

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Posgrados

**VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO:
PREDICTOR de MORTALIDAD en SEPSIS en PACIENTES
CRÍTICOS**

Jorge Luis Vélez Paez, MD

Trabajo de Titulación presentado como requisito para la obtención
del título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Quito, julio de 2014

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Posgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

**VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO:
PREDICTOR de MORTALIDAD en SEPSIS en PACIENTES
CRÍTICOS**

DR. JORGE LUIS VÉLEZ PAEZ

Juan Francisco Fierro Renoy, Dr.
Director del Programa de Posgrados
en Especialidades Médicas

Bolivar Guevara Estevez, Dr.
Director del Posgrado de Medicina Crítica
y Terapia Intensiva

Gonzalo Mantilla Cabeza de Vaca, Dr.
Decano del Colegio de Ciencias de la Salud

Victor Viteri Breedy, PhD.
Decano del Colegio de Posgrados

Quito, julio de 2014

DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad del presente trabajo de investigación quedan a los dispuestos en la política.

Así mismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de éste trabajo de investigación en el repositorio virtual de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

FIRMA: _____

NOMBRE: DOCTOR JORGE LUIS VÉLEZ PAEZ

CI: 1714860259

FECHA: Quito, julio de 2014

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

COLEGIO DE POSGRADOS

DESCRIPCIÓN DE TRABAJOS Y PUBLICACIONES

PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN REVISTAS Y LIBROS

- Vélez JL, Bucheli R, Ramírez V y Casillas I. Volumen Medio plaquetario: predictor de Mortalidad en pacientes críticos. Revista HPAS, 2014 (In press).
- Rangles L, Vélez JL, Sánchez J. Steven Jhonson y Necrólisis Epidérmica Tóxica: A propósito de un caso. METROCIENCIA, 2014 (In press).

PRESENTACIÓN ORAL EN CONGRESOS NACIONALES:

- Vélez JL, Fisiopatología de la Sepsis, Shock Séptico y Disfunción Sistémica Multiorgánica, Curso Nacional de Actualización en Medicina y Cirugía, 7-10 diciembre 2011, Quito-Ecuador.
- Vélez JL, Monitoreo del Paciente Ventilado, Segundas Jornadas Interhospitalarias de Medicina Crítica, 28 Julio-1 Abril 2008, Quito-Ecuador.
- Vélez JL, Bioseguridad en el paciente crítico, Curso de Bioseguridad Hospital Carlos Andrade Marín, 25 septiembre 2009, Quito-Ecuador.
- Vélez JL, Insuficiencia Cardíaca Congestiva en el Adulto Mayor, I Curso Nacional de Actualización Clínico Quirúrgicas y Medicina Crítica Hospital IESS Latacunga, 14-18 abril. 2008, Latacunga Ecuador.

Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención de título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

Quito, julio de 2014

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

COLEGIO DE POSGRADOS

RESUMENES Y JUSTIFICACIONES

TEMA: VOLUMEN PLAQUETARIO: PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS.

RESUMEN:

Estudio prospectivo, observacional, monocéntrico realizado en la unidad de terapia del hospital Pablo Arturo Suárez con una muestra de 64 pacientes sépticos, con criterios de inclusión y exclusión bien definidos.

El resultado con un punto de corte de volumen plaquetario de 10 fl, indica una mortalidad elevada en los portadores de un volumen plaquetario mayor a 10 fl (65%) vs los con un volumen plaquetario inferior a 10 fl (35%).

Los resultados del estudio fueron importantes para abrir el camino en busca de un biomarcador de fácil acceso, bajo costo y fiable, esto impulsó el diseño y puesta en marcha de un estudio con un tamaño muestral superior que nos genere una validez externa mayor, que se lleva a cabo al momento en nuestro hospital abarcando no sólo pacientes críticos, sino también clínicos.

JUSTIFICACIÓN:

Este estudio se justifica plenamente ya que en la actualidad los biomarcadores que predicen severidad en SEPSIS como la procalcitonina y la interleuquina 6 son de difícil acceso, no realizables en todos los centros hospitalarios y de alto coste. Esto hace que tener un biomarcador como el volumen medio plaquetario, que es reportado de forma habitual en el hemograma común, de ser validado se convierta en una herramienta importante para el trabajo clínico diario.

TEMA: STEVEN JHONSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA: A PROPÓSITO DE UN CASO.

RESUMEN.

Se trata de un caso clínico, de un varón de 30 años, portador de crisis convulsivas de 5 años de evolución, quién tres semanas previas a su ingreso inicia terapia farmacológica a base de difenilhidantoína (fenitoína), luego de los cual se hace evidente descamación de piel y mucosas con signo de Nikolsky positivo, siendo diagnosticado de Necrólisis Epidérmica Tóxica/Sd de Steven Jhonson. Pese a tratamiento en unidad de cuidados críticos y posterior transferencia a unidad de quemados, el paciente se sobreinfecta, se usa terapias extremas como la plasmaféresis y se utilizan terapia antibiótica de amplio espectro, pese a ello el paciente fallece demostrándose así la severidad y alta mortalidad de esta entidad nosológica.

JUSTIFICACIÓN.

Este reporte de caso se justifica por que el Sd de Steven Jhonson/Necrólisis Epidérmica Tóxica son entidades poco prevalentes, sin embargo varias veces confundidas y mal diagnosticadas por su presentación clínica inicial que asemeja estados de hipersensibilidad/alérgicos; por esta razón este tipo de informes nos familiarizan más con la presentación clínica, causas desencadenantes y opciones terapéuticas en estas enfermedades poco frecuentes.

TEMA: FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS, SHOCK SÉPTICO Y DISFUNCIÓN SISTÉMICA MULTIORGÁNICA.

RESUMEN.

