

**PREDICTORES DIAGNÓSTICOS EN TROMBOCITOPENIA EN CUIDADO  
INTENSIVO**

***REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METAANÁLISIS 1990 -2020***

**LUISA FERNANDA MONTOYA ROJAS**

**ASESORES TEMÁTICOS: DR. DAVID ECHEVERRY PIEDRAHITA-DR.  
FRANCISCO JAVIER MEZA CADAVID**

**ASESOR METODOLÓGICO: CARLOS EDUARDO GIRALDO OSPINA**

**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA**

**PEREIRA NOVIEMBRE DE 2020**

## CUADRO DE CONTENIDO

### CUADRO DE CONTENIDO

<b>PREDICTORES DIAGNÓSTICOS EN TROMBOCITOPENIA EN CUIDADO INTENSIVO</b>	<b>1</b>
<i>REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y METAANÁLISIS 1990 -2020</i>	1
<b>RESUMEN</b>	4
<b>ABSTRACT</b>	4
<b>INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN</b>	5
1.1 PREGUNTA PROBLEMA	6
1.2 ESQUEMA PREGUNTA PROBLEMA	7
<b>2 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE</b>	7
2.1 MARCO DE ANTECEDENTES	7
2.2 MARCO DE REFERENCIA	12
2.3 TESAUROS	16
<b>3 OBJETIVOS</b>	16
3.1 OBJETIVO GENERAL	16
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	16
<b>4 METODOLOGÍA</b>	17
4.1 DISEÑO	17
4.2 UNIVERSO:	17
4.3 POBLACIÓN:	17
4.4 MUESTRA:	17
4.6 UNIDAD DE ANÁLISIS:	17
4.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
4.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
4.9 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	18
4.5 CALCULO DE LA MUESTRA:	19
4.10 PLAN DE ANÁLISIS	20
5.11 COMPROMISO AMBIENTAL	21
5.12 MARCO BIOÉTICO	21
5.13 COMPROMISO SOCIAL	21
5.14 DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	21
5.15 POBLACIÓN BENEFICIADA	22
<b>5. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS</b>	22

<b>6. RESULTADOS ESPERADOS</b> .....	23
7. RESULTADOS.....	24
7.1 Caracterización de las publicaciones seleccionadas .....	24
7.2 Evaluación de la calidad metodológica de las publicaciones seleccionadas .....	25
7.3 Delimitación de los predictores diagnósticos de trombocitopenia en población crítica.....	51
7.4 Integración de las medidas de asociación para el diagnóstico de trombocitopenia en población crítica. ....	56
7.5 Análisis de Heterogeneidad publicaciones seleccionadas .....	62
7.6 Integración general de las publicaciones analizadas .....	63
8. DISCUSIÓN .....	78
9. CONCLUSIONES.....	85
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	86
<b>11. ANEXOS</b> .....	92
11.2 Instrumento de análisis publicaciones seleccionadas.....	92

## RESUMEN

**Introducción:** se define trombocitopenia como un valor en el conteo absoluto de plaquetas por debajo de 150.000 trombocitos, dentro del paciente crítico no existe uniformidad para el diagnóstico de trombocitopenia. **Objetivos:** Integrar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la población críticamente enferma que ingresa a la unidad de cuidado intensivo de acuerdo a lo publicado en la literatura mundial entre 1990 -2019. **Materiales y métodos:** Revisión sistemática de la literatura a partir de estudios observacionales analíticos, se analizaron los criterios diagnósticos para trombocitopenia, predictores diagnósticos y consistencia interna de cada publicación por separado, se realizó análisis integrativo cualitativo y cuantitativo de las publicaciones seleccionadas. **Resultados:** se analizaron 25 publicaciones de las cuales el 50% (N=13) correspondió al diseño de cohortes retrospectivas, seguido por el 47,7% (N=11) por diseño de estudios de cohortes prospectivas, el 15,3% (N=2) correspondió a diseños de casos y controles, se delimitaron como predictores mayores para trombocitopenia la sepsis, el conglomerado trauma-cirugía mayor y las patologías de origen metabólico (insuficiencia renal aguda- fallo hepático), no se encontraron asociaciones potenciales entre trombocitopenia y sangrado. **Discusión:** No se encontraron diferencias significativas frente a lo reportado en la literatura mundial (phil Hui y cols), debido a la cantidad de factores confusores residuales evidenciados nuevos modelos investigativos son requeridos. **Palabras Clave:** Trombocitopenia, unidad de cuidado intensivo, diagnóstico, predictores diagnósticos, revisión sistemática de la literatura, Colombia

## ABSTRACT

**Introduction:** thrombocytopenia is defined as a value in the absolute platelet count below 150,000 thrombocytes, within critically ill patients there is no uniformity for the diagnosis of thrombocytopenia. **Objectives:** To integrate the main diagnostic predictors for the development of thrombocytopenia in the critically ill population admitted to the intensive care unit according to what has been published in the world literature between 1990 -2019. **Materials and methods:** Systematic review of the literature based on analytical observational studies, the diagnostic criteria for thrombocytopenia, diagnostic predictors and internal consistency of each separate publication were analyzed, qualitative and quantitative integrative analysis of the selected publications was performed. **Results:** 25 publications were analyzed, of which 50% (N = 13) corresponded to the retrospective cohort design, followed by 47.7% (N = 11) for the prospective cohort study design, 15.3% (N = 2) corresponded to case-control designs, sepsis, the trauma-major surgery cluster, and pathologies of metabolic origin (acute renal failure- liver failure) were defined as major predictors for thrombocytopenia, no potential associations were found between thrombocytopenia and bleeding. **Discussion:** No significant differences were found compared to what was reported in the world literature (phil Hui et al), due to the amount of residual confounding factors evidenced, new research models are required. **Key Words:** "Thrombocytopenia"[Mesh], "Critical Care"[Mesh], "Diagnosis"[Mesh], diagnostic predictors, "Systematic Review" [Publication Type], "Colombia"[Mesh]

## INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia es uno de los trastornos hematológicos que más frecuentemente acompaña al paciente manejado en la UCI, pudiendo desarrollarse en diferentes momentos de la historia de la enfermedad, y en múltiples ocasiones sin lograrse establecer un diagnóstico etiológico claro, lo que lleva a esfuerzos terapéuticos infructuosos, limitaciones en la realización de procedimientos y complicaciones hemorrágicas o trombóticas que empeoran el pronóstico.

A lo largo de la historia se ha descrito su comportamiento en las UCI médicas, quirúrgicas y mixtas, se han detallado sus principales causas y los aspectos fisiopatológicos, sin contarse hasta el momento con datos locales ajustados a nuestro perfil epidemiológico, a las necesidades y disponibilidad de recursos de la región, por lo que con el presente estudio se busca sistematizar la información reportada en la literatura mundial frente a los predictores diagnósticos para trombocitopenia en pacientes críticos.

### 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La trombocitopenia es uno de los problemas hematológicos más frecuentes en el paciente críticamente enfermo, siendo secundaria a más de una causa, por lo que su diagnóstico etiológico reviste un reto para el equipo médico de la UCI, a la vez que la clave del manejo, perpetuándose su duración ante el no control multifactorial. (1) (2)

Esta problemática enfrenta al intensivista a la decisión de la suspensión o modificación de las terapias farmacológicas, considerando las situaciones en las que el riesgo de trombosis se encuentra aumentado(3); y a la disyuntiva entre el riesgo/beneficio de la transfusión plaquetaria requiriendo de una estimación del riesgo de sangrado: considerando la falta de unanimidad en el umbral de su definición (conteo absoluto de plaquetas menor a  $150000/\text{mm}^3$  frente a valores menores a  $100000/\text{mm}^3$ ), de la clasificación de severidad, tipo de población crítica evaluada y el tipo de intervención a realizar. (4)

La trombocitopenia puede ser la causa del ingreso a UCI del paciente o puede desarrollarse en su estancia dentro del servicio, generando retrasos en la realización de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y aumento en la carga de morbilidad y mortalidad, comportándose como un factor pronóstico. (5) La prevalencia ha sido estimada de aproximadamente el 50%, siendo diferente según si se habla de población médica (20%) o quirúrgica (35%), reportándose trombocitopenia severa, definida como un conteo de plaquetas menor a  $50000/\text{mm}^3$  en entre el 5% y el 20% de los pacientes. (2)(6)(7)(8).

En Colombia se carece de unificación frente a los criterios predictores para trombocitopenia en el paciente críticamente enfermo, ante lo que se decide realizar

el presente trabajo de investigación. Con el desarrollo de la presente investigación se busca delimitar el contexto clínico local sobre el cual se desarrollan los casos de trombocitopenia en el paciente críticamente enfermo y con los resultados a obtener se apunta hacia el adecuado uso de las técnicas de diagnóstico, seguimiento y tratamiento en los pacientes críticos. La realización del trabajo de investigación a su vez podrá servir como punto de partida para futuras intervenciones que busquen profundizar detalles en los casos de trombocitopenia en los pacientes atendidos en la unidad de cuidado intensivo.

La presente propuesta de investigación se considera viable en virtud de los datos que aportan a la epidemiología local a través de los cuales se podrá caracterizar el problema de la trombocitopenia en el paciente crítico con mayor claridad, aportando soluciones complementarias a la premisa de cero tolerancia frente a las enfermedades crónicas no transmisibles planteadas en el plan decenal de salud pública, de igual forma, el desarrollo de estrategias que favorezcan la descripción de los casos de trombocitopenia en pacientes críticamente enfermos facilitará el desarrollo de rutas de seguimiento, elemento crítico contemplado en el modelo integral de atención en salud, soportando la viabilidad del trabajo dentro del ámbito nacional.

La presente investigación se presenta factible dada la flexibilidad en el uso de los recursos técnicos y logísticos, al tratarse de una investigación de naturaleza secundaria se favorece la factibilidad del proyecto a través del ahorro de costos debido a que no se requiere seguimiento de la población, de igual forma, con los resultados de la presente investigación se podrán ejecutar a futuro análisis económicos que soporten nuevas intervenciones en el tema.

### *1.1 PREGUNTA PROBLEMA*

¿Cuáles son los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la población críticamente enferma que ingresa a la unidad de cuidado intensivo de acuerdo a lo publicado en la literatura mundial entre 1990 - 2019?

## 1.2 ESQUEMA PREGUNTA PROBLEMA

ESQUEMA PREGUNTA PROBLEMA				
POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	DESENLACE	ESTRATEGIA
Estudios observacionales longitudinales publicados entre 1990-2020	Diagnóstico de trombocitopenia en UCI.  Caracterización de la trombocitopenia en población críticamente enferma	Literatura mundial:  Revisiones sistemáticas de la literatura.  Publicaciones realizadas en 2020.	Predictores diagnósticos para trombocitopenia.  Medidas de asociación agrupadas para trombocitopenia.	Investigación secundaria tipo revisión sistemática de la literatura.

## 2 MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

### 2.1 MARCO DE ANTECEDENTES

Dentro de los referentes históricos que se encuentran al cruzar las palabras claves “trombocitopenia” asociada al operador booleano AND con el descriptor “unidad de cuidado intensivo” se encontraron las siguientes publicaciones de relevancia

Dentro de los artículos referenciados se encontró una carga predominante de publicaciones de origen francés durante los primeros años de búsqueda, la información se centró en torno al desarrollo de trombocitopenia durante el período neonatal; la primera revisión narrativa sobre el tema se encontró referenciada en 1986, doce años después de la primera publicación referenciada de forma oficial; entre este período la tendencia de publicaciones sobre el tema fue de 1 artículo por año con períodos oscilantes durante el proceso; la primera revisión narrativa sobre el tema trombocitopenia en unidad de cuidado intensivo fuera del ámbito neonatal se publicó en el año 1989, no obstante no se cuenta con acceso al documento original en el momento(9).

La tendencia de publicaciones de acuerdo a lo evidenciado por el metabuscador SCOPUS evidenció un comportamiento ascendente, disparado a partir del año 2000 tal como lo evidencia la gráfica 1 (10).

