

PRESENCIA DE TROMBOCITOPENIA AL INGRESO Y DURANTE LA ESTANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS SEVERA Y CHOQUE SÉPTICO.

M. Granados*¹, J. C. Alvir¹, G. A. Ospina-Tascon¹, M. Badiel², C. Ordoñez¹, A. F. Garcia¹, M. Vargas¹, M. Gomez¹, J. Mejia¹, F. Rosso³

¹Unidad de Cuidados Intensivos, ²Instituto de Investigaciones Clínicas

²Fundacion Valle del Lili, Cali, Colombia

³Medicina Interna, Infectología, Epidemiología clínica

Resumen

Objetivo: Determinar si la presencia de trombocitopenia al ingreso y durante la estancia en la UCI puede predecir la mortalidad en pacientes con sepsis severa/choque séptico.

Método: Estudio de cohorte prospectivo en una UCI mixta de 40 camas. Se definió como trombocitopenia un recuento plaquetario $<100.000 \text{ cel/mm}^3$. Se tomaron pacientes con diagnóstico de sepsis severa/choque séptico durante el período Mayo a Diciembre de 2007, fueron excluidos los pacientes con trombocitopenia previa, alteraciones congénitas y adquiridas de coagulación y uso de anticoagulantes. Se evaluó la mortalidad a 28 días.

Resultados: De 1579 pacientes admitidos, 195 presentaron sepsis severa/choque séptico. 35.9% presentaron trombocitopenia, con una mediana de 42.250 cel/mm^3 de valor de recuento mas bajo. Los pacientes con trombocitopenia presentaron un puntaje de APACHE II mas alto ($p < 0.0001$) y mortalidad mas alta (42 vs. 23.4%, $p < 0.007$). En el grupo de pacientes con recuento plaquetario entre $50.001-100.000 \text{ cel/mm}^3$, se encontró mayor riesgo de mortalidad con OR ajustado (por APACHE II) de 2.6 ($p < 0.05$).

Conclusiones: La trombocitopenia al ingreso y durante la estancia en UCI en pacientes con choque séptico/sepsis severa estuvo asociado a aumento de mortalidad, incluso al ajustar por otras variables como el APACHE II. Es posible que el recuento plaquetario pueda ser usado como un elemento pronóstico o pueda ser incluido en los índices de severidad.

Palabras clave: Trombocitopenia, sepsis severa, choque séptico, pronóstico, unidad de cuidado intensivo, mortalidad

Abstract

THROMBOCYTOPENIA (TBP) AT ADMISSION AND DURING INTENSIVE CARE UNIT (ICU) STAY PREDICTS MORTALITY IN SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

Introduction: Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a common disorder related to severe sepsis/ septic shock (SS/SS). Thrombocytopenia (<100.000 cells/mm³) could be a clinical marker of DIC. The prognostic value of a thrombocytopenia (TBP) during sepsis has not been well established and it is not considered in the usual ICU predictive scores. The purpose of this study was to determine if TBP could predict mortality in SS/SS patients.

Design: A prospective cohort study.

Setting: Forty beds Intensive Care Unit at a University affiliated Hospital.

Patients: Patients with SS/SS (Defined by SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256) during May through December 2007 were included. Patients with previous thrombocytopenia, anticoagulants use or congenital/acquired coagulation disorders were excluded. Data collected included demographic characteristics, APACHE II score, admission diagnosis, ICU length of stay and 28 days mortality. Platelets count daily were performed. The initial, the lowest and the last platelets count during ICU stay were selected for analysis.

Outcome: 28 days mortality

Statistical analysis: Univariate and multivariate logistic regression were performed.

Results: A total of 1579 patients were admitted to our ICU, of them 195 patients had SS/SS, and were included for the analysis. TBP was observed in 70 patients (35.9%). Median value of the lowest platelets count was 42,250 cells /mm³. Median time to the lowest count was 2 days. A higher APACHE II score was observed in TBP group ($p < 0.0001$) and a higher mortality (42% vs. 23.4%, $p < 0.007$). Adjusted by APACHE II score TBP remains associated with ICU mortality (adjusted OR 2.6). We found a higher risk of mortality among patients with an admission platelets count between 100,001-150,000 cell/mm³. After that the higher risk mortality was seen in those patients who had the lowest platelet count between 50,001-100,000 cell/mm³.

Conclusion: TBP at admission and during the ICU stay in SS/SS patients were associated to increased mortality even after adjust other severity variables. Maybe platelets count should be included in to the prognostic ICU score.