Presentación de tema en congreso, que implicó la explicación de la biología molecular, cambios bioquímicos, inmunológicos y biofísicos, que determinan el comportamiento del paciente portador de estos sépticos cuya magnitud determina una severidad variable dependiente del agente virulento, predisposición genética y manejo terapéutico temprano y adecuado, que va desde la SEPSIS, pasando por la SEPSIS SEVERA y terminando en la expresión más intensa de la sepsis, el CHOQUE o SHOCK SÉPTICO, estados determinados por el impacto multisistémico expresado por el grado de disfunción multiorgánica, la misma que ha sido objetivada por escalas validadas como el SOFA score o el MODS score, de creación europea el primero (Dr. Jean LoisVincent-Bélgica) y norteamericana el segundo (Dr. Jhon Marshall-Canadá).

JUSTIFICACIÓN:

Tema justificado por la alta prevalencia de la patología séptica, que exige un conocimiento cabal de las bases fisiopatológicas y moleculares en miras de dar un tratamiento global adecuado, que implicará de forma tácita mejoría en la morbi-mortalidad de los enfermos portadores de esta noxa.

TEMA: MONITOREO DEL PACIENTE VENTILADO.

RESUMEN.

Presentación de tema que se basó en la explicación de cómo el médico de cuidado crítico debe monitorear al paciente ventilado mecánicamente, con el fin de evitar el daño inducido por la ventilación mecánica que entre otros abarca al volutrauma, biotrauma y atelectrauma.

Se enfatizó en marcadores de baja complejidad como la pulsioximetría, hasta monitoreo respiratorio avanzado basado en curvas de presión-volumen; flujo-volumen y cálculo de interfaces como la compliance, la elastancia, la resistencia de la vía aérea.

JUSTIFICACIÓN.

Aproximadamente el 30 al 50% de los pacientes ingresados en las unidades de cuidado intensivo, requieren en algún momento de su evolución ingresar a ventilación mecánica invasiva, modalidad terapéutica salvadora pero no exenta de complicaciones e incremento de la mortalidad, cuando no se usa y monitorea de forma adecuada.

TEMA: BIOSEGURIDAD.

RESUMEN.

Presentación de tema, cuya necesidad se generó en un brote de infecciones respiratorias por *Acinetobacter baumannii*, que coincidió con casos de influenza A H1N1 en la UTI del HCAM, por lo que los tópicos abordados fueron el lavado de manos, las medidas de aislamiento de contacto y respiratorio, en miras de controlar los brotes y proteger mediante el conocimiento al personal de salud con relación directa con los pacientes infectados.

JUSTIFICACIÓN.

El tema expuesto se justificó plenamente por los sucesos narrados, además previo a la conferencia mediante encuestas se determinó el desconocimiento total de las medidas de bioseguridad básica en la UTI.

TEMA: INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA EN EL ADULTO MAYOR.

RESUMEN.

Presentación de tema, que implico la explicación inicial de las diferencias fisiológicas y fisiopatológicas en los distintos grupos etáreos, como método introductorio, para explicar el funcionamiento cardíaco patológico y sus implicancias clínico-funcionales en el paciente anciano.

JUSTIFICACIÓN.

El enfoque no diferenciado del paciente adulto y del paciente anciano, que de por sí tienen comportamientos y respuestas diferentes ante noxas similares, obliga a individualizar a éste grupo etáreo ante la ausencia de suficientes médicos especializados en Geriatria.

Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención de título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

Quito, julio de 2014



Hospital General Pablo Arturo Suárez



Quito, DM, Julio 23 de 2014

CERTIFICACIÓN

Por medio del presente certifico que el Doctor Jorge Luis Vélez, Médico Tratante que labora en la Unidad de Terapia Intensiva de este hospital, es autor del artículo: "VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO: PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS", el artículo está aprobado y será publicado en el próximo número de la revista de la Institución.

Atentamente,


Msc. Sandra Aguilera
Editora de la Revista del Hospital Pablo Arturo Suárez
HOSPITAL PABLO ARTURO SUÁREZ



Ángel Lasker OES-301 y Médico
Teléfono: 0223993 3898141 2202640 Ext. 110
www.msp.gob.ec

VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO: PREDICTOR de MORTALIDAD en SEPSIS en PACIENTES CRÍTICOS.

AUTORES

Dr. Jorge Luis Vélez*. Dr. Ramiro Bucheli Vaca*. Dra. Vanessa Alexandra Ramírez*. Md. Isaac Hernán Casillas Peña.**

* Médico Tratante de la Unidad de Cuidados Intensivos.

** Médico Residente de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Contactar con los autores al mail jorgeluisvelez13@hotmail.com.

RESUMEN

El volumen plaquetario medio es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas, es además un indicador de la activación plaquetaria. No se cuenta con un punto de corte establecido porque los valores son cambiantes y varían de población en población de acuerdo con la técnica utilizada para medirlo y el tiempo de realización de la prueba; sin embargo, está establecido que los valores superiores a 9.5 fentolitros (fL) se correlacionan con enfermedades que tienen como sustrato la inflamación, disfunción endotelial y un estado protrombótico. Está demostrado que el incremento del volumen plaquetario medio se correlaciona con mal pronóstico en pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus, sepsis, enfermedades cardiovasculares, embolismo pulmonar y enfermedades inmunoinflamatorias.

En nuestro estudio queremos verificar que en procesos sépticos de cualquier etiología, el volumen plaquetario medio aumentado se correlaciona con pronóstico de vida desfavorable.

Palabras clave: volumen plaquetario medio, sepsis.