Para la década de 1990 se produce un aumento del 250% en la cantidad de publicaciones respecto a lo registrado en 1974 generando un punto de inflexión con características ascendentes evidenciable a partir del año 2000 (10); el pico de publicaciones se dio en el año 2016 con 23 publicaciones las cuales representan el 10.50% del total de artículos citados en las bases de datos.

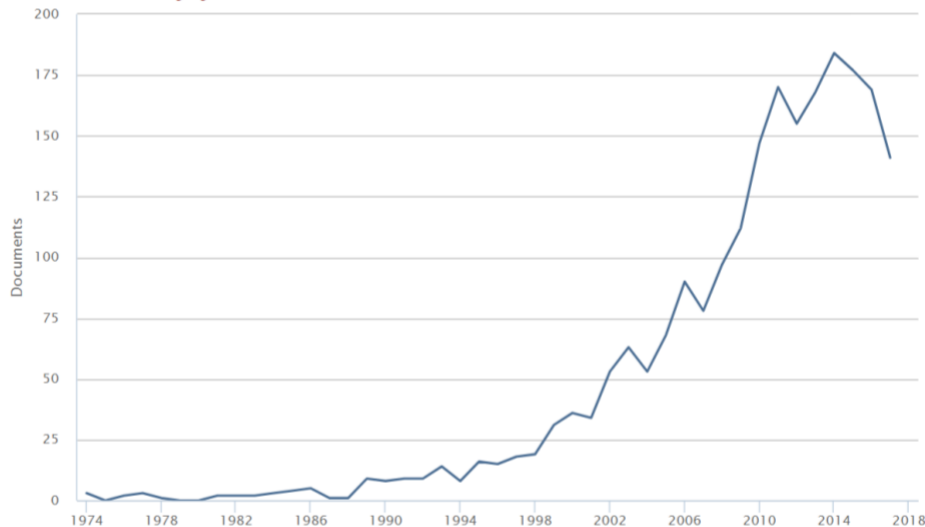
PRIMERAS PUBLICACIONES TROMBOCITOPENIA EN UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO			
AÑO PUBLICACIÓN	DE AUTOR	TÍTULO	IDEAS PRINCIPALES
1974	Gaulme J y colaboradores(11)	Evaluation of 107 cases with a study of blood coagulation in a neonatal resuscitation unit	No hay acceso a texto completo o resumen.
1977	Harris Susan K y colaboradores(12)	Gastrointestinal Hemorrhage in Patients in Respiratory Intensive Care Unit	Trombocitopenia como factor predisponente para desarrollo de sangrado gastrointestinal en unidad de cuidado intensivo; factores asociados: diagnóstico asociado de SDRA y días de estancia bajo ventilación mecánica
1984	Ropert JC y colaboradores (13)	Severe neonatal thrombopenia. Analysis of the etiologic data on 64 cases	Determinación de principales causas de trombocitopenia en población neonatal, se determinó la etiología en el 33% de los casos; el punto de corte utilizado para la definición fue de 50.000 plaquetas.
1986	Blanchette y colaboradores (14)	Alloimmune thrombocytopenia. Review from a neonatal intensive care unit.	No hay acceso a texto completo o resumen.
1989	Schneiderman E.(15)	Thrombocytopenia in the critically ill patient.	No hay acceso a texto completo o resumen.

Se registraron 16 publicaciones sobre el tema central durante la década de 1990, al organizarlas por relevancia se encontró un patrón de descripción en la primera mitad del decenio, al respecto Baughman en 1993 describió a través de un estudio observacional el desarrollo de trombocitopenia en una unidad de cuidado intensivo en un hospital universitario en el cual se analizaron 163 registros de pacientes con el evento de interés, se encontró en el 23% de la muestra analizada un punto de corte para trombocitopenia de 100.000 plaquetas/decilitro, en el 10% de la muestra el punto de corte fue de 50.000 plaquetas /decilitro, los factores de predicción independientes para el desarrollo de la complicación fueron sepsis, uso de medicamentos antineoplásicos y niveles elevados de creatinina y/o bilirrubinas (16). Durante el mismo año (1993) Lee y colaboradores describen la trombocitopenia asociada a sepsis, reportando su comportamiento como un predictor de mortalidad (17) y un año después se registra la primera publicación sobre trombocitopenia asociada al uso de Heparina por parte de Angus y colaboradores (18).



## COMPORTAMIENTO HISTÓRICO PUBLICACIONES TROMBOCITOPENIA EN UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

Documents by year



Durante la segunda mitad de la década de 1990 se generan las primeras publicaciones que esquematizan de forma completa el perfil de riesgo para trombocitopenia en pacientes admitidos en unidades de cuidado intensivo tal como lo evidencian las publicaciones realizadas por Bonfiglio y colaboradores (19) y Chakraverty et al. (20) quienes en conjunto analizaron 549 pacientes, 235 y 314 pacientes respectivamente, encontrando como principales características la no correlación del desarrollo de trombocitopenia con etiologías diagnósticas puntuales; empero, la asociación de entidades como sepsis, choque séptico y falla respiratoria presentó una correlación estadísticamente significativa con el desarrollo de la complicación ( $p < 0.0001$ ), dicho comportamiento fue similar con los hallazgos de pruebas de función hepática alteradas, incluida la valoración de los tiempo de coagulación y las concentraciones de vitamina K, el uso de heparina y vancomicina se reportó con una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ); a través de una regresión lineal Bonfiglio y su equipo de trabajo caracterizaron el ingreso a UCI con diagnóstico previo de trombocitopenia, la inestabilidad hemodinámica y la necesidad de soporte inotrópico como los principales predictores de trombocitopenia en pacientes críticos (21)(22).

Para la década correspondiente al año 2000-2010 el patrón de publicaciones se sostuvo alrededor de la caracterización de la trombocitopenia en la unidad de cuidados intensivos, para dicho decenio se reportaron 34 publicaciones filtradas para población adulta que agruparon los resultados entre la caracterización de la

trombocitopenia en unidades médicas y quirúrgicas al igual que la presencia de trombocitopenia en condiciones especiales tales como el uso de heparina y la sepsis.

Para el año 2002 Strauss y su equipo de trabajo determinó la prevalencia de trombocitopenia en una muestra de 145 pacientes hospitalizados en una UCI de un hospital universitario, se encontró una prevalencia del 44% en la población analizada con una mortalidad del 33% en pacientes con el evento de interés contrastado con el 16% en pacientes sin la afectación (valor de  $p = 0.031$ ); los autores detectaron como factores independientes de mortalidad la presencia de choque séptico (OR= 3.65; 95% CI, 1.40-9.52) un puntaje APACHE II elevado (OR= 1.06 para 1 punto; 95% CI, 1.01-1.12) y un descenso de plaquetas superior al 30% (OR =3.73; 95% CI, 1.24-11.21), se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la corrección de la trombocitopenia (OR= 0.002; 95% CI, 0-0.08) (22).

En 2005 Crowther y colaboradores a través de un estudio prospectivo caracterizaron la prevalencia y los factores de riesgo para el desarrollo de trombocitopenia en una muestra de 261 pacientes encontrando una prevalencia del 46% ( $n=121$ ), se detectaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de trombocitopenia el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) previo al ingreso a UCI (RR=2.8; 95% CI, 1.3-6.0) y el requerimiento de terapia dialítica (RR=3.1; 95% CI, 1.2-7.8) el punto de corte tomado por los autores para la definición de trombocitopenia fue de 150 mil plaquetas al igual que el estudio desarrollado por Strauss et al (23).

Dos años después , en 2007, Aissaoui y colaboradores a través de una publicación realizada en Francia caracterizan la incidencia de trombocitopenia en una unidad de cuidado intensivo para lo cual analizaron 112 pacientes durante 12 meses evidenciando tres factores independientes capaces de predecir el desarrollo de complicaciones: hemorragias (OR=11.9; 95% CI: 3.3-43.6;  $p<0.001$ ), sepsis (OR=4.1; 95% CI: 1.3-11.7;  $p=0.013$ ) y un puntaje SAPS-II superior a (OR=2.8; 95% CI: 1.0-7.8;  $p=0.042$ ), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los grupos de pacientes con el evento de interés y el grupo control (24).

Moreau y colaboradores a través de un estudio prospectivo que incluyó 1077 pacientes caracterizó el descenso de plaquetas superior al 30% respecto a su valor de base como factor predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados en UCI con una estancia de al menos 5 días (OR= 1.54; 95% CI 1.12 - 2.14;  $p = 0.008$ ) adicional a ello se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre el puntaje SOFA y SAPPs-II elevados con la mortalidad de los pacientes analizados (25).

Entre los años 2010 a 2016 se encontraron 61 publicaciones sobre trombocitopenia en unidad de cuidado intensivo las cuales representan el 25.4% de la carga total de artículos publicados; 2 publicaciones fueron ensayos clínicos controlados, Crowther y colaboradores en 2014 a través de un subestudio tributario del proyecto

PROTECT (26) evaluaron el valor predictivo de la herramienta 4T para diagnóstico de trombocitopenia inducida (HIT) midiendo la variabilidad interobservador entre personal de salud, los autores encontraron una relación interobservador baja medida a través del estadístico Kappa de 0.31-0.93, los autores concluyeron que un puntaje bajo para la herramienta 4T logra predecir una baja probabilidad pretest para el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina no obstante concluyen la necesidad de nuevas publicaciones de tipo prospectivo que limiten factores de confusión en el tema (27)

Johansen et al en el año 2013 a través de un ensayo clínico controlado determinó el papel de los antibióticos en el desarrollo de trombocitopenia en el paciente críticamente enfermo, tras el análisis de 1147 pacientes encontró como principales moléculas implicadas el uso de ciprofloxacina (RR=2.08 CI 1.48-2.92);, piperacilina tazobactam (RR=1.44 CI 1.10-1.89) contrastado con el uso de cefuroxima, no obstante solo encontraron relación con un descenso absoluto en el conteo de plaquetas con el uso de ciprofloxacina (28). Williamson y colaboradores un año después confirman los resultados propuestos por Johansen y su equipo de trabajo a través de un estudio de casos y controles el cual tenía como objetivo evaluar el riesgo de trombocitopenia según el uso de diferentes grupos farmacológicos a través de un estudio de casos y controles, dentro de los resultados obtenidos se encontraron relaciones concordantes entre el uso de quinolonas (OR = 1.56; CI 1.01-2.40) y betalactámicos (OR = 1.71; CI = 1.00-2.93) con espectro extendido con el desarrollo de trombocitopenia; tras el ajuste por factores de confusión solamente se evidenció relación con el uso de quinolonas (OR = 1.697; CI = 1.002-2.873; P = 0.049)(29).

A nivel epidemiológico Thiolliere durante el año 2013 realizó una caracterización sobre el desarrollo de trombocitopenia en unidad de cuidado intensivo en 208 pacientes analizados encontrando la sepsis como causa principal del desarrollo de trombocitopenia en pacientes críticos (30). El frente de avance encontrado a 2016 reportó progresos en la detección de trombocitopenia como predictor de mortalidad en pacientes soportados con oxigenación por membrana extracorpórea posterior a cirugía cardíaca encontrando un riesgo relativo entre 5.9 a 25.9 en casos de trombocitopenia severa (31). Finalmente, en el año 2010 Saugel y colaboradores a través de un estudio retrospectivo tipo serie de casos analizaron en 12 pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo cursando con trombocitopenia en el contexto de falla de múltiples órganos el uso de Argatroban como opción de manejo en pacientes con trombocitopenia inducida por Heparina encontrando resultados favorables, los autores concluyen la necesidad de nuevas publicaciones que permitan obtener nuevos datos sobre el perfil farmacocinético y farmacodinámico en pacientes críticos (32).

Actualmente entre 2017 y 2018 las publicaciones sobre el tema se orientan hacia el papel del índice de masa corporal en el desarrollo de trombocitopenia en el paciente crítico en condición quirúrgica tal como lo evidencia Bloom y su equipo de trabajo a través de un estudio prospectivo analizaron 304 pacientes obesos en condición crítica evidenciando una relación directamente proporcional entre el desarrollo del

evento de interés y la presencia de obesidad con un OR entre 2.94-6.98 según el rango de índice de masa corporal, tras el ajuste por kilogramos de peso ganados se encontró una razón de chances de (OR = 1.08; CI, 1.02-1.14; p = 0.010) para el desarrollo de HIT (33).