INTRODUCCIÓN

Cuando un paciente es admitido a una unidad de cuidados intensivos (UCI) existen varios métodos para intentar establecer cuáles presentan alto riesgo de complicaciones y muerte. Frecuentemente estos métodos consisten en escalas que miden variables fisiológicas y variables patológicas, por ejemplo el índice Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), el Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) ó el Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II⁽¹⁻²⁾.

Podrían existir factores no caracterizados completamente que pueden ser independientes de los evaluados por las escalas actuales como es el recuento plaquetario. El pronóstico del paciente que ingresa a la UCI, con sepsis y trombocitopenia o que progresa a trombocitopenia en la UCI, puede estar haciendo manifiesto una coagulación intravascular diseminada y esto empeorar su pronóstico. Sin embargo se debe tener en cuenta que esta condición puede estar asociada a otras causas, como disminución de la producción por freno medular de cualquier causa, aumento en destrucción periférica (púrpura trombocitopénica inmune, relacionado con drogas, relacionado con heparina) o dilución³⁻¹⁰.

El aumento en el riesgo de complicaciones y muerte cuando existe trombocitopenia, parece no estar relacionado exclusivamente con aumento en sangrado, sino también con la limitación o retraso de esfuerzos diagnósticos y terapéuticos por el temor a aumentar complicaciones en este grupo de pacientes⁸. Adicionalmente se ha propuesto que en patologías de carácter inflamatorio o infeccioso, en las cuales se espera un aumento del recuento plaquetario mediado por interleukina 6, la falta de este aumento al momento de ingreso, incluso con niveles por encima de rango trombocitopénico, se ha asociado con mayor morbilidad y mortalidad⁹.

En estudios previos se ha evaluado la relación entre choque séptico y trombocitopenia, tanto en frecuencia, como en factores de riesgo y su relación con la mortalidad en pacientes críticos, encontrando que los pacientes con trombocitopenia tenían menor probabilidad de sobrevivir a 6 meses¹⁰.

Estos hallazgos motivaron la evaluación de la trombocitopenia como predictor de mortalidad en los pacientes que ingresan a nuestra UCI con sepsis severa o choque séptico.

Métodos

Este estudio fue realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Valle del Lili, en la ciudad de Cali; esta consta de 40 camas de pacientes con patología mixta (tanto médica como quirúrgica). Se tomó una cohorte prospectiva de pacientes durante Mayo a Diciembre del 2007, que cumplieran con la definición de sepsis severa/choque séptico. Se definió como trombocitopenia un recuento plaquetario por debajo de 100.000 células /mm³ y se evaluó la mortalidad a 28 días.

Los pacientes que se presentaron con diagnóstico previo al ingreso de trombocitopenia, uso de anticoagulantes o trastornos de la coagulación congénita o adquirida fueron excluidos.

Dentro de los datos recolectados se encuentran características demográficas, puntaje de APACHE II, diagnóstico de ingreso, tiempo de estancia en UCI y mortalidad a 28 días. Los recuentos plaquetarios se realizaron diariamente durante la estancia en la UCI, junto con el resto de parámetros del hemograma, lo que permitió tener recuento al ingreso, recuento plaquetario mas bajo con el día respecto al ingreso y el recuento al momento de egreso/muerte.

Resultados

Entre Mayo y Diciembre de 2007 fueron admitidos 1579 pacientes, 195 de estos tenían diagnóstico de sepsis severa/choque séptico y fueron incluidos en el análisis. Se observó trombocitopenia en 70 pacientes (35.9%). La mediana de recuento plaquetario mas bajo fue de 42,250 células/mm³; con una mediana de días para el recuento más bajo desde el ingreso a la UCI de 2 días.

En la tabla 1 se resume el análisis univariado entre los grupos de pacientes trombocitopénicos y no trombocitopénicos. Se observó un puntaje de APACHE II más alto en el grupo de pacientes con trombocitopenia ($p < 0.0001$), y mayor mortalidad (42% vs 23.4%, ($p < 0.007$)).

En la tabla 2 de resume el análisis de regresión logística multivariada estratificada por recuento plaquetario al ingreso y el recuento plaquetario mas bajo durante la estancia en UCI. Cuando se ajusta por puntaje de APACHE II, la trombocitopenia permanece asociada con mayor mortalidad en la UCI (OR ajustado 2.6).

Encontramos un riesgo mayor de mortalidad en los pacientes con un recuento plaquetario al ingreso entre 100,001-150,000 células/mm³; después de esto, se encontró un riesgo mayor de mortalidad en los pacientes quienes tuvieron el recuento plaquetario mas bajo entre 50,001-100,000 células/mm³.