SUMMARY

Mean platelet volume is the geometrical measure of the platelets size and has an inverse relationship with the number of these, it's also an indicator of platelet activation. There isn't a stablished cut-off point because the values are constantly changing and varies from population to population according to the technique used and testing time; However, it is established that values higher than 9.5 femtoliter (fL) correlate with diseases that have inflammation, endothelial dysfunction, and a prothrombotic state as a substrate. Evidence shows that increased mean platelet volume correlates with poor prognosis in patients with metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular disease, sepsis, pulmonary embolism and immuno-inflammatory diseases.

In our study we want to check that in septic processes of any etiology, an increased mean platelet volume is correlated with unfavorable prognosis of life.

INTRODUCCION.

El volumen plaquetario medio tiene gran importancia en varias enfermedades como pueden ser sépticas de cualquier índole, cardiovasculares, síndrome metabólico, diabetes mellitus, etc. Por lo general este

parámetro no se ha considerado como predictor de mortalidad, pero existen pocos estudios donde se considera que valores mayores a 9,5fl, el paciente tiene pobre evolución clínica añadido a mal pronóstico; además la medición del volumen plaquetario puede estar influenciado por múltiples

factores: genéticos, técnicas de medición, tiempo de exposición de la muestra al ambiente, etc.

OBJETIVO

Este estudio tiene como objetivo evaluar la variabilidad del volumen plaquetario y su correlación con mortalidad, en los pacientes que ingresaron a la UCI del Hospital Pablo Arturo Suarez con diagnóstico de sepsis o choque séptico de cualquier etiología.

METODOS

Este es un estudio prospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pablo Arturo Suarez, los sujetos investigados fueron hombres y mujeres internados en la Unidad; quienes conformaron un tamaño muestral de 64 pacientes

Se midió el volumen plaquetario medio en diferentes cuadros sépticos con predominancia de los focos abdominal, urinario, pulmonar, ginecológico; desde julio del año 2012 a noviembre del año 2013.

El volumen plaquetario medio fue obtenido del hemograma realizado en cada paciente al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos con posterior seguimiento hasta el alta de la unidad, a partir de muestras de sangre en las que se usó el EDTA como anticoagulante. El analizador utilizado fue un modelo ABX Pentra60, basado en impedancia citometría de flujo y fotometría, con un coeficiente de variación de las medidas repetidas inferior al 0,09%, medio 1,11% y una mayor diferencia de medidas observada del 10%. Según el método de medición usado, el valor promedio del volumen plaquetario medio considerado normal en la población fue de 8,9fl (rango: 7,4-10,4fl).

MARCO TEORICO

Existen muy pocos estudios, en donde se considera al VPM como predictor de mortalidad. El volumen plaquetario medio es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia.⁽¹⁾ Para determinar un rango de volumen plaquetario normal, se han realizado diversos estudios de cohorte en los que se determinó que 95% de 326 pacientes tuvieron un volumen plaquetario entre 7.2 y 11.7 fL, y que un paciente con volumen plaquetario medio mayor a éste debía ser cuidadosamente evaluado, especialmente para enfermedades arteriales oclusivas.⁽²⁾

En otro estudio se determinó el volumen plaquetario medio de 8.8 fL, con límites de 6.7 y 14.3 fL, sin encontrar diferencias significativas entre sexos.⁽³⁾

Formación y activación de las plaquetas En la especie humana, los megacariocitos representan de 0.05% a 0.1% de las células nucleadas de la médula ósea y su número aumenta cuando se incrementa la demanda de plaquetas. Los megacariocitos tienen un diámetro promedio entre 20 y 25 micrones y volumen de 4700 ± 100 fL. Cada megacariocito produce alrededor de 1000 a 3000 plaquetas.⁽³⁾

Los megacariocitos se encuentran típicamente en la médula ósea; sin embargo, también se han localizado en la circulación y en los pulmones (4). A partir de estas células gigantes se forman las plaquetas como fragmentos anucleados que carecen de ADN pero contienen ARN mensajero derivado de sus células productoras y la maquinaria traslacional para la síntesis de proteínas. Después de dejar la médula ósea, las plaquetas circulan durante 10 días.⁽⁵⁾

En el cromosoma 7q22.3 se encuentra un locus genético que se asocia con el volumen plaquetario medio; el alelo G menor rs342293 se asoció con aumento del volumen plaquetario medio y también con disminución de la reactividad plaquetaria, medida como la

proporción plaquetaria activada unida a la anexina V y el nivel de unión al fibrinógeno. Con base en lo anterior, se concluye que el locus 7q22.3 es responsable de una pequeña fracción (1.5%) de la variabilidad total del volumen plaquetario medio atribuible a factores genéticos, lo que puede resultar, en ocasiones, en elevación de volumen plaquetario medio sin causa aparente, confiriendo el mismo riesgo independiente de mal pronóstico y mayor prevalencia en enfermedades cardiovasculares y protrombóticas. ⁽⁶⁾

Las plaquetas son decisivas para la hemostasia primaria y la reparación del endotelio, tienen un papel clave en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos y contribuyen a los eventos cerebrovasculares. Asimismo, participan en el proceso de formación de placas de ateroma. ⁽⁵⁾

La relación entre la inflamación vascular aún no se ha esclarecido; sin embargo, se conoce que las plaquetas son una fuente de mediadores inflamatorios y que la activación de las plaquetas puede ser un componente clave en la aterotrombosis y en diferentes procesos patológicos. El interés en el papel de las plaquetas en la respuesta del huésped a las infecciones y a diversas enfermedades se ha incrementado en los últimos años. Es frecuente que se afecte la función de las plaquetas cuando coexiste infección por VIH, dengue y sepsis. La gravedad y la mortalidad de algunas enfermedades se correlacionan con el grado de trombocitopenia. ⁽⁷⁾