De acuerdo a lo publicado por Harada et al en 2017 existe un sobrediagnóstico de trombocitopenia asociado al cuidado intensivo de pacientes quirúrgicos, tras un análisis de 135 pacientes concluyen la necesidad de refinar los criterios para diagnóstico de HIT, proponen el uso de un punto de corte de 2.0 para los análisis por densidad óptica derivados de los métodos por ensayo de inmunoabsorción (34). Para Diciembre de 2016 Greinacher y Selleng publican la revisión narrativa más reciente sobre el tema, titulada: “*How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient*” recopilando la información relevante respecto al tema, enfatizan en la necesidad de discriminar entre el desarrollo de trombocitopenia y pseudotrombocitopenia al igual que la discriminación entre los diferentes mecanismos de desarrollo de trombocitopenia tales como reacciones de tipo autoinmunes, disminución en la generación o aumento en el consumo de los sustratos; los autores detectan la sepsis y el trauma como las principales causas de trombocitopenia en los pacientes críticos (35). A 2019 no se han registrado publicaciones respecto al tema.

## 2.2 MARCO DE REFERENCIA

### 2.2.1 DEFINICIÓN

De manera habitual la trombocitopenia se define como el recuento plaquetario menor a  $150000/\text{mm}^3$ , reportándose en la literatura puntos de corte donde se considera trombocitopenia en el paciente crítico como el recuento plaquetario por debajo de  $100000/\text{mm}^3$  y se sugiere tener en cuenta en la UCI, además del conteo absoluto de plaquetas parámetros como el nadir y su curso durante la estancia. (3) De tal forma que otra de las definiciones que se encuentra es aquella que hace referencia al descenso de más del 50% del conteo de plaquetas con respecto a una medición previa(8)

De acuerdo a Warkentin y colaboradores la definición Trombocitopenia severa asociada al uso de fármacos implica un nadir menor a  $20000 \text{ plaquetas}/\text{mm}^3$  el cual toma lugar rápidamente tras el uso de uno o varios fármacos asociados instaurando la máxima expresión del cuadro a los 14 días de su inicio; indican que en la mayoría de las ocasiones dichos cambios en el conteo plaquetario pueden verse acompañados de sangrados mucocutáneos; se reporta al respecto del comportamiento temporal de la trombocitopenia severa la asociación frecuente con causas autoinmunes (4).

Debido a los diferentes puntos de corte establecidos en la literatura (3)(4) Thachil y Warkentin plantean la necesidad de contar con el recuento absoluto de plaquetas en el paciente crítico; cerca de 1/5 de los pacientes cursan con trombocitopenia severa

con conteos superiores a 150 mil plaquetas/mm<sup>3</sup>, de igual forma indican que valores inferiores a 20 mil plaquetas / mm<sup>3</sup> son improbables en cuadros de sepsis o coagulación intravascular diseminada; valores de 50 mil plaquetas/ mm<sup>3</sup> son usuales en casos de púrpura trombocitopénica trombótica, no así en el síndrome hemolítico urémico (4)(9).

### 2.2.2 EPIDEMIOLOGIA

La trombocitopenia es la anomalía hematológica más común en el paciente de la UCI, con una prevalencia de alrededor del 50% (6) (11), con una incidencia que va del 35-44% (9), correspondiendo a una trombocitopenia severa en el 5-20% de los casos y depende del tipo de cuidado que se provee, encontrándose de forma más frecuente en los pacientes manejados en UCI quirúrgicas con respecto a UCI médicas. Adicionalmente se describe con una prevalencia del 20-30% al momento del ingreso. Se ha identificado la sepsis y el trauma como sus principales causas (2) (11) (4).

Hui et al a través de una revisión sistemática de la literatura publicada en 2011 evaluó la presencia de trombocitopenia como complicación en las unidades de cuidado intensivo a través de un análisis de 24 estudios observacionales seleccionados, de los cuales 12 contaron con un diseño de cohorte prospectiva y 3 publicaciones multicéntricas, se analizaron en conjunto 6894 pacientes, encontrando una prevalencia entre el 8.3% – 67.6% y una incidencia entre el 13% 44.1%; respecto a los puntos de corte 12 publicaciones tomaron como límite 150 mil plaquetas/ mm<sup>3</sup>, 7 publicaciones definieron trombocitopenia con un valor inferior a 100 mil plaquetas / mm<sup>3</sup>; 3 artículos con un nivel inferior a 50 mil plaquetas/ mm<sup>3</sup> y 1 publicación con un nivel inferior a 30 mil plaquetas/ mm<sup>3</sup>. Los factores de riesgo con mayor frecuencia en los reportes fueron mayores puntuaciones en las escalas de severidad y disfunción orgánica, sepsis e insuficiencia renal; el equipo investigador resaltó las diferencias metodológicas en las publicaciones analizadas, no obstante, la mayoría de los estudios prospectivos completaron los periodos de seguimiento establecidos. Dentro de las conclusiones dadas por el equipo investigador se perfiló el hallazgo de trombocitopenia como un factor independiente de mortalidad entre los pacientes críticamente enfermos (10).

### 2.2.3 FISIOPATOLOGÍA

Se considera la sangre como un tejido conectivo especializado formado por la unión de elementos celulares tales como eritrocitos, leucocitos y plaquetas con una interfaz líquida denominada plasma la cual se forma a su vez por agua, sales minerales y proteínas; el volumen circulante sanguíneo es de aproximadamente 5 litros representando el 7% del peso corporal total. Dentro de las descripciones de los elementos formes de la sangre se considera a las plaquetas las cuales son definidas como fragmentos de células multifuncionales, con ausencia de núcleo propio, derivadas de la línea megacariocítica. El tiempo de vida promedio de las plaquetas es de 7 -11 días (11).

Las plaquetas cuentan con un tamaño aproximado de 2 – 4 micrómetros en el extendido de sangre periférica, adicional a ello se distinguen 2 grandes regiones en su estructura: el hialómero, una zona ubicada hacia la periferia de la plaqueta y el granulómero ubicado a nivel central del trombocito. Ubicado dentro del granulómero se encuentran 3 tipos de gránulos: alfa, delta y lambda, cada uno encargado de cumplir varias funciones, de igual forma se han encontrado mitocondrias, peroxisomas y gránulos de glucógeno. La estructura que soporta la forma de cada plaqueta cuenta con una compleja red de citoesqueleto dividida en una trama de microtúbulos y agrupaciones densas ubicadas sobre el granulómero; la principal función de dicha malla de citoesqueleto es proveer puntos de anclaje entre diferentes plaquetas que amplíen la superficie cubierta cuando se genera la corrección de la injuria endotelial (11).

Respecto a la definición de plaqueta en la actualidad no existe consenso, algunos autores no se adhieren a la identificación como célula, de acuerdo a Garraud et al (12) se definen las plaquetas como células sanguíneas; el rango aproximado de las plaquetas en la sangre oscila entre 150 mil a 450 mil plaquetas/ mm<sup>3</sup>, se define trombocitopenia como un valor inferior a 150 mil plaquetas que puede ser producto de un fallo a nivel de su producción (central), un aumento de su destrucción o la retención (secuestro) a nivel de diferentes tejidos periféricos (6)(12).

Se han documentado múltiples funciones ejercidas por los trombocitos, el rol principal de dichas células corresponde a la regulación de la respuesta hemostática a través de la formación de trombos a nivel de las zonas donde se ha generado disrupción del endotelio, empero se han encontrado importantes funciones vinculadas en el control de la respuesta inflamatoria y la modulación ante distintos agentes infecciosos a través de receptores tales como los tipo Toll, receptores para factores del complemento, receptores para ADP, Quimioquinas y otras moléculas de adhesión; de igual forma se han descrito hallazgos de micropartículas las cuales corresponden a fragmentos de las membranas plaquetarias que contienen fosfolípidos biológicamente activos y micro ARN responsables de la amplificación de las fases de activación en la respuesta hemostática al igual que factores proinflamatorios (13).

Se considera la etiología de la trombocitopenia en la unidad de cuidado intensivos como un evento multifactorial, a nivel infeccioso la mediación entre factores dependientes de plaquetas, neutrófilos y agentes infecciosos generan alteraciones en el proceso de hemostasia primaria facilitando el desarrollo de eventos hemorrágicos (12). Respecto a los factores implicados en la trombocitopenia secundaria al uso de medicamentos de Silva y Kim a través de una revisión narrativa plantean 2 potenciales mecanismos para la destrucción plaquetaria: 1. Destrucción mediada por la respuesta inmune y 2. Destrucción no mediada por la respuesta inmune (14).

La destrucción de plaquetas mediada por respuesta inmune implica la adhesión de anticuerpos contra cierto grupo de medicamentos en la superficie plaquetaria,

posterior a ello las plaquetas marcadas son fagocitadas por los macrófagos que reconocen dicha demarcación; en la actualidad se describen 6 mecanismos asociados a la destrucción de plaquetas mediados por respuesta inmune (14) (15). En contraparte la destrucción de plaquetas no mediada por la respuesta inmune se considera secundaria a efectos citotóxicos de los medicamentos implicados dentro de la estructura del trombocito, de forma reciente se han vinculado vías de señalización proapoptóticas, en especial del subtipo mediado por mecanismos intrínsecos, en el desarrollo de trombocitopenia inducida por medicamentos siendo algunos de los fármacos implicados antiinflamatorios como los AINES, antibióticos (vancomicina), antineoplásicos como el cisplatino entre otros (16).

#### **2.2.4 DIAGNÓSTICO**

Respecto a los elementos diagnósticos claves en el manejo del paciente que cursa con trombocitopenia en la unidad de cuidado intensivo debe partirse de la premisa de la naturaleza multifactorial de la trombocitopenia, se asume en la mayoría de las ocasiones que el mecanismo subyacente corresponde al consumo de los trombocitos, existen algunas pautas establecidas para el abordaje del paciente críticamente enfermo que cursa con trombocitopenia es preciso diferenciar errores de laboratorio y artefactos previos al estudio del paciente dado que en el 15-30% de los casos de trombocitopenias aisladas corresponden a cuadros de pseudotrombocitopenia (17). Dentro de los puntos claves en el diagnóstico se destacan:

- Desarrollo rápido de la trombocitopenia: Debe considerarse un mecanismo de trombocitopenia mediado por autoinmunidad cuando la progresión es rápida, en el caso de descensos progresivos en el conteo plaquetario debe considerarse un mecanismo mediado por supresión a nivel de médula ósea (18).
- Tiempo de aparición de la trombocitopenia: se indica el monitoreo continuo de las plaquetas en el paciente crítico acentuando los controles en los casos de pacientes en cuadros postoperatorios, en quienes se espera una caída entre el primer al tercer día; en los casos de pacientes con politrauma la revisión de la cantidad de líquidos infundidos podría explicar los casos de trombocitopenia por dilución (4).
- Trombocitopenia en presencia de trombosis: se debe considerar como principal diagnóstico los cuadros de trombocitopenia inducida por Heparina, en especial cuando dentro de los hallazgos diagnósticos se cuenta con recuentos que apoyan el desarrollo de trombocitopenia y trombosis de grandes venas o arterias; como diagnósticos alternativos debe sospecharse la presencia de neoplasias o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, en especial la variante catastrófica caracterizada por el desarrollo de trombosis macroscópica en al menos 3 lechos vasculares en menos de una semana,

microtrombosis en al menos un órgano y persistencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos (4).

- En pacientes con cuadros de sepsis debe considerarse la monitoría estrecha del conteo plaquetario dado que pueden cursar con trombocitopenia por distintos mecanismos tales como: adherencia al endotelio, formación de complejos inmunes, agregados leucocitarios entre otros; en casos de persistencia de conteos plaquetarios bajos es preciso sospechar cuadros de coagulación intravascular diseminada(19), la presencia de un descenso mayor al 30% respecto al conteo anterior en pacientes críticos cursa como un indicador pronóstico adverso (OR 1.54; IC 95%1.12 - 2.14; p < 0.008) (20).