Discusión

La presencia de sepsis ocurre en aproximadamente el 2% de pacientes hospitalizados y puede llegar hasta 75% de los pacientes que se encuentran UCI, siendo esta una condición que en comparación con los pacientes críticos sin sepsis conlleva a mayor mortalidad (20-50%)¹¹⁻¹⁵. No solamente es la presencia de la sepsis la que determina el riesgo de morir, sino el momento en que se encuentra en el continuo desde síndrome de respuesta inflamatoria sistémica hasta choque séptico, encontrándose una mortalidad mucho mayor en el último (7% vs. 46%)¹⁶. Existen una serie de elementos que ayudan a definir la gravedad, el riesgo de complicaciones y muerte en estos pacientes; estos elementos han sido evaluados en escalas predictivas como es el APACHE II.

Una de las condiciones que se ha evaluado como posible predictor de mortalidad es la presencia de un recuento plaquetario bajo durante la estancia en el UCI, sin embargo no se encuentra incluida en escalas como el APACHE II. La presencia de trombocitopenia en pacientes en UCI varía según la población estudiada, el valor que se tome para definir trombocitopenia o según la severidad de esta, reportándose entre un 12 y un 55% y configurándose como una condición frecuente en los pacientes de UCI. En un grupo de pacientes con condición no quirúrgica se encontró que recuentos por debajo de 150.000 cel/mm³ están asociados a sangrado, requerimiento transfusional y muerte; pero además que la presencia de trombocitopenia adquirida en UCI está asociada a choque séptico, bacteriemia y CID; recomendando que a estos pacientes debería realizárseles recuentos plaquetarios seriados ⁷.

De tiempo atrás es conocido que el recuento plaquetario es un marcador inflamatorio, que en pacientes no críticos se asocia a elevación en el número de plaquetas, sin embargo se ha propuesto que en los pacientes críticos se puede presentar una respuesta diferente, con una caída inicial y recuperación posterior. Ahora bien, en los pacientes que presentan recuentos más bajos o su recuperación es más tardía, su pronóstico es menos favorable ⁹.

La presencia de trombocitopenia se asocia a mayor riesgo de sangrado. En un estudio donde se evaluó la incidencia y pronóstico de pacientes trombocitopénicos en UCI se encontró que los pacientes con recuentos menores de 150.000 cel/mm³ presentaron mayor riesgo de sangrado, sin embargo cuando se analizaron los pacientes con recuentos menores de 100.000 cel/mm³ se perdió esta correlación, no siendo muy clara la causa de este hallazgo. En este estudio además, se refuerzan los hallazgos de asociación entre nadir plaquetario bajo y una gran caída de recuentos basales (>50%) con mayor mortalidad en pacientes en UCI ⁵. Este hallazgo llama la atención con respecto a nuestro estudio en donde encontramos que los recuentos plaquetarios más bajos no necesariamente están asociados a mayor mortalidad, con nuestro grupo de mayor riesgo se encuentra entre 50.001-100.000 cel/mm³ con OR ajustado de 2.6 ($p<0.05$), sin embargo este hallazgo puede estar relacionado al bajo número de pacientes en este grupo específico.

En otro estudio de pacientes con choque séptico, se encontró que los pacientes con trombocitopenia presentaron mayor evidencia de falla de órgano, uso de vasopresor y mayor mortalidad; con 1.4 veces el riesgo de morir y menor probabilidad de sobrevivir a 6 meses ¹⁰. En nuestra población también se encontró aumento de la mortalidad con seguimiento a 28 días, encontrando además que los pacientes con trombocitopenia tenían estancias más prolongadas (7 vs. 3 días, $p=0.001$), y asociación a un puntaje de APACHE II mayor (25.4 vs. 19.1, $p=0.0001$).

Aunque en nuestro estudio no se realizaron otras pruebas en búsqueda activa de CID y se ha descrito que la CID puede estar presente hasta en un 35% de pacientes con sepsis severa,

la trombocitopenia sola podría ser un marcador de severidad y posiblemente se pudiera evitar el costo secundario a las otras pruebas.