Las plaquetas grandes son metabólicamente y enzimáticamente más activas que las pequeñas y tienen alto potencial trombótico debido al aumento del tromboxano A2 y B2 por unidad/volumen y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa. Las plaquetas grandes son más densas y contienen más gránulos- α que pueden liberar sustancias protrombóticas incluidos: factor plaquetario, selectina- P y factor derivado del crecimiento plaquetario, factor quimiotáctico mitogénico que contribuye a la

proliferación vascular neo-intimal. Este tipo de plaquetas tiene pobre respuesta al tratamiento antiplaquetario porque están más reticuladas que las plaquetas de tamaño normal. ⁽⁸⁾

En los modelos experimentales, y también en el ser humano, se ha demostrado que las plaquetas grandes se agregan rápidamente con ADP y colágeno, contienen más gránulos densos y producen en mayor cantidad factores protrombóticos, como tromboxano A2, serotonina y trombomodulina, en comparación con las plaquetas de tamaño normal o reducido. El volumen plaquetario se determina en la megacariopoyesis y en la trombopoyesis y no tiene relación alguna con la edad de la plaqueta. El volumen plaquetario medio tiene asociación con las concentraciones de trombopoyetina e interleucina-6, citocinas que regulan la ploidia de los megacariocitos y el número de plaquetas. ⁽⁹⁾

Bajo circunstancias normales existe una relación inversa entre el tamaño y el número de plaquetas. Por tal razón, la masa plaquetaria total, producto del volumen plaquetario medio y la cuenta plaquetaria ("plaquetocrito") está estrechamente regulada. Cuando hay una disminución de la cuenta plaquetaria, la trombopoyetina estimula los megacariocitos de la médula ósea y sus núcleos se vuelven lobulados, con un contenido alto de ADN (mayor ploidia). ⁽⁹⁾

Los megacariocitos estimulados producen grandes plaquetas. Por consiguiente, se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio alto en trombocitopenia destructiva cuando coexiste la estimulación de megacariocitos. De forma inversa se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio bajo en estados trombocitopénicos asociados con hipoplasia o aplasia medular. ⁽⁹⁾

Una excepción en esta relación ocurre en el secuestro esplénico, en el que se ve el volumen plaquetario medio bajo debido a un gran secuestro plaquetario. En estados hipoesplénicos se aprecia un volumen

plaquetario medio alto porque no hay bazo que secuestre a las plaquetas grandes. ⁽⁹⁾

Medición del volumen plaquetario medio: La evidencia científica ha mostrado que la medición del volumen plaquetario medio tiene utilidad diagnóstica

como marcador de riesgo cardiovascular; sin embargo, muchos clínicos no utilizan este parámetro debido a las dificultades asociadas con la medición de este marcador. Los problemas técnicos asociados son los siguientes: ⁽⁴⁾

a) Las diferentes técnicas para medir volumen plaquetario medio arrojan resultados diferentes. El sistema Beckman-Coulter utiliza impedanciometría

y calcula el volumen plaquetario medio a través de una curva plaquetaria ajustada. Los instrumentos de Bayer utilizan la medida de dispersión de láser en dos ángulos; el histograma plaquetario se calcula por el ángulo de dispersión más alto; con base en eso se calcula el volumen plaquetario medio por la medida del volumen de las plaquetas. Cuando se compararon los resultados de estos dos instrumentos de medición se observó una diferencia superior a 40%.

b) El valor de referencia de volumen plaquetario medio varía con la cuenta plaquetaria, lo que refleja la homeostasia regulatoria de la masa plaquetaria total. De este modo, se debe usar un normograma para interpretar el volumen plaquetario medio que tome el número de plaquetas como referencia.

c) No existe ninguna calibración estandarizada.

d) El volumen plaquetario medio varía con el tiempo en las muestras anticoaguladas con EDTA. Los cambios plaquetarios inducidos por EDTA ocasionan incremento progresivo del volumen plaquetario medio cuando se mide por impedanciometría. En términos generales, el aumento de volumen plaquetario medio aumenta más de 30% después de cinco minutos de la exposición, y aumenta de 10 a

15% en las siguientes dos horas. El efecto de EDTA en volumen

plaquetario medio con medición por análisis óptico no está bien documentado, pero es impredecible, en muchas de las muestras de algunos pacientes y aumentando en otras.

e) El volumen plaquetario medio es más útil para evaluar pacientes trombocitopénicos. De cualquier forma, las plaquetas bajas son marcadas por el instrumento de medición debido a la presencia de partículas que se entrometen, por consiguiente el volumen plaquetario medio puede no ser preciso.

Aplicaciones del volumen plaquetario medio:

Típicamente, el volumen plaquetario medio se utilizaba como auxiliar diagnóstico en macrotrombocitopenias congénitas poco comunes y como parte del abordaje de trombocitopenias periféricas autoinmunes. ⁽⁸⁾

Actualmente, se reconoce al volumen plaquetario medio como un marcador de riesgo útil para la predicción de tromboembolismo pulmonar y concomitantemente como predictor pronóstico clínico en estados sépticos; de forma independiente con lo antes mencionado, el volumen plaquetario medio también puede estar elevado en los pacientes con consumo de tabaco, obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hiperlipidemia. La elevación del volumen plaquetario medio se asocia con otros marcadores de actividad plaquetaria, incluyendo el incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis del tromboxano, liberación de β -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas. Un volumen plaquetario medio elevado al ingreso del paciente se correlaciona como predictor desfavorable en pacientes con patologías sépticas de base. ⁽⁸⁾

En base a lo expuesto anteriormente; se realizó un estudio prospectivo en el Hospital Pablo Arturo Suarez en la Unidad de Cuidados Intensivos, en donde se hizo el seguimiento a

una muestra de 64 pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis o choque séptico de cualquier etiología, tomándose muestras de sangre (arterial o venosa), de las cuales se obtuvieron hemogramas completos, sin embargo el dato de interés para el estudio fue el volumen medio plaquetario, el mismo que se evaluó diariamente hasta el alta del paciente; de los valores obtenidos se realizó la tabulación correspondiente a fin de identificar el valor predictivo de mortalidad.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Posterior a la tabulación de los valores obtenidos de los hemogramas de la muestra de 64 pacientes se identificó que un valor mayor a 10 ft en el volumen corpuscular medio se correlacionaba como predictor de mortalidad en los pacientes que cursaban con estados sépticos (gráfico 2).