Finalmente, en pacientes con presencia de polifarmacia deben descartarse causas farmacológicas donde se destacan el uso de fármacos tales como: Heparina, antibióticos (cefalosporinas, vancomicina), anticonvulsivantes (ácido valproico) AINES entre otros (4).

### 2.3 TESAUROS

TÉRMINOS TESAUROS DERIVADOS DE LAS PALABRAS CLAVE			
Palabra clave	Término Mesh	Término Decs	Descriptor único
Cuidado intensivo	"Critical Care"[Mesh]	Cuidados Críticos	D003422
Trombocitopenia	"Thrombocytopenia"[Mesh]	Trombocitopenia	D013921
Complicaciones	No refrendado	No refrendado	No refrendado
Severidad de trombocitopenia	No refrendado	No refrendado	No refrendado
Trasfusión de plaquetas	No refrendado	No refrendado	No refrendado
Colombia	"Colombia"[Mesh]	Colombia	D003105

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Integrar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la población críticamente enferma que ingresa a la unidad de cuidado intensivo de acuerdo a lo publicado en la literatura mundial entre 1990 -2019

### 3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Delimitar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia.



- Integrar las medidas de asociación para el diagnóstico de trombocitopenia en el paciente crítico.
- Evaluar la calidad metodológica de las publicaciones seleccionadas.

## **4 METODOLOGÍA**

Con la presente investigación se busca integrar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la población críticamente enferma que ingresa a la unidad de cuidado intensivo de acuerdo a lo publicado en la literatura mundial entre 1990 -2019, el presente trabajo fue desarrollado con base en lo publicado por la estrategia PRISMA.

### *4.1 DISEÑO*

Investigación de fuentes secundarias tipo revisión sistemática de la literatura.

### *4.2 UNIVERSO:*

Publicaciones reportadas en la literatura mundial y regional que aborden como tema principal trombocitopenia.

### *4.3 POBLACIÓN:*

Publicaciones reportadas en la literatura mundial y regional que aborden como tema principal diagnóstico de trombocitopenia en cuidado intensivo.

### *4.4 MUESTRA:*

Publicaciones reportadas en la literatura mundial y regional que aborden como tema principal diagnóstico de trombocitopenia en cuidado intensivo que cumplan con los criterios de inclusión.

### *4.6 UNIDAD DE ANÁLISIS:*

Cada uno de las publicaciones reportadas en la literatura mundial y regional que aborden como tema principal diagnóstico de trombocitopenia en cuidado intensivo que cumplan con los criterios de inclusión y no satisfagan las condiciones de los criterios de exclusión.

### *4.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN*

- Estudios observacionales analíticos que aborden el tema trombocitopenia en UCI.
- Publicaciones realizadas en población adulta (mayor de 18 años) no gestante.
- Publicaciones que aborden como tema principal el desarrollo o el diagnóstico de trombocitopenia en el paciente crítico.
- Publicaciones redactadas en idiomas inglés o español.
- Publicaciones con acceso a texto completo.

#### 4.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Publicaciones que cuenten con resultados incompletos o carentes de soporte.
- Publicaciones que aborden pruebas diagnósticas o estudios in vitro.
- Publicaciones que aborden temas diferentes al diagnóstico frente a trombocitopenia en UCI.
- Protocolos de investigación o anteproyectos sin acceso a resultados.
- Publicaciones con análisis secundarios o post-hoc.
- Publicaciones que aborden estudios post-mortem.

#### 4.9 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

OBJETIVOS	CONCEPTOS	VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACIÓN
Integrar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la población críticamente enferma que ingresa a la unidad de cuidado intensivo de acuerdo a lo publicado en la literatura mundial entre 1990 -2019	Literatura mundial	Estudios de cohorte	Estudio longitudinal prospectivo o retrospectivo que evalúa el desarrollo de eventos de interés (trombocitopenia)	Cualitativa Nominal Politómica.	TES: Cohorte Prospectiva (1) Cohorte Retrospectiva (2) Cohorte Ambispectiva (3) Casos y controles (4)
		Estudios de casos y controles	Estudio longitudinal retrospectivo o retrospectivo que evalúa las causas potenciales de un evento de interés (trombocitopenia)		
	Paciente crítico	Población expuesta	Población que desarrolla el evento de interés (trombocitopenia) al exponerse a un factor de riesgo (ingreso a UCI)	Cualitativa nominal politómica	TP: Población expuesta (0) Población no expuesta (1)
	Población no expuesta – (control)	Población que desarrolla el evento de interés			

			(trombocitopenia) sin exponerse a un factor de riesgo (ingreso a UCI)			
	Trombocitopenia	Trombocitopenia	Evento desenlace, definido como un valor inferior a 150.000 plaquetas/decilitro	Cuantitativa continua.	Valor de trombocitos.	
Delimitar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia.	Predictores diagnósticos	Riesgo relativo	Razón entre el riesgo absoluto en expuestos respecto al riesgo absoluto en no expuestos	Cuantitativa discreta. Coeficientes adimensionales	RR= RE/RnE	
		Razón de chances (Odds Ratio)	Producto cruzado entre población expuesta y no expuesta		OR= AXD/BXC	
Integrar las medidas de asociación para el diagnóstico de trombocitopenia en el paciente crítico.	Medidas de asociación	Riesgo atribuible	Fracción de incidencia de un factor de riesgo	Cuantitativa discreta	RA= IE – IO	
		Riesgo atribuible poblacional	Fracción de incidencia de un factor de riesgo en una población		RA x Población expuesta	
		Prevalencia	Proporción entre casos nuevos o casos antiguos respecto a la población total		Casos antiguos/ población	
		Incidencia			Casos nuevos/ población	
Evaluar la calidad metodológica de las publicaciones seleccionadas	Calidad metodológica	Consistencia interna	Conjunto de medidas que evalúan la calidad metodológica de las publicaciones evaluadas	Cuantitativa discreta	Puntajes escalas STROBE/NCO	
		Sesgos			Cualitativa nominal politémica	Puntaje matriz sesgos Cochrane
		Confusores			Cualitativa nominal dicotómica	Presente (1) Ausente (0)
		Interactores				

#### 4.5 CALCULO DE LA MUESTRA:

Para el presente estudio no se realizó cálculo de muestra debido a que el análisis de la información fue de tipo Censal.

## 4.10 PLAN DE ANÁLISIS

### 4.10.1 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Los datos serán recolectados a partir de búsquedas sistemáticas de la literatura a través de 3 bases de datos: Pubmed, Scopus y Bireme. La recolección de los datos será realizada por el equipo investigador en conjunto; la ruta de búsqueda se organizó utilizando las palabras claves: Trombocitopenia y Unidad de cuidado intensivo, ajustadas de acuerdo a los criterios de inclusión; el modelo básico de búsqueda obedece al siguiente esquema:

(Trombocitopenia AND unidad de cuidado intensivo AND diagnostico AND estudios analíticos) NOT (embarazo OR pediatricos)

Las publicaciones serán filtradas a través de títulos y resúmenes de estudios obtenidos según la estrategia de búsqueda delimitada. Un formato estandarizado de calidad y resumen de información será utilizado para la obtención de los datos de los estudios incluidos, en este caso el PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) (<http://www.prisma-statement.org>)

### 4.10.2 INSTRUMENTO Y TABULACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los estudios analíticos filtrados se evaluarán con las herramientas STROBE y Newcastle- Ottawa. Para el análisis del perfil de sesgos se hará uso de la herramienta para análisis de sesgos propuesta por la colaboración Cochrane adaptada para la evaluación de estudios analíticos.

La tabulación de los datos será realizada a través de un Formato único de recolección de datos individualizado para cada publicación, los análisis individuales de cada publicación serán realizados por 2 miembros del equipo investigador en consenso. Los datos individuales serán tabulados a través de una matriz diseñada en Microsoft Excel 2019.

### 4.10.3 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el análisis de los datos se utilizara estadística descriptiva haciendo uso de frecuencias absolutas, relativas y acumuladas se realizará un ponderado con los resultados de las escalas de evaluación individuales, el análisis de integración cualitativa cada intervención será ponderada a través de un resumen narrativo de los resultados de los estudios incluidos. Los temas principales incluyen parámetros técnicos utilizados, población y desenlaces, el total de los estudios será relacionado a través del cuadro de integración de publicaciones.

El análisis cuantitativo de las publicaciones se realizará a través de medidas de tendencia central y de dispersión al igual que medidas de frecuencia y asociación e impacto, se evaluará la heterogeneidad de las publicaciones a través del modelo de

funnel plot, de cumplir con el supuesto de homogeneidad se hará uso del modelo estadístico de metanálisis haciendo uso del paquete estadístico gratuito Open Metaanalysis(Open Meta) Se hará uso de análisis por subgrupos cuando los factores a evaluar lo requieran.

Para el análisis cuantitativo de los predictores de trombocitopenia se tomó la totalidad de estudios seleccionados y se filtraron a través de 3 variables: sesgos, confusores y consistencia interna, se eliminaron las publicaciones con alguna de las categorías con un puntaje de riesgo de sesgo elevado, de las publicaciones prefiltradas aquellas con valoración de alto riesgo para confusores fueron a su vez excluidas del análisis integrativo, finalmente de las publicaciones que contaron con un puntaje general de consistencia interna inferior a 42%, correspondiente a 2 desviaciones estándar respecto a la media, fueron excluidas del análisis. Se delimitó la variable desenlace como trombocitopenia, las variables independientes evaluadas fueron los predictores mayores, se tomaron como variables de ajuste el sexo, la edad promedio, el tipo de publicación y la calidad metodológica.

#### *5.11 COMPROMISO AMBIENTAL*

Con el fin de preservar el ecosistema y favorecer el uso óptimo de recursos el equipo investigador se compromete a realizar todas las entregas no oficiales en medio magnético, de ser requerida documentación en físico a lo largo del proceso el equipo investigador realizará las impresiones en papel reciclable.

#### *5.12 MARCO BIOÉTICO*

La presente investigación corresponde a una intervención sin riesgo por tratarse de una intervención de fuentes secundarias. El desarrollo del actual estudio contó solamente con investigaciones avaladas por comités de ética médica internacionales, las investigaciones detectadas con fallos bioéticos serán excluidas automáticamente del análisis.

#### *5.13 COMPROMISO SOCIAL*

Con el desarrollo de la presente investigación el equipo investigador se compromete a facilitar los resultados para soportar nuevas iniciativas que apunten hacia mejoras concretas en el manejo de pacientes que desarrollen cuadros de trombocitopenia en el contexto de la atención en cuidado intensivo.

#### *5.14 DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS*

Los resultados del presente trabajo grado serán socializados ante la comunidad académica de igual forma se tendrá copia en físico para el repositorio de trabajo de

grado de la Universidad Tecnológica de Pereira. El equipo investigador se compromete a publicar los resultados en una revista médica indexada.

### 5.15 POBLACIÓN BENEFICIADA

Se espera que los resultados del actual trabajo de grado beneficien a los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia en unidad de cuidado intensivo al igual que a la comunidad académica conformada por el personal laboral de las instituciones clínica los Rosales y Hospital universitario San Jorge y los estudiantes de pregrado y postgrado de la Universidad Tecnológica de Pereira.