Posiblemente el hallazgo mas importante en el análisis multivariado en nuestro estudio fue que el aumento del riesgo de muerte en los pacientes con sepsis/choque séptico, es independiente del puntaje de APACHE II, en el grupo de pacientes con niveles de plaquetas de 51,000 – 100,000 cel/mm³, disminuyendo este riesgo en los pacientes con plaquetas menores de 50,000 cel/mm³. Nuevamente es llamativa la disminución en el riesgo, aunque permanece a favor del mayor riesgo, no es estadísticamente significativa cuando se ajusta por edad, sexo y APACHE II. Posiblemente uno de los factores que determinaron estos resultados fue el número de pacientes evaluados, y haría pensar que teniendo un mayor número de pacientes esta asociación se mantuviera al ajustar por APACHE II, que es el puntaje que usamos en nuestra UCI para definir la severidad del paciente.

En conclusión, en nuestro grupo de pacientes que ingresaron con diagnóstico de sepsis severa/choque séptico encontramos que, los que además tuvieran asociado la presencia de trombocitopenia, tenían mayor estancia en UCI, tenían un puntaje de APACHE II y mayor mortalidad a 28 días. Esto nos hace pensar que el recuento plaquetario podría ser una herramienta útil, rápida y potencialmente económica para evaluar el riesgo de complicación y muerte de estos pacientes en el día a día de una UCI.

Tabla 1. Análisis univariado entre los grupos de pacientes trombocitopénicos y no trombocitopénicos

	Trombocitopenia n = 70	No Trombocitopenia n = 125	P
Edad (SD)	54.3 (19.7)	58.1 (17.9)	0.17
Sexo masculino (%)	44.3	46.4	0.7
Puntaje APACHE II	25.4 (7.4)	19.1 (6.5)	0.0001
Medical admission (%)	90	84	0.5
Días de estancia en UCI (median)	7	3	0.001
Mortalidad a 28 días (%)	42	23.4	0.007

Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado para muerte en pacientes con sepsis severa o choque séptico

	OR		Adjusted OR*	
Recuento plaquetario al ingreso, cel/mm³				
>150,000	1			
100,001-150,000	2.05	(1.36-3.1)**	2.26	(1.04 -4.9)
51,000 – 100,000	1.5	(0.7 – 3.2)	1.5	(0.38-6.1)
<50,000	2.15	(1.34-3.47)**	1.44	(1.04-7.7)**
Recuento plaquetario más bajo , cel/mm³				
>150,000	1			
100,001-150,000	1.8	(1.16-2.7)**	1.6	(0.75 – 3.3)
50,001 – 100,000	2.3	(1.5-3.4)**	2.6	(1.24 - 5.6) **
<50,000	1.8	(1.06-2.7)**	1.6	(0.75 – 3.3)
Trombocitopenia	1.8	(1.2-2.7) **	1.7	(0.83-3.43)

*Por edad, género y puntaje APACHE II

** p<0.05

Referencias

1. Martin CM, Hill AD, et al: Characteristics and outcomes for critically ill patients with prolonged intensive care unit stays. *Crit Care Med* 2005; 33:1922–1927.
2. Rocker G, Cook D, et al: Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004; 32:1149 – 1154.
3. Bogdonoff DL, Williams ME, Stone DJ: Thrombocytopenia in the critically ill patient. *J Crit Care* 1990; 5:186–205.
4. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104:1243–1247.
5. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28:1871–1876.
6. Moreau D, Timsit JF, et al; Platelet Count Decline: An Early Prognostic Marker in Critically Ill Patients With Prolonged ICU Stays; *CHEST* 2007; 131:1735–1741.
7. Strauss R, Wehler M, et al: Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002; 30:1765–1771.
8. Crowther MA, Cook DJ, et al; Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors; *Journal of Critical Care* 2005; 20, 348– 353.
9. Nijsten M W N, ten Duis H J, et al: Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med* 2000; 28:3843–3846.
10. Sharma B, Sharma M, et al; Thrombocytopenia in septic shock patients--a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. *Anaesth Intensive Care*. 2007; 35(6):874-80.
11. Martin GS, Mannino DM, et al; The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348(16):1546-54.
12. Dombrovskiy VY, Martin AA, et al; Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007; 35(5):1244-50.
13. Padkin A, Goldfrad C, et al; Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003; 31(9):2332-8.
14. Vincent JL, Sakr Y, et al; Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006; 34(2):344-53.
15. Dombrovskiy VY, Martin AA, et al; Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med*. 2005; 33(11):2555-62.
16. Rangel-Frausto MS, Pittet D, et al; The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-23.

Nombres completos de los autores

Dra Marcela Granados

Dr Juan Carlos Alvir

Dr Gustavo Adolfo Ospina-Tascon

Dra Marisol Badiel

Dr Carlos Ordoñez

Dr Albert Federico Garcia

Dra Monica Vargas

Dra Monica Gomez

Dr Jorge Mejia

Dr Fernando Rosso