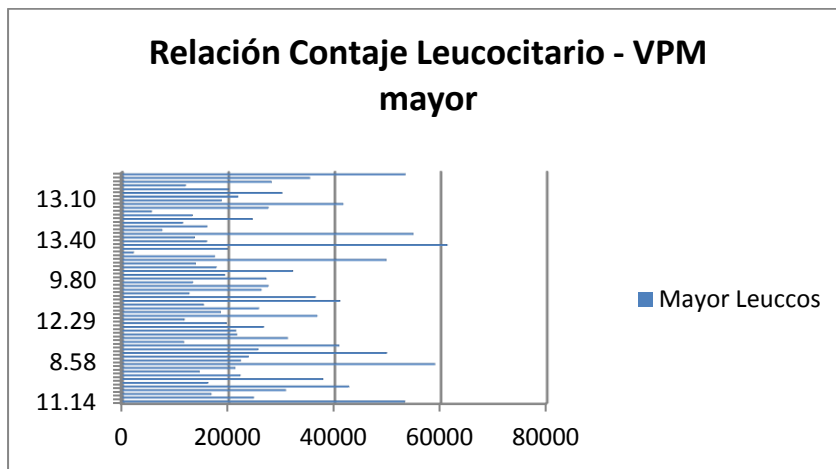


Gráfico 1: Imagen que evidencia la correlación positiva entre VPM alto y contajes Leucocitarios elevados. Nótese que con un VPM mayor de 13 el contaje leucocitario supero los 60000 leucocitos.

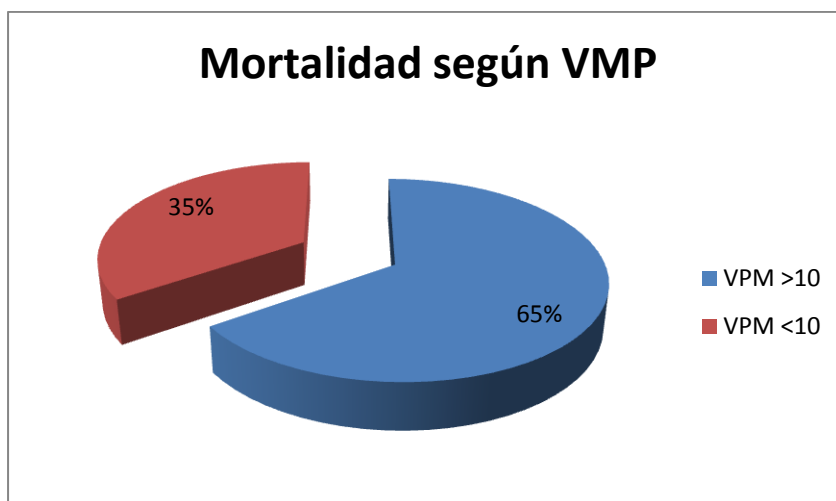


Gráfico 2. Imagen evidencia la correlación positiva entre mortalidad y tamaño plaquetario, de los muertos el 65% tenía un VPM > 10 y un 15% un VPM < 10.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El volumen plaquetario medio es un marcador de inflamación, trombosis y disfunción

endotelial que ha adquirido importancia en relación a su significado en enfermedades que tienen como sustrato un componente

inmunoinflamatorio y protrombótico. Su implementación en la evaluación clínica cotidiana de pacientes con factores de riesgo, es una maniobra costo-efectiva que orienta al médico a la toma de decisiones y en el seguimiento de una conducta terapéutica adecuada.

Por tanto luego de revisar los valores obtenidos de la muestra del estudio, se puede concluir que si un paciente presenta un volumen medio plaquetario igual o mayor a 10 fl tendrá mayor probabilidad de fallecer; se observó, además, que pacientes que fueron dados de alta con un volumen plaquetario $\geq 10 \text{ fl}$, y en una condición clínica adecuada, posteriormente presentaron deterioro clínico y finalmente fallecieron fuera de la unidad de cuidados intensivos.

Los resultados obtenidos en este estudio se suman a otros reportados en la literatura mundial, que proponen al volumen medio plaquetario como en buen predictor de severidad y mortalidad en pacientes sépticos y otras condiciones clínicas. Sin embargo, la pequeña muestra del estudio y el ser monocéntrico, exige estudios que abarquen un universo más grande y que sean multicéntricos para dar una validez externa más relevante a los resultados.

BIBLIOGRAFIA


1. **Volumen plaquetario medio, el tamaño si importa. Artículo de revisión. Medint. Mexico 2013; 29:307-310. Alonso Gutierrez-Romero, YsleGutierrez-Grobe, Raul Carrillo-Espe.**
2. **Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. Thromb Res 2011;128:358-360.**
3. **Agustino AM, Piqueras R, Pérez M, García de Rojas P, Jaqueti J, Navarro F. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en una población sana. Rev DiagnBiol 2002;51.**
4. **Italiano Jr J, Hartwig JH. Megakaryocyte Development and Platelet Formation. En: Michelson AD. Platelets. 2a ed. San Diego: Elsevier, 2007;23-44.**
5. **Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2007; 357: 2482-2494.**
6. **Soranzo N, Rendon A, Gieger C, Jones CI, Watkins NA, Menzel S, et al. A novel variant chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume counts, and function. Blood 2009; 113:3831-3837.**
7. **Smith TM, Weyrich AS. Platelets as Central Mediators of Systemic Inflammatory Responses. Thromb Res 2011; 127:391-394.**
8. **Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J ThrombHaemost 2010; 8: 148-156.**
9. **Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Moríñigo Muñoz JL, Sánchez Fernández PL, Arribas Jiménez A, Diego Domínguez M, et al. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. Rev EspCardiol 1998; 51: 816-822.**

ENS/CERT/BIB/19-2014
Quito, 22 de Julio de 2014

CERTIFICACION

Por medio del presente certifico que el Dr. Jorge Velez Médico Intensivista del Hospital Pablo Arturo Suárez, es autor del artículo con el Tema: " **STEVEN JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA DESENCADENADA POR FENITOINA A PROPOSITO DE UN CASO**", el mismo que se encuentra aprobado y se publicará en la Revista Metro Ciencia, en el mes Diciembre de 2014.