## 5. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### 5.1 CRONOGRAMA:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
<i>Pregunta problema</i>						
<i>Marco teórico</i>						
<i>Desarrollo del anteproyecto</i>						
<i>Presentación del anteproyecto</i>						
<i>Evaluación del anteproyecto</i>						
<i>Permiso para ejecución de la investigación</i>						
<i>Recolección de los datos</i>						
<i>Análisis de la información</i>						
<i>Redacción de los resultados</i>						
<i>Redacción de la discusión</i>						
<i>Finalización del anteproyecto</i>						

<i>Presentación a la comunidad científica</i>						
<i>Redacción del artículo científico</i>						
<i>Registro en revista indexada</i>						

## 5.2 PRESUPUESTO

COTIZACIÓN PRESUPUESTO TRABAJO DE GRADO				
RECURSOS	UNIDAD	COSTOS		TOTAL
RECURSO HUMANO	Investigador 1		100.000	100.000
	Investigador 2		500000	500.000
	Investigador 3		500000	500.000
	Asesor académico		250000	250000
	Asesor Metodológico		250000	250000
	<b>Subtotal</b>			
RECURSO TECNOLÓGICO	Computador #2	2	<b>880.000</b>	1.764.000
	Impresora	1	428.000	428.000
	Internet	Mensual (12)	70.0000	840.000
	Software stata	1	135.000	135.0000
	Baterías	2	150.000	150.000
	Imprevistos (10%)		500.000	500.000
	<b>Subtotal</b>			
<b>TOTAL</b>				<b>\$6'317.000,0</b>

## 6. RESULTADOS ESPERADOS

Con el desarrollo de la presente investigación se espera poder integrar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la población críticamente enferma que ingresa a la unidad de cuidado intensivo a través de los resultados de la investigación se espera delimitar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia.

Con la integración de las medidas de asociación para el diagnóstico de trombocitopenia en el paciente crítico se espera poder predecir desenlaces en población local con riesgo para el desarrollo de trombocitopenia; se espera

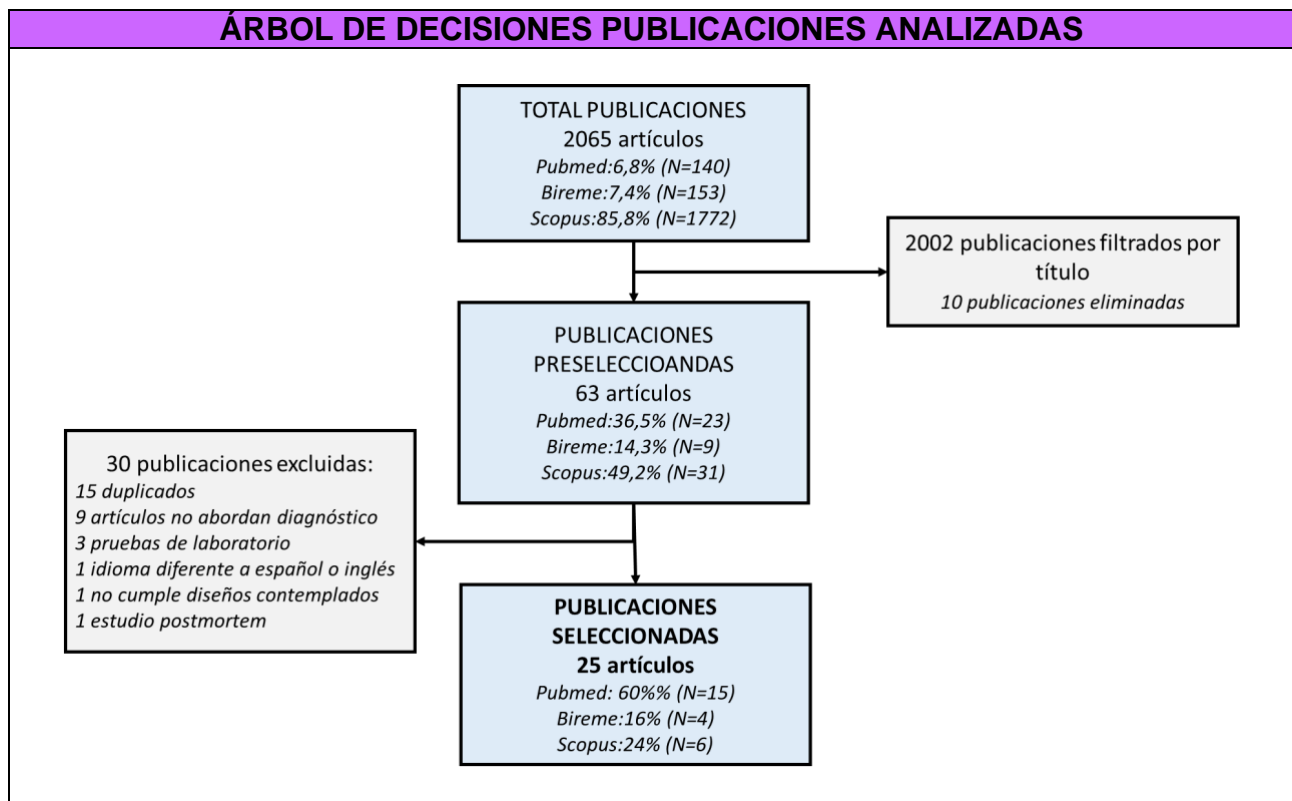
finalmente contar con un integrado de la calidad metodológica de las publicaciones seleccionadas.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Caracterización de las publicaciones seleccionadas

Se analizo un total de 2065 publicaciones de las cuales la carga porcentual aportada por las publicaciones seleccionadas fue del 1,1% (N=25) la mayor carga porcentual fue aportada por la base de datos de SCOPUS seguida por los datos ubicados a través del metabuscador Pubmed, entre ambos metabuscadores se detectaron 30 publicaciones duplicadas las cuales significaron el 1,6% del total de artículos referenciados en Scopus y el 21% respecto a los datos ubicados en Pubmed, dentro de las publicaciones ubicadas en el metabuscador Bireme solo el 0,6% (N=1) fueron excluidas por duplicado el cual a su vez se ubicó en las 3 bases de datos, artículo correspondiente a Bonfiglio y colaboradores.

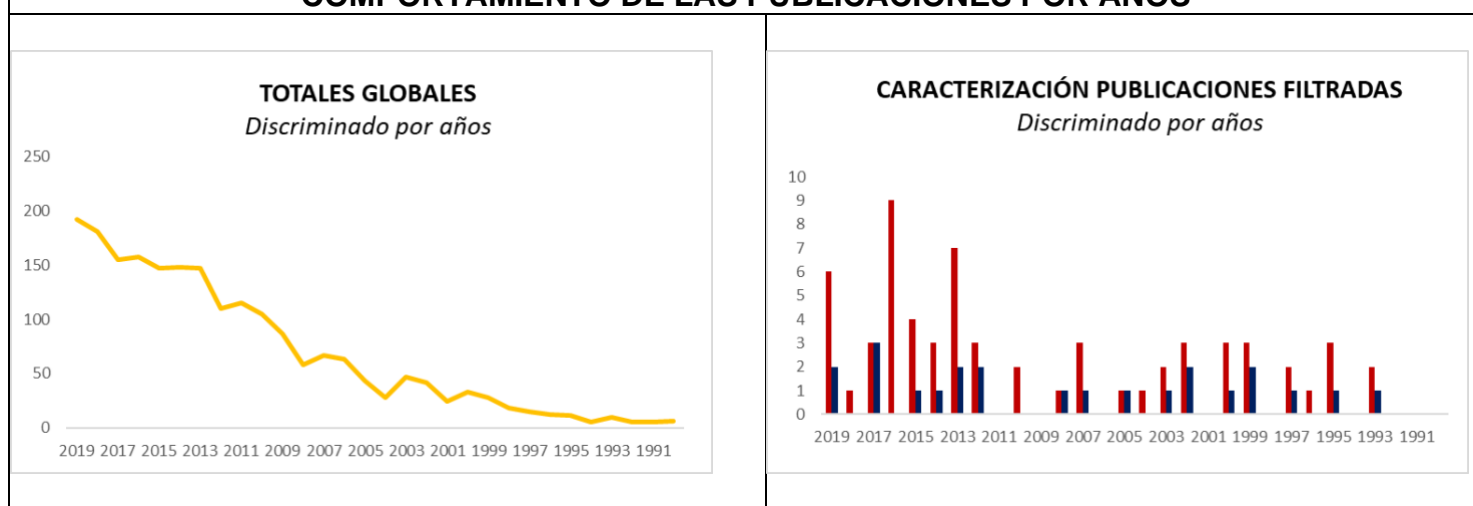
Respecto al proceso de depuración de los resultados se encontró un mayor control de filtros para la base de datos pubmed seguida por los metabuscadores Bireme y Scopus, comportamiento que se reflejó en la relación entre artículos totales contra seleccionados en el cual la mayor carga fue aportada por las publicaciones seleccionadas en Pubmed (9,2%) en contraste con los datos ubicado en Scopus (3,3%).





La distribución de las publicaciones seleccionadas por año presentó un ascenso marcado a partir de la primera década del año 2000, contando con una elevación sostenida de artículos después de 2010, el comportamiento de las publicaciones preseleccionadas se agrupó entre los años 2013 a 2015 aportando el 36% del total de artículos. El comportamiento de las publicaciones seleccionadas mantuvo una distribución aproximadamente constante por año detectando patrones de acentuación similares para publicaciones preseleccionadas y totales, el año con mayor proporción de artículos seleccionados fue 2017 con el 100% de artículos preseleccionados aceptados para análisis.

### COMPORTAMIENTO DE LAS PUBLICACIONES POR AÑOS



La distribución de los artículos por autor demostraron una distribución homogénea con una carga porcentual promedio del 4,3% Williamsom y colaboradores contó con 2 publicaciones reportando una carga del 8,6% correspondientes a un estudio de cohorte prospectiva y un estudio de casos y controles, la distribución asociada a países evidenció un predominio de los países Estados Unidos (N=6) Francia (N=4) y Canadá (N=4) aportando una carga porcentual del 69% respecto al total de artículos seleccionados, respecto a la distribución por idiomas el 95,7%(N=22) fueron publicaciones redactadas en idioma inglés, el 4,3% restante correspondió a una publicación en español; dentro de los artículos seleccionados no se detectaron publicaciones latinoamericanas.

#### 7.2 Evaluación de la calidad metodológica de las publicaciones seleccionadas

Del total de los artículos analizados el 50% (N=13) correspondió al diseño de cohortes retrospectivas, seguido por el 47,7% (N=11) por diseño de estudios de cohortes prospectivas, el 15,3% (N=2) correspondió a diseños de casos y controles. El 100% de los estudios de cohortes contaron con diseños descriptivos no detectando cohortes de control dentro de sus diseños metodológicos.

### 7.2.1 Evaluación de la consistencia interna

Se analizaron el 100% de los estudios analíticos seleccionados a través de las escalas STROBE y Newcastle-Ottawa -NOS- con la finalidad de obtener resultados que permitieran comparar los aspectos claves de la consistencia interna, el promedio de consistencia interna para las cohortes prospectivas fue de 64,6% con una desviación estándar del 11,6%. El promedio de la consistencia interna para cohortes retrospectivas fue del 65,4% con una desviación estándar de 11,4% valores similares para ambos tipos de diseño metodológico. El promedio de la consistencia interna para casos y controles fue del 67,8% con una desviación estándar del 14,7% evidenciando una mayor dispersión de los datos respecto a los diseños de cohortes.

