigilancia y prevención secundaria para la identificación oportuna del riesgo de mortalidad intrahospitalaria en la población de pacientes sépticos de nuestro medio.

2.-Es conveniente llevar a cabo nuevos estudios multicéntricos con el propósito de corroborar si las apreciaciones identificadas en nuestra muestra pueden generalizarse a toda la población de pacientes con diagnóstico de sepsis en nuestro entorno hospitalario

3.-Es necesario evaluar la influencia de otras condiciones como variables epidemiológicas, clínicas, analíticas y comorbilidades a fin de integrar esta información con la finalidad de mejorar la capacidad para pronosticar desenlaces adversos en la población de pacientes sépticos de nuestro entorno.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. Crit Care Med. diciembre de 2018;46(12):1889-97.
- 2.- Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. Apoptosis. febrero de 2017;22(2):295-305.
- 3.- Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Flores-Langarica A, Zuidschewoude M, Hitchcock JR, Channell WM, et al. Salmonella-induced thrombi in mice develop asynchronously in the spleen and liver and are not effective bacterial traps. Blood. 7 de febrero de 2019;133(6):600-4.
- 4.- Yang WH, Heithoff DM, Aziz PV, Haslund-Gourley B, Westman JS, Narisawa S, et al. Accelerated aging and clearance of host anti-inflammatory enzymes by discrete pathogens fuels sepsis. Cell Host Microbe. 10 de octubre de 2018;24(4):500-513.e5.
- 5.- Monares-Zepeda E, Ríos-Ayala MA, Maza AG de la. Interpretación clínica de la citometría hemática en el paciente grave. El enfoque del intensivista. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 9 de octubre de 2019;66(2):100-6.
- 6.-Bateman R, Sharpe M, Singer M, Ellis C. The effect of sepsis on the erythrocyte. Review. International Journal of Molecular Sciences, 2017; 18, 1932; 10-16.
- 7.- Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A, Ripoche J. Blood platelets and sepsis pathophysiology: a new therapeutic prospect in critical ill patients? Annals of Intensive Care, 2017; 7:115.
- 8.- Vélez-Paez JL, Velarde-Montero C, Irigoyen-Mogro E, Vélez-Páez P, Cifuentes-López P, Vélez JW, et al. Volumen plaquetario medio como predictor de la

mortalidad en pacientes con sepsis: revisión sistemática y metanálisis. *Infectio*. 2020;162-8.

9.- Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm*. 15 de julio de 2018;2018:3758068.

10.- Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I, et al. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Medicina interna de México*. junio de 2017;33(3):303-9.

11.- Páez JLV, Hidalgo APC, Páez PAV, Moscoso SXA. Índices neutrófilo/linfocitos y plaquetas/linfocitos como predictores de mortalidad en sepsis. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*. 2 de diciembre de 2019;44(1):57-67.

12.-Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigother C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care*. 1 de diciembre de 2017;7:115.

13.- Bedet A, Razazi K, Boissier F, Surenaud M, Hue S, Giraudier S, et al. Mechanisms of Thrombocytopenia During Septic Shock: A Multiplex Cluster Analysis of Endogenous Sepsis Mediators. *Shock*. junio de 2018;49(6):641-8.

14.- Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med*. 22 de mayo de 2019;8(5):728.

15.-Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 8 de diciembre de 2017;2017(1):660-6.

16.-Vardon-Bounes F, Gratacap MP, Groyer S, Ruiz S, Georges B, Seguin T, et al. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One*. 2019;14(10)

17.- Vélez-Paez JL, Velarde-Montero C, Irigoyen-Mogro E, Vélez-Páez P, Cifuentes-López P, Vélez JW, et al. Volumen plaquetario medio como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis: revisión sistemática y metanálisis. *Infectio*. 2020;162-8.

18.-Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. enero de 2021;35(1):e23607.

19.- Claushuis TAM, van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PMC, Hoogendijk AJ, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 16 de junio de 2017;127(24):3062-72.

20.- Burunsuzoğlu B, Saltürk C, Karakurt Z, Öngel EA, Takır HB, Kargin F, et al. Thrombocytopenia: A Risk Factor of Mortality for Patients with Sepsis in the Intensive Care Unit. *Turk Thorac J*. enero de 2016;17(1):7-14.

21.-Oliveira T. Thrombocytopenia in sepsis: an important prognosis factor. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 24(1):35-42.

22.- Al Saleh K, AlQahtani RM. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center: Beyond the APACHE score. *Medicine (Baltimore)*. 7 de mayo de 2021;100(18):e25013.

23.-García J, Reding A, López J. Kadam P, Bhalerao S. Sample size calculation. *Int J Ayurveda Res Calculation of the sample size. RME*. 2013; 2 (8): 217-224.

24.- Mazzanti Di Ruggiero MDLÁ. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *RCB*. 19 de noviembre de 2015;6(1):125.

25.-Fredes MAC, Vergara PR, Borges JE. Actualización de las pautas CIOMS. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*. 13 de octubre de 2018;42(3):55-9.

26.- Hua Y, Wang R, Yang J, Ou X. Platelet count predicts mortality in patients with sepsis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 22 de septiembre de 2023;102(38):e35335.

27.- Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Front Immunol*. 17 de julio de 2019;10:1687.

Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

o DATOS GENERALES:

Edad: _____ años

Género: Masculino () Femenino ().

Lactato arterial: _____

Hiperazoemia: Si () No ()

Anemia: _____

Leucocitosis: _____

Hipoalbuminemia: _____

Hiperglucemia: _____

Diabetes Mellitus Tipos : Si () No ()

Hipertensión Arterial : Si () No ()

II.- VARIABLE INDEPENDIENTE:

Trombocitopenia: Si () No ()

SEVERIDAD DE TROMBOCITOPENIA

Leve : 100 000 – 150 000

Moderado: 50 000 – 90 000

Severo : Menos de 50 000

III.- VARIABLE DEPENDIENTE:

Condición al alta: Vivo: () Fallecido: ()

**SOLICITUD DE APROBACIÓN DE
ANTEPROYECTO DE TESIS**

Señor Dr.

Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana

S.D.:

.....; Alumno de la Escuela Profesional de Medicina Humana de esta prestigiosa Universidad, identificado con DNI:, ID:ante Ud. Me presento y expongo:

Que siendo requisito indispensable para poder optar el Título Profesional de Médico Cirujano, la sustentación de tesis, recorro a su despacho a fin de que se apruebe el Anteproyecto de Tesis titulado:

Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo

Por tanto:

Ruego a Usted acceder a mi petición por ser de justicia.

Trujillo, 24 de Agosto del 2023

.....

ID:

CONSTANCIA DE ASESORIA

Yo.....; Profesora de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, hace constar que está asesorando el Proyecto de Investigación Titulado:

Trombocitopenia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis en el Hospital Belén de Trujillo

De la alumna:

Identificado con ID:

Se expide el presente para los fines convenientes.

Trujillo, 24 de Agosto del 2023

.....

Dr.