Atentamente,



Dr. Carlos León

Director-Editor Revista Metro Ciencia.
Hospital Metropolitano

Alejandra



Hospital
Metropolitano
BIBLIOTECA

STEVEN JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA DESENCADENADA POR FENITOINA A PROPOSITO DE UN CASO

RANGLES Lorena, MD; VELEZ Jorge, DR; SANCHEZ Juan, MD
HOSPITAL PABLO ARTURO SUAREZ
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
QUITO-ECUADOR

RESUMEN

El Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica es una rara complicación aguda secundaria al uso de fármacos que afecta piel y mucosas. Se presenta el caso de un paciente de 30 años con antecedentes de epilepsia que durante tres semanas recibe como tratamiento Fenitoína, desarrolla exantema que progresa a Necrólisis Epidérmica Tóxica. Es ingresado a cuidados intensivos donde realiza choque séptico con falla multiorgánica por lo que fallece.

INTRODUCCION

El Síndrome de Steven Johnson (SSJ) es un cuadro de hipersensibilidad severa con afectación mucocutánea que evoluciona a Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Es desencadenada por enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, vacunas, pero principalmente por infecciones causadas por virus, hongos o bacterias y por medicamentos en el 50% de casos de SSJ y el 80% de NET, de los cuales, las sulfonamidas, cefalosporinas, quinolonas y anticomiciales: carbamazepina, fenitoína, ácido valproico; son los más frecuentes con 172, 23, 11 y 15 veces mayor riesgo de producir esta enfermedad respectivamente.

El SSJ y NET es una rara enfermedad que se presenta en 1,6 a 6 casos por millón de personas al año, con una alta mortalidad que va del 5 al 40%, teniendo como causa más frecuente a la sepsis, en su mayor parte afecta a mujeres en proporción 2:1, ocurriendo entre la segunda y cuarta década de vida.

En cuanto a la patogénesis se describen varios mecanismos, el más conocido como causa de muerte celular epidérmica masiva es la apoptosis, esta se produce por dos vías, la primera por interacción Fas-FasL, en donde Fas (CD95) es un receptor transmembrana ubicado en la superficie celular de los queratinocitos, y FasL es un ligando que se expresa en las células T y NK, que normalmente permite el intercambio de la capa cornea, sin embargo, en la NET aumenta el FasL lo que produce mayor apoptosis; la segunda es por células T citotóxicas (CD8) que expresan y liberan perforinas y granzimas B ocasionando exocitosis y por ende apoptosis. Estos dos procesos pueden expresarse o no juntos.

Clínicamente, 1 a 3 semanas antes de la aparición de lesiones pleomórficas mucocutáneas presenta un pródromo catarral, fiebre de hasta 41°C, tos y odinofagia, el cuadro empeora entre el tercer y sexto día, en caso de superarlo logra epitelización completa al mes. Dérmicamente inicia como máculas irregulares purpúricas parduzcas que

progresan a necrosis expresada como ampollas flácidas que se desprenden fácilmente (Signo de Nikolsky), así, esta patología se divide en tres grupos dependiendo del porcentaje de superficie corporal desprendida o potencialmente desprendible, menos del 10% nos indicará que se trata de SSJ, mayor al 30% NET y entre el 10 y 30% síndrome intermedio. Las mucosas más afectadas son las bucales, conjuntivales, genitales, urinarias, gastrointestinales y tracto respiratorio superior. Dentro de las manifestaciones sistémicas más frecuentes se halla la insuficiencia cutánea aguda, falla renal y distress respiratorio agudo el cual nos indica mal pronóstico.

El diagnóstico de esta entidad, se lo realiza por la clínica especialmente la morfología de las lesiones, sin embargo puede no ser suficiente y confundirse con otras patologías que presentan desprendimiento epidérmico como el eritema multiforme y síndrome de piel escaldada, por lo que se requerirá tomar una biopsia de piel encontrando así en el SSJ edema subepidérmico, epidermolísis, formación bullosa, macrófagos en la dermis, dendrocitos y FNTa.

Los dos pilares fundamentales en el tratamiento son el retiro del fármaco desencadenante lo que nos disminuye la mortalidad en un 30% y el manejo sintomático del paciente, como gran quemado, implicando así monitorizar, controlar el dolor, hidratar en base a la fórmula de Parkland, iniciar antibioticoterapia tópica y/o sistémica de ser necesario, nutrición hipercalórica e hiperprotéica según tolerancia se considerará vía enteral o parenteral, cuidado

de la piel, ojos y mucosas. El tratamiento que nos ayuda a frenar la evolución incluye suspender corticoides, iniciar plasmaféresis para acelerar la eliminación del fármaco, inmunoglobulina intravenosa que bloquea el receptor Fas y la ciclofosfamida que suprime los linfocitos T citotóxicos, estos dos últimos sin demostrar aún su eficacia.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 30 años de edad, nacido y residente en Quito, con antecedente de alergia a la penicilina y crisis convulsivas tónicas clónicas generalizadas hace 5 años que inicia tratamiento con Fenitoína 100 mg durante las últimas 3 semanas.