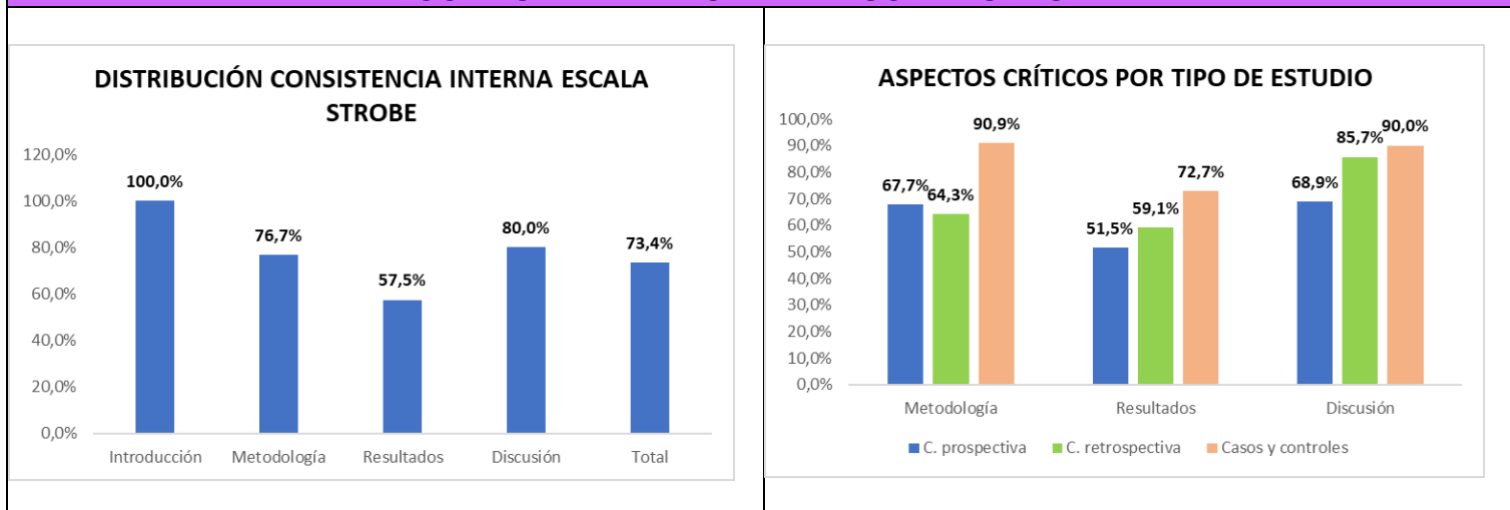
<b>ANÁLISIS CALIDAD METODOLÓGICA ESTUDIOS SELECCIONADOS</b>			
<b>Autor</b>	<b>Puntaje STROBE</b>	<b>Puntaje NOS*</b>	<b>Ponderado</b>
<b>Estudios de Cohorte Prospectiva</b>			
<i>Stephan y cols</i>	76,7%	88,9%	82,8%
<i>Mohammad Hamid y cols</i>	50%	66,7%	58,3%
<i>Crowther y cols</i>	76,7%	66,7%	71,7%
<i>Yeon Lim y cols</i>	73,3%	55,6%	64,4%
<i>Sharma y cols</i>	63,3%	44,4%	53,9%
<i>Strauss y cols</i>	70,0%	55,6%	62,8%
<i>Thiolliere y cols</i>	70,0%	44,4%	57,2%
<i>Vanderschueren y cols</i>	70,0%	55,6%	62,8%
<i>Scott D Hane y cols</i>	70,0%	55,6%	62,8%
<i>Divya Khurana y cols</i>	63,3%	55,6%	59,4%
<i>Shalansky y cols</i>	73,3%	55,6%	64,4%
<b>Estudios de Cohorte Retrospectiva</b>			
<i>Chaker Ben Hamida</i>	70,6%	88,9%	79,7%
<i>Bonfiglio y cols</i>	93,3%	55,6%	74,4%
<i>Ferreira y cols</i>	53,3%	44,4%	48,9%
<i>Selleng y cols</i>	73,3%	66,7%	70,0%
<i>Kim y cols</i>	60,0%	44,4%	52,2%
<i>Vandijck y cols</i>	70,0%	44,4%	57,2%
<i>Menard y cols</i>	70,0%	55,6%	62,8%
<i>Quin Wu y cols</i>	63,3%	44,4%	53,9%
<i>Marco Schulke y cols</i>	73,3%	44,4%	58,9%
<i>Chakradhar Venkata y cols</i>	83,3%	44,4%	63,9%
<i>Williamsom2 y cols</i>	83,3%	55,6%	69,4%

<i>Baughman y cols</i>	76,7%	55,6%	66,1%
<b>Estudios de Casos y Controles</b>			
<i>Williamsom y cols</i>	96,7%	100,0%	98,3%
<i>François Stephan y cols</i>	80,0%	94,4%	87,2%
<b>PROMEDIO</b>	<b>72,15%</b>	<b>59,3%</b>	<b>65,7%</b>

\*escala Newcastle – Ottawa

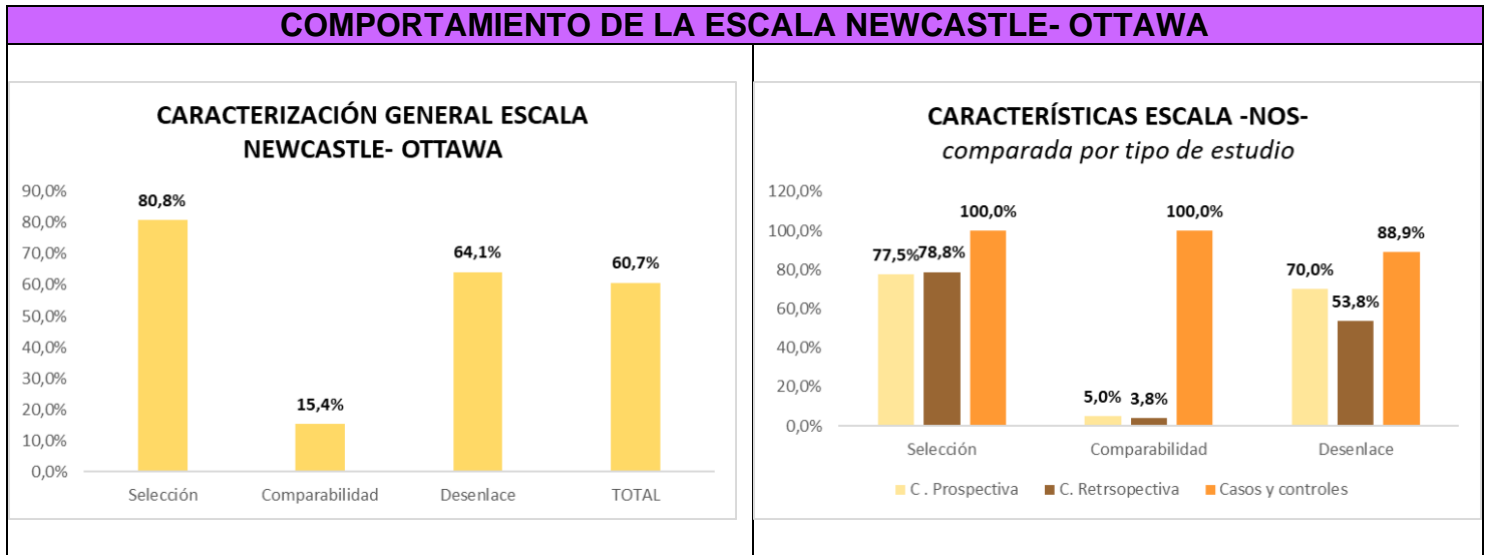
Debido a la ausencia de grupo control dentro de los estudios de cohortes los puntajes de la escala NOS presentaron puntajes inferiores respecto a la valoración porcentual de la escala STROBE, de igual forma por contar con menor cantidad de variables los puntajes presentaron cambios más marcados respecto a las variaciones por la estrategia STROBE. El comportamiento de las escalas aplicadas para los estudios de casos y controles presentaron tendencia a la homogeneidad en los resultados obtenidos.

### COMPORTAMIENTO DE LA ESCALA STROBE



Dentro de los aspectos claves valorados por la escala STROBE el 100% de los artículos cumplió los requisitos para soportar el desarrollo de las intervenciones, el 80% presentaron adherencia a la relación entre los resultados respecto a la literatura mundial siendo el aspecto crítico para dicho bloque la claridad respecto a la financiación de las publicaciones. Los puntos de mayor variación correspondieron a la metodología y los resultados, en ambos subgrupos los estudios de casos y controles presentaron rendimientos superiores, los diseños de cohorte prospectivos contaron con un planteamiento metodológico superior respecto a los estudios de diseños retrospectivos no obstante estos fueron discretamente más sólidos en el desarrollo de los resultados que los diseños prospectivos, el 100% de las publicaciones contó con limitaciones importantes en la descripción del cálculo de la muestra, los planteamientos para control de sesgos y la caracterización de las variables desenlace e independientes fueron aspectos determinantes dentro del

planteamiento de la metodología. En el apartado de resultados el seguimiento de los datos primarios, englobada a través del árbol de decisiones se comportó como determinante crítico para la valoración de la calidad de los resultados, en los estudios de cohortes las valoraciones por subgrupos también operaron como factor determinante.



La distribución de las publicaciones analizadas de acuerdo a la escala NOS reflejó como aspecto crítico el componente de comparabilidad dado por la presencia del grupo control fue ausente dentro de los estudios de cohorte en contraste con las publicaciones de casos y controles, el componente desenlace se vio afectado por el seguimiento de los casos en los estudios longitudinales, presentando un patrón claro de seguimiento en estudios de cohortes prospectivas respecto a los diseños retrospectivos, para el caso de los estudios de casos y controles la variable desenlace se posicionó en el límite superior, la variable control de pérdidas presentó un patrón homogéneo para los estudios de cohorte retrospectiva respecto a los prospectivos.

### 7.2.1.1 Estudios de cohorte prospectiva

Stephan y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo realizaron la descripción de 147 pacientes ingresados para seguimiento en una UCI quirúrgica, el estudio no contó con un apartado explícito para seguimiento de los casos no obstante refirieron la inclusión del 100% de los casos para análisis, se ajustaron las variables para análisis partiendo del supuesto de distribución libre, no se contó con análisis por subgrupo factores que impactaron dentro del puntaje total de la escala STROBE, por otra parte si bien no se contó con un grupo control formal los investigadores discriminaron entre los pacientes que desarrollaron trombocitopenia respecto a los que no presentaron el evento de interés delimitando funcionalmente

ambos grupos, al considerar dicho factor el puntaje NOS logró un ascenso cercano al 90%, el puntaje ponderado sitúa el trabajo de los franceses por encima del 80%, no obstante debe considerarse que el año de la publicación fue anterior a la aparición de las escalas de valoración y pertenece a otro momento histórico dentro de los análisis epidemiológicos, por su importancia histórica se considera la publicación de Stephan et al como un documento matriz para análisis posteriores.

Mohammad Hamid y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectiva describieron el desarrollo de trombocitopenia en pacientes llevados a cirugía cardiovascular, no obstante dentro de la publicación no se delimitó con claridad los desenlaces primarios y secundarios al momento de estructurar la metodología, de igual forma no se describió la existencia de un grupo control para comparación de los desenlaces observados limitando la posibilidad de generalizar los resultados respecto a la literatura mundial.

Crowther y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo evaluaron los factores predictores para trombocitopenia en 261 pacientes ingresados entre 2001 y 2002 no obstante la definición de variables desenlace no fue clara dentro de la publicación limitando la consistencia interna de la publicación, por tratarse de un estudio de cohorte sin contraparte de control los resultados deben ser interpretados con cautela.

Yeon Lim y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectiva bicéntrico analizaron los factores predictores para trombocitopenia en pacientes Koreanos, el diseño del estudio contó con delimitación de los desenlaces primarios tanto como secundarios, los autores definieron un punto de corte para trombocitopenia un valor inferior a 150.000 trombocitos o un descenso mayor al 50% de su línea de base, debido a que se trató de un estudio longitudinal descriptivo no se contó con un grupo de cohorte de control limitando la generalización de los resultados.

Sharma y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo evaluaron el impacto de la trombocitopenia en pacientes críticos ingresados a una unidad de cuidados intensivos en estados unidos, los autores contemplaron el seguimiento de los casos hasta delimitar el desenlace mortalidad con un seguimiento durante 6 meses no obstante no se delimitó dentro de la publicación el seguimiento o la descripción de las pérdidas, limitando la consistencia interna pese a contar con un gráfico de Kaplan Meier en la descripción de los fallecimientos, dentro de los resultados no se contó con un diagrama de flujo adicional que permitiera discriminar las causas de las pérdidas, limitaciones que explican los resultados a través de la escala STROBE, debe considerarse el descenso dentro de la escala NOS como un factor de distorsión dado que el diseño original del estudio fue observacional descriptivo longitudinal no contando con una cohorte de control dentro del diseño original.