Una semana antes del ingreso el paciente presenta lesión a nivel del pene para lo que recibe Betametasona, Clotrimazol y Neomicina en crema; a los 5 días cursa con cefalea, odinofagia, inyección conjuntival y alza térmica no cuantificada que se acompaña de expectoración amarillenta de predominio nocturno en moderada cantidad, por lo que acude a facultativo particular quien administra penicilina intravenosa, prescribe acetaminofèn y gentamicina oftálmica. A las 2 horas presenta edema palpebral, eritema generalizado y dificultad respiratoria que va en aumento por lo que acude a emergencias luego de 4 horas. Allí es tratado como reacción alérgica a la penicilina recibiendo antihistamínico, corticoide, analgesia e interconsultan a UCI decidiendo su ingreso.

Al examen físico en UCI se observa a paciente álgico, orientado, TAM 50 mmHg que responde adecuadamente a carga hídrica, FC 100 lpm, presenta edema facial y

palpebral bilateral con secreciones purulentas, vesículas y erosiones en lengua, labios edematizados ulcerados en porción inferior, lesiones pleomórficas purpúreas y desprendimiento cutáneo que compromete

el 45% de superficie corporal (Nikolsky positivo). En glande y prepucio placa blanquecina con úlceras.



Fig. 1. Múltiples zonas de desprendimiento epidérmico y afectación mucosa

Además, se evidencia expectoración amarillenta, MV abolido en campo derecho, estertores en tercio medio e inferior, con

compromiso oxigenatorio realizando saturaciones de 84% y PaFi de 168. En Rx de tórax infiltrado intersticial basal derecho.



Fig.2. Rx AP de tórax. Imagen radiopaca basal derecha compatible con infiltrado intersticial

En laboratorio de ingreso leucocitos 5230, linfocitos 9,5, Hematocrito 46,7%, Plaquetas 230.000, BBT 1,32, creatinina 1,5, sangre oculta en heces positivo, Amilasa 1228, VIH y VDRL negativo. Los scores de ingreso APACHE 10, SOFA 16 y SCORTEN 2.

El paciente recibe hidratación, NPT, manejo como gran quemado, oxigenoterapia con sistema venturi, analgesiado con Metamizol y Fenatanyl, antibioticoterapia en base a ciprofloxacina y gentamicina oftálmica, protección gástrica, profilaxis para trombosis venosa profunda, cuidado bucal, mucosas, oftálmico y de piel.

Paciente que durante sus dos primeros días se presenta con evolución estacionaria, al tercer día realiza broncoespasmo que cede con nebulizaciones de salbutamol, el cuarto día aumenta el porcentaje de piel afectada al 80% de SC, con evidente compromiso hemodinámico, respiratorio, hematológico (leucopenia, anemia, plaquetopenia) e infeccioso secundario a sepsis, por lo que se sedoanalgesia, orointuba, coloca en ventilación mecánica e inicia vasoactivo

dopamina; se realiza cultivo de sangre y secreción traqueal los cuales son negativos.

Se intenta transferir al paciente desde su ingreso a UCI para manejo en Unidad de Quemados, el cual se logra al cuarto día de hospitalización. Allí el paciente recibe plasmaféresis sin mejoría del cuadro, al contrario el mismo compromete el 90% de SC; además, realiza neumonía asociada a la ventilación mecánica que desarrolla choque séptico refractario con fallo multiorgánico llevando a su muerte.

DISCUSION

El SSJ fue descrito en 1922 por Stevens y Johnson, inicialmente se pensó que era una entidad similar al eritema multiforme (EM) mayor pero distinta a la NET, sin embargo algunos estudios han propuesto que anatomopatológicamente la NET y el SSJ son una misma entidad con diferentes grados de severidad y diferente al EM. Se define como lesiones pleomórficas mucocutáneas

dolorosas inicialmente en cara y tronco, que progresan a necrosis ocasionando desprendimiento epidérmico y si este es mayor al 30% se denomina NET. Dentro de los factores desencadenantes más del 50% es debido a fármacos, reacción que se evidencia con su inicio en un periodo menor a 3 meses cuando el paciente recibe tratamiento crónico con fármacos como la fenitoína.

El cuadro se presenta 1 a 3 semanas previa a la aparición de las lesiones con un pródromo catarral, hasta llegar a su mayor desarrollo entre el tercer y sexto día, la duración aproximada es de 4 días en el SSJ y 6 días en NET, e inicia la regeneración epidérmica de los 7 a 10 días. En caso de reexposición al fármaco la enfermedad se desarrolla más rápido.

A diferencia de reacciones alérgicas, las lesiones en el SSJ y la NET responden a una fisiopatología distinta, ya que están mediados por respuesta de linfocitos T citotóxicos frente a queratinocitos alterados (agentes infecciosos o fármacos). La apoptosis se desencadena a través de mediadores solubles, por ejemplo el ligando de Fas, granzimas, perforina, y granulisina. La histopatología confirma el proceso patológico como una dermatitis de interfase (citotóxica).

Las lesiones en la NET pueden comprometer los ojos en un 35% causando inflamación conjuntival, pérdida glandular lacrimal, entropion cicatricial, úlceras corneales, que se acompaña de fotofobia, alteraciones de la visión pudiendo llegar a la ceguera; compromiso ótico; en boca y a lo largo del tracto gastrointestinal úlceras que en boca ocasionan dolor llevando a disfagia y por ende uso de NPT para su alimentación y en

intestino provocan pérdidas sanguíneas que se comprueba por presencia de sangre oculta en heces, disminución del hematocrito y valores altos de amilasa; en el tracto respiratorio ocasiona neumonitis intersticial que va de localizada a difusa desencadenando síndrome de distrés respiratorio con el consiguiente requerimiento de apoyo ventilatorio mecánico; alteraciones hidroelectrolíticas y de azoados por pérdida masiva de fluidos que siendo tratado como gran quemado se supera; la uretritis puede llevar a retención urinaria debido a disuria; y por último, insuficiencia cutánea aguda que produce intenso dolor, pérdidas hidroelectrolíticas y al ser un área expuesta mayor probabilidad de infección, se reportan casos de afección del SNC con afectación cerebral difusa.