Strauss y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo evaluaron el desarrollo de trombocitopenia en una UCI no cardiovascular en la ciudad de

Nuremberg Alemania, dentro de los puntos clave en la consistencia interna se desarrollo una adecuada selección a través de criterios de inclusión que excluyeron casos con diagnóstico de trombocitopenia previo, no obstante, dentro de la publicación no se describió el seguimiento a los pacientes ni se contó con árbol de decisiones, llama la atención que no se generó una estrategia concreta para control de sesgos dentro del protocolo, al no contar con un grupo de cohorte control los resultados del estudio deben ser interpretados con cautela al momento de generalizar los datos.

Thiolliere y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico desarrollado en Francia entre los años 2005 y 2006 analizaron el comportamiento de la trombocitopenia en los pacientes ingresados a unidad de cuidado intensivo, debido a que el desarrollo de la investigación correspondió a una cohorte prospectiva sin grupo control no se contó con un comparador claramente delimitado, los autores consideraron un proceso de recolección de muestra de tipo censal no obstante dicho patrón no fue descrito dentro de la publicación limitando la consistencia interna respecto a los puntos valorados por la escala STROBE.

Vanderschueren y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectiva evaluaron la incidencia y mortalidad de la trombocitopenia en una cohorte de pacientes críticos, dentro de los aspectos metodológicos se desarrolló una cohorte descriptiva que no contó con un comparador limitando el alcance de la publicación, de igual forma no se referenció cálculo de muestra, no obstante los autores delimitaron un cálculo de muestra censal, no se encontraron descripciones claras respecto a los métodos para tratamiento de datos ausentes ni control de variables que generen distorsión, condiciones que a su vez se vieron reflejadas dentro de las escalas de evaluación, llama la atención la ausencia de mediciones de riesgo relativo y medidas de asociación causal entre los subgrupos de trombocitopenia y ausencia del desenlace primario, datos que limitan la generalización de los resultados.

Scott D Hanes y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo evaluaron el desarrollo de trombocitopenia en pacientes manejados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica en los estados unidos, dentro de los aspectos metodológicos los aspectos críticos se generaron en torno a la operacionalización de variables que secundaron los desenlaces, no se contemplaron medias para el análisis de factores de confusión dentro de la metodología, de igual forma no se contemplaron subgrupos para análisis complementarios en un grupo amplio de pacientes afectados por distintos tipos de trauma, dentro de los resultados, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los mecanismos, los tipos de trauma presentaron diferencias meritorias de análisis por subgrupo, en el planteamiento de los resultados no se contó con el seguimiento de pacientes por fase, hecho que limitó la consistencia interna tanto en el instrumento STROBE como el NOS, la ausencia de tabla de contingencia para los análisis multivariados deja en

entredicho la consistencia interna de los factores de riesgo analizados por los autores.

Divya Khurana y colaboradores evaluaron la incidencia de trombocitopenia en una cohorte prospectiva Hindú, dentro de los aspectos críticos en la evaluación destaca la adecuada selección de casos con base en criterios de inclusión y exclusión, al igual que la definición del punto de corte para trombocitopenia no obstante no se evidenció la presencia de análisis estadístico ni caracterización de variables dentro de la metodología condicionando fallos en la consistencia interna los cuales se vieron reflejados en los resultados donde no se contó con claridad en la trazabilidad de los pacientes incluídos, por tratarse de una cohorte descriptiva no se contó con grupo de control, afectación que limitó la generalización de los puntajes dados por la escala STROBE y NOS.

Shalansky y colaboradores a través del desarrollo de un estudio de cohorte prospectivo analizaron la incidencia de trombocitopenia y sus principales factores de riesgo, dentro de lo planteado por los autores llama la atención la delimitación de los factores desenlace y la descripción respecto a los métodos estadísticos implementados para el análisis multivariado no obstante no se delimitaron las definiciones operativas en el 100% de las variables confiriendo un fallo metodológico mayor que operó a su vez como sesgo y factor de confusión; el estudio contó con una adecuada descripción del proceso de selección de los participantes pese a no contar con el esquema de árbol de decisiones propuesto por la estrategia STROBE, por tratarse de un estudio de cohorte prospectivo observacional no se delimitó la necesidad de un grupo control, no obstante, el desarrollo epidemiológico corresponde al de un estudio analítico generando la necesidad de plantear dicho grupo dentro de la metodología, finalmente, si bien el estudio cuenta con un porcentaje de cumplimiento válido dentro de las escalas exploratorias la consistencia interna se ve afectada por los fallos enunciados previamente obligando a interpretar la publicación con cautela.

#### 7.2.1.2 Estudios de cohorte retrospectiva

Chaker Ben Hamida y su equipo de investigación a través de un estudio de cohorte retrospectiva analizaron la incidencia para desarrollo de trombocitopenia en pacientes derivados a trasplante hepático, dentro de la metodología se delimitó cada variable y su forma de medición no obstante dentro de los resultados no se evidenció tratamiento de los datos ausentes ni delimitación de la muestra a través de árbol de decisiones, por tratarse de una cohorte retrospectiva el tiempo de seguimiento no fue considerado dentro de los aspectos metodológicos desarrollados, condiciones que delimitaron la puntuación en las escalas de consistencia interna.

Bonfiglio y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo analizaron los principales factores predictores para trombocitopenia que ingresaron a una

unidad de cuidado intensivo polivalente, dentro de los aspectos críticos de la metodología estructuraron un punto de corte inferior a 200.000 plaquetas para la definición del evento de interés, se excluyeron datos por duplicado y se caracterizaron las fuentes primarias para obtención de los datos, los métodos estadísticos fueron acordes a los objetivos trazados al igual que los métodos estadísticos para el análisis por subgrupos, condición que generó una calificación alta dentro de la escala STROBE, por su parte, debido a que la escala de NOS fue diseñada para el análisis de cohortes prospectivas con la presencia de un grupo de control los resultados obtenidos fueron inferiores respecto a la primera escala, dicha condición generó un ponderado intermedio que puede interpretarse de forma errónea como un bajo puntaje, considerando el año de publicación se considera que el artículo analizado corresponde a una publicación matriz en términos metodológicos, como cohorte descriptiva pura, y técnicos para el diagnóstico de trombocitopenia.

Ferreira y colaboradores a partir de un estudio de cohorte retrospectiva analizaron el papel de la terapia de reemplazo renal en el desarrollo de trombocitopenia en 49 pacientes analizados, el desarrollo de la investigación fue de una cohorte descriptiva pura, no se contó con un diseño metodológico claro para limitar las variables desenlace, los investigadores trabajaron con una definición estadística de trombocitopenia en la cual optaron por definirla como una disminución superior al 50% de la línea de base de los pacientes derivados a terapia de reemplazo renal continuo, no se detectaron análisis por subgrupos ni cohorte de control motivo por el cual al estructurar las valoraciones por la escala NOS se encontró un puntaje inferior a los resultados de la matriz STROBE.

Selleng y colaboradores a través de un estudio retrospectivo analizaron las características de la trombocitopenia asociada a Heparina en población derivada a cirugía cardiovascular, al respecto se optó por un estudio longitudinal retrospectivo para el cual no se delimitaron pérdidas ni datos ausentes, no obstante dichas coyunturas no fueron declaradas dentro de la metodología configurando un fallo en la consistencia interna, respecto a la valoración por escala NOS al no contar con una cohorte de control se disminuyó la capacidad de generalizar los resultados, sin embargo los autores declararon en las limitaciones los factores asociados a la metodología del estudio, se considera una publicación con una alta consistencia interna pese a los reportes generados a través de las escalas de valoración.

Kim y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo analizaron la relación entre el consumo de Linezolid y el desarrollo de trombocitopenia, para ello se estructuró un análisis descriptivo retrospectivo para el cual no se contó con una cohorte de control, los autores describieron la medición de los rangos de trombocitopenia dentro de los resultados empero no se evidenció dicho patrón en el planteamiento de la metodología limitando la consistencia interna del diseño metodológico; dicho patrón fue consistente dentro de la evaluación del esquema por newcaste-Ottawa.



Vandick y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico evaluaron la prevalencia de trombocitopenia en población Belga para lo cual analizaron casos con bacteriemia confirmada a través de cultivos, por tratarse de un estudio de cohorte retrospectivo no se contempló seguimiento de los casos no obstante, no se evidenció dentro de la metodología aspectos claros para el control de sesgos, confusores o pérdidas de la información, la ausencia de una ruta clara para afrontar dichos fenómenos limitó la consistencia interna en la escala STROBE, de acuerdo a los datos de la escala NOS la ausencia de grupo control, al igual que la ausencia de claridad en la trazabilidad de los datos limitaron la consistencia interna de la publicación.

Menard y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo validaron el impacto de la trombocitopenia en población con sepsis, dentro de los aspectos metodológicos no se contó con medidas explícitas para el control de la calidad del dato, filtro y exclusión de datos ausentes, los autores no realizaron descripción de los métodos estadísticos utilizados para evitar sesgos, llama la atención dentro de las medidas de asociación utilizadas para la cohorte el uso del Hazard Ratio en el seguimiento retrospectivo de pacientes, medida que se bien puede ser calculada debe reservarse para los estudios longitudinales prospectivos, el estudio contó con cohortes pareadas lo cual se resalta como un aspecto positivo, no obstante carece dentro de lo publicado de criterios para el emparejamiento de los datos.

Quin Wu y colaboradores a través de un estudio retrospectivo analizaron los factores asociados al desarrollo de trombocitopenia persistente en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica, dentro del planteamiento de la metodología ilustran los desenlaces primarios no obstante los autores no ilustraron el cuadro de operacionalización de variables ni describieron las variables implicadas para soportar los resultados, el manejo de la muestra y los criterios de inclusión no fueron claros condición que a su vez se presta para sospechar potenciales sesgos de selección, se resalta dentro de la publicación la inclusión de la trazabilidad de los datos excluyendo registros incompletos y potenciales factores de distorsión.

Marco- Schulke y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con el fin de caracterizar el comportamiento de la trombocitopenia severa, destacan dentro de los puntos críticos la caracterización de las variables implicadas y las definiciones operativas de caso, no obstante el estudio presentó como falencias la ausencia de trazabilidad de los datos recolectados, por tratarse de un estudio de características observacionales no se contó con una cohorte de control, pese a dichos fallos y al puntaje total de las escalas de valoración se considera un estudio con una adecuada consistencia interna.

Chakradhar Venkata y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo evaluaron la incidencia, los factores de riesgo y los desenlaces clínicos de mayor peso en pacientes adultos con sepsis y trombocitopenia, dentro de los aspectos claves en la consistencia interna se destaca la delimitación de desenlaces primarios y secundarios al igual que las fuentes mediante las cuales se

planteó la obtención de la información, llama la atención la ausencia de medidas explícitas en la metodología para el control de sesgos y confusores medidas que eran necesarias debido a la naturaleza retrospectiva del análisis de los datos, pese a ser declarada dentro de la discusión la ausencia de dicha conducta limitó la consistencia interna de la publicación, Dentro de los resultados se contó con un adecuado proceso de filtrado de los registros clínicos sin embargo no se visualizó el árbol de decisiones, dicho fallo condicionó una limitación menor para el caso específico de la publicación analizada, finalmente, los autores desarrollaron un proceso metodológico propio de un estudio analítico sin embargo describieron la intervención bajo la modalidad de un estudio descriptivo observacional generando un fallo crítico en la consistencia interna debido a la ausencia de una descripción expresa de la cohorte de control, condición que se reflejó en la valoración de la escala NOS.

Williamsom<sub>2</sub> y colaboradores a través de un estudio retrospectivo caracterizaron el desarrollo de trombocitopenia en población crítica, frente a los aspectos metodológicos se destaca como aspecto no declarado el proceso de depuración y manejo de la calidad del dato primario al momento de estructurar el ensamblaje de los resultados, dicho parámetro no se encuentra contemplado dentro de la matriz STROBE ni NOS empero, los autores refieren dentro de la metodología la inclusión de 5 bases de datos oficiales al igual que 2 clasificaciones diagnósticas diferentes (clasificación internacional de enfermedades -CIE- y clasificación nacional, dentro de la clasificación CIE citan las versiones 9 y 10) dicha disparidad en la fuente primaria del dato condiciona errores sistemáticos (sesgos) al igual que propensión para asociaciones espurias y confusores residuales, de igual forma, la ausencia de descripción de dicho proceso configura un fallo en la consistencia interna, los autores delimitaron aspectos metodológicos para el desarrollo general del procesamiento de los datos sin embargo no se generaron rutas específicas para el análisis por subgrupos aumentando la probabilidad de falsas asociaciones, finalmente, el modelo de análisis estadístico obligó a la existencia de una cohorte de control, datos extraídos de las bases de datos empero sin pareamiento, condición que facilitó la interferencia de múltiples variables de distorsión.

Baughman y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectiva caracterizaron el desarrollo de trombocitopenia, se resaltan dentro de los aspectos metodológicos la definición operativa de los desenlaces al igual que el proceso de contraste entre los hallazgos clínicos y el reporte de los aspirados de médula ósea, el estudio no contó con cohorte de control para su análisis de base, no obstante por tratarse de un estudio exploratorio los autores no contemplaron dicho aspecto, pese a ser un estudio publicado antes del desarrollo de la escala STROBE y NOS se considera cuenta con una adecuada consistencia interna.

#### 7.2.1.3 Estudios de casos y controles

Williamsom y colaboradores evaluaron el desarrollo de trombocitopenia a través de un estudio de casos y controles pareados, mediante el cual contrastaron el consumo

de distintos fármacos dentro de la unidad de cuidados intensivos, para el desarrollo de la investigación los autores optaron por un control de factores de confusión por pareamiento al igual que delimitación clara de variables desenlace y análisis por subgrupos en los casos requeridos confiriendo un puntaje alto tanto en la escala STROBE como en la escala NOS.

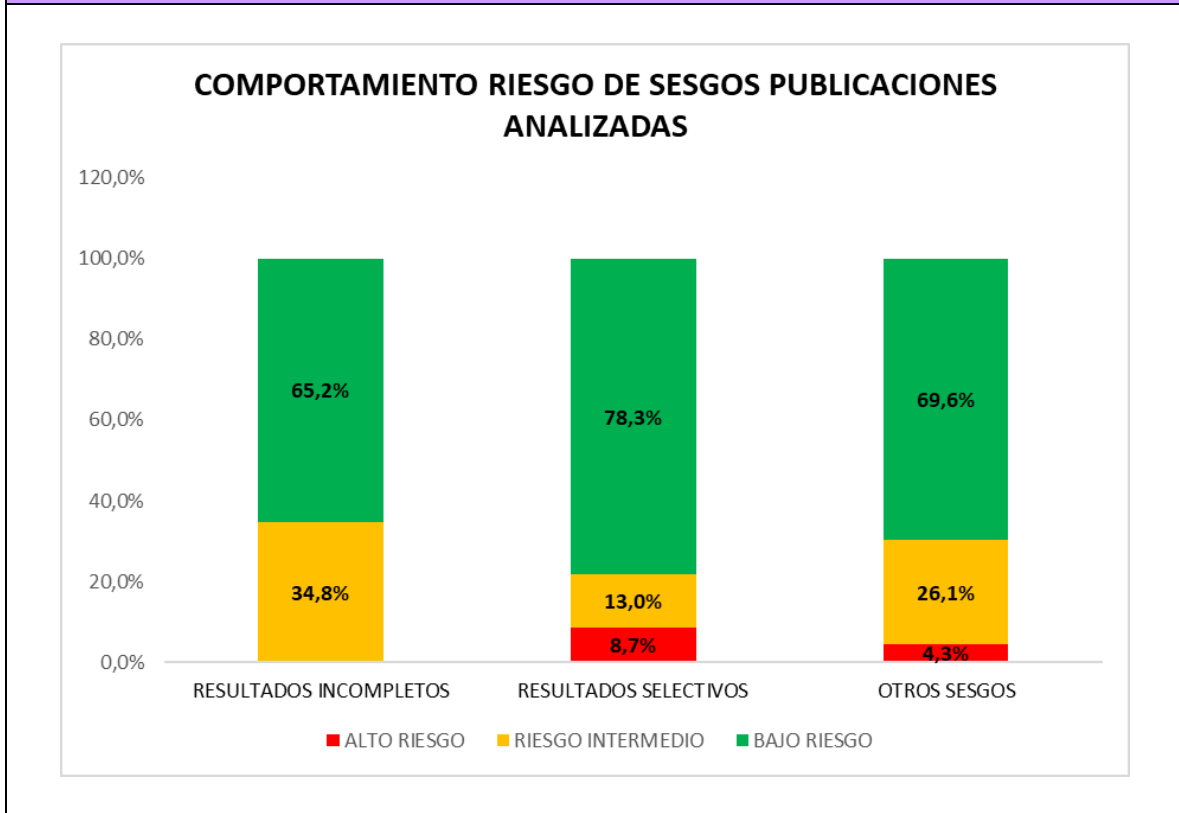
Respecto a lo desarrollado por François Stephan y colaboradores quienes desarrollaron un estudio de casos y controles anidados para evaluar el exceso de mortalidad secundario a los casos de trombocitopenia severa en una uci quirúrgica se destaca el adecuado proceso de pareamiento de los casos respecto a los controles, llama la atención que la cohorte para extracción de los casos no se describe dentro del artículo científico, dato que limita discretamente la consistencia interna sin afectar la metodología global del estudio, pese a que se describe un adecuado proceso de emparejamiento contando con una asignación ciega no se describieron métodos estadísticos para el control de factores de confusión ni de sesgos, de igual forma, si bien se relata el proceso de selección de los datos no se hace referencia al manejo de datos perdidos o eliminados limitando la consistencia interna de la publicación, pese a ello los resultados arrojados por las escalas de valoración sugieren un nivel alto en la calidad metodológica del artículo.

#### *7.2.2 Evaluación de sesgos*

Para la evaluación de sesgos se utilizó el referente de la escala de valoración de sesgos publicada por la colaboración Cochrane, no obstante, por tratarse de estudios analíticos los 4 primeros aspectos de evaluación: 1. Generación de la secuencia 2. Ocultamiento de la asignación 3. Cegamiento de los pacientes y el personal y 4. Cegamiento de los evaluadores del resultado no se corresponden al tipo de diseño metodológico dado que fueron contemplados para evaluar ensayos clínicos controlados aleatorizados motivo por el cual el análisis se centró en los aspectos entre el 5 y el 7, a saber: 5. Datos de resultado incompletos, 6. Notificación selectiva de los resultados y 7. Otros sesgos.

El 100% de las publicaciones analizadas presentaron distribuciones totales ajustadas concordantes con la definición de bajo riesgo de sesgo con un porcentaje de sesgo promedio del 7,14% con una desviación estándar del 8,05%; 11 publicaciones contaron con una caracterización inicial para bajo riesgo de sesgo con un valor absoluto de cero.

## ASPECTOS GENERALES CONTROL DEL RIESGO DE SESGOS



El 65,2% (N= 15) de las publicaciones analizadas conto con un bajo riesgo de sesgo en torno al planteamiento de los resultados, el aspecto crítico detectado en las publicaciones con riesgo intermedio fue secundario a la descripción de las variables que delimitaron los desenlaces primarios y secundarios. La selectividad de los resultados contó con adherencia a lo planteado en la metodología en el 78,3%(N=18) el 13% que curso con riesgo intermedio correspondieron a publicaciones con seguimiento prospectivo, solamente 1 artículo analizado que representó el 8,7% correspondió a un estudio de cohorte retrospectivo. La mayor carga de otros sesgos fue aportada por la calidad primaria del dato en las publicaciones retrospectivas aspecto que a su vez presentó relación con la ausencia de datos referentes a la depuración de las bases de datos analizadas dentro de las publicaciones retrospectivas.

### 7.2.2.1 Estudios de cohorte prospectiva

**CUADRO INTEGRADO DE CONTROL DE SESGOS COHORTES PROSPECTIVAS**

Publicación/ Ítem	1	2	3	4	5	6	7
<i>Stephan y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Mohammad Hamid y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Crowther y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Yeon Lim y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Sharma y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Strauss y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Thiolliere y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Vanderschueren y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Scott D Hanes y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Divya Khurana y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Marco Schulke y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Shalansky y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●

5. Datos de resultados incompletos 6. Notificación selectiva de los resultados 7. Otros sesgos.

Stephan y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectiva analizaron el desarrollo de trombocitopenia en una unidad de cuidado intensivo quirúrgica, desde el aspecto metodológico los resultados se encontraron acordes a lo planteado en los objetivos y la hipótesis donde se asumió un impacto de importancia secundario a coagulación intravascular diseminada y mediación de trombocitopenia por anticuerpos IgG, los datos presentados por los investigadores fueron concordantes con lo planteado en la metodología configurando un bajo riesgo para sesgos adicionales, no se detectaron otros factores que favorecieran desviaciones sistemáticas.

Mohammad Hamid y colaboradores evaluaron la incidencia de trombocitopenia dentro de población derivada a cirugía cardiovascular, no obstante la ausencia de datos en los materiales y métodos referentes a los desenlaces evaluados y las variables a analizar imposibilitó el descarte de sesgos referentes a la validez de los resultados, los autores limitaron sesgos de selección al descartar pacientes con ingresos a la unidad de cuidado intensivo cardiovascular que contarán con diagnósticos previos de trombocitopenia.

Crowther y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo evaluaron los principales factores predictores para trombocitopenia en población crítica, al momento de valorar la coherencia entre los resultados y la metodología propuesta no se encontró claridad dentro de los criterios planteados en la metodología configurando potenciales fallos no obstante sin riesgo para considerar un sesgo mayor con afectación global de los resultados.

Yeon Lim y colaboradores realizaron un estudio observacional que apuntó a la caracterización de la trombocitopenia en pacientes críticos Koreanos, dentro de los aspectos analizados no se detectaron sesgos dentro del estudio realizado.

Dentro de lo detectado en el estudio de Sharma y colaboradores se evaluaron factores de severidad para el desarrollo de trombocitopenia en casos de pacientes con choque séptico, para los autores el criterio de inclusión para cada caso correspondió a la definición de sepsis acordes a las guías del momento (año 2007) lineamientos que han cambiado de acuerdo a los nuevos consensos publicados detectando un sesgo en la selección de los pacientes al momento de estructurar comparaciones con estudios más recientes.

La descripción realizada por Strauss y colaboradores al momento de caracterizar los casos de trombocitopenia en una unidad de cuidados intensivos no cardiovascular en Nuremberg- Alemania no evidenció sesgos en la selección de los datos ni en el análisis de los resultados considerando los datos proporcionados dentro de la metodología considerando la publicación de bajo riesgo para sesgos.

De acuerdo a lo reportado por Thiolliere y colaboradores en su estudio prospectivo para caracterización de trombocitopenia en la UCI no se detectaron sesgos considerando el estudio de bajo riesgo para sesgos.

Respecto a lo publicado por Vanderschueren y colaboradores no se evidenció con claridad las variables desenlace lo cual genera un sesgo poco claro frente a los desenlaces totales perseguidos por la investigación, los autores declaran una diferencia importante entre los centros analizados, lo cual puede significar un sesgo de selección, sin embargo como los análisis fueron integrativos dicha diferencia no desvió los resultados anulando dicho riesgo, en general es un estudio con un bajo riesgo para sesgos.

Para el estudio realizado por Scott D Hanes y colaboradores se contemplaron riesgos de sesgo en la formulación de resultados por ausencia clara en las variables

implicadas para la medición de los desenlaces, la ausencia de cuadros de contingencia derivó a un alto riesgo de sesgo en la presentación incompleta de los resultados.

Dentro de lo publicado por Divya Khurana y colaboradores se consideró un riesgo intermedio en la definición de desenlaces al igual que el riesgo de sesgos de selección en los resultados debido a la ausencia de claridad en los datos analizados, la disrupción entre la metodología y los resultados en términos de variables condicionaron un perfil de riesgo de sesgo intermedio para la publicación.

De acuerdo a lo planteado por Shalansky y colaboradores se desarrolló un estudio prospectivo observacional en el cual se realizaron análisis estadísticos propios de estudios prospectivos analíticos, dicha divergencia, tal