El tratamiento fue encaminado a suspender el fármaco desencadenante, a la reposición hidroelectrolítica, nutrición, manejo del dolor, cuidado ocular y mucosas, manejo de lesiones dérmicas como gran quemado, medidas de asepsia e inicio de antibióticos sistémicos, se usó plasmaféresis para acelerar la eliminación del fármaco y disminuir los niveles de citocinas inflamatorias.

Por todo lo dicho anteriormente el paciente presenta gran inmunosupresión correlacionándose con la mayor causa de muerte que la sepsis que ocasionó choque y fallo multiorgánico. De ahí la importancia de ser tratado dentro de los primeros siete días pues la mortalidad es del 4% que aumenta al 83% al pasarse de ese periodo.

BIBLIOGRAFIA

1. Palomino Yamamoto Manuel, Fisiología de la Piel Revista Peruana de Dermatología. 2001;11(2)
2. Vanessa Ngan y Col, Sociedad Dermatológica Nueva Zelanda. 2003. <http://dermnetnz.org/reactions/sjs-ten.html>.
3. Christian Aburto y Col. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a infección por Mycoplasma pneumoniae y virus herpes. Folia Dermatol. 2005; 16 (2)
4. Allan S. Brett. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Stevens-Johnson Syndrome. Southern Medical Journal. 2001; 94(3)
5. Darren G. Gregory. The Ophthalmologic Management of Acute Stevens-Johnson Syndrome. The Ocular Surface. 2008; 6 (2)
6. Alejandro Crosi y Col. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev Med Uruguay 2004; 20: 172-177
7. Barzin Khalili y Col. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:272-281.
8. María Soledad Zegpi, Celso Castillo, Claudia Salomone.. Caso clínico dermatológico. Rev. Chil. Pediatr. 73 (4); 390-391, 2002.
9. García Doval Ignacio y Col. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. Actas Dermosifiliogr 2000;91:541-551
10. Soto Víctor, Rodríguez Rosa. Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica por profilaxis con Targa en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Lambayeque, Perú. Acta médica Peruana, 2007; 24:(1).
11. Teraiza Mesa Rodríguez. Síndrome de Stevens Johnson posterior al uso de carbamazepina en paciente esquizofrénico: Reporte de caso. Psiquiatria.com. 2011; 15:5
12. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4 + and CD8 + cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. J Immunol. 1995;155:462-72
13. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94:419-36
14. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994;331:1272-85
15. Bastuji-Garín S, Fouchard N, Bertocchi M y col. Scortén. A severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000; 115: 149-153
16. Yager J.A. Erythema multiforme, Stevens Johnson Syndrome and epidermal necrolysis: a comparative review. V dermatology 2014.
17. Henry. GK. Evidence of neuropsychological dysfunction in Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: case report. Clin. Neuropsychol. 2014 Jun. 19: 1-10.

18. Hotaling. JM, Hotaling. AJ.
Otitis complications of Stevens
Johnson Syndrome and Toxic

Epidermal Necrolysis. Int. J. Pediatric
Otorhinolaryngol. 2014 May



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD
DE LA UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DEL ECUADOR
COLEGIO DE ENFERMERAS Y ENFERMEROS DE PICHINCHA

Confieren el Presente

Diplomario

Al Señor (a/ita): Doctor **JORGE VÉLEZ**

Por haber participado en calidad de:

Conferencista del tema:
Fisiopatología de Sepsis Shock Séptica y Disfunción
Sistémica Multiorgánica (SDMO)

En el "CURSO NACIONAL DE ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA Y CIRUGÍA", realizado
del 7 al 10 de diciembre de 2011 en la ciudad de Quito.

Valor Curricular: 60 horas

Quito, 10 de diciembre de 2011

DR. BERNARDO SANDOVAL C.
Decano de la Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud
Universidad Internacional del Ecuador



Lcda. ROSA SANTAMARÍA
Presidencia
Colegio de Enfermeras y Enfermeros de Pichincha





COLEGIO DE ENFERMERAS Y ENFERMEROS DE PICHINCHA

Dirección: Salinas N17-246 y Santiago, Edif. Jácome, Piso 2
Oficinas 204 y 205 • E-mail: cep@andina.net.net
cep.residencia@andina.net.net / cep.secretaria@andina.net.net

www.colegioenfermerasypichincha.org
Teléfono: 290 4573
Telefax: 290 2983

Cf. _____

Quito, _____ Julio, 23 del 2014 _____

CERTIFICADO

Certifico que el Doctor Jorge Luis Vélez, médico de terapia intensiva y medicina crítica, participó en calidad de único expositor del tema: FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS, CHOQUE SÉPTICO Y DISFUNCIÓN SISTÉMICA MULTIORGÁNICA, en el curso nacional "ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA Y CIRUGÍA", organizado por el COLEGIO DE ENFERMERAS/OS DE PICHINCHA, con el aval académico de la FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DEL ECUADOR. Realizado en la ciudad de Quito, del 7 al 10 de Diciembre del 2011, con un valor curricular de 60 horas académicas.

Es todo lo que, puedo decir en honor a la verdad, el interesado puede hacer uso del presente certificado como considere conveniente.

Atentamente,


Lic. Rosa Santamaría

PRESIDENTA C.E.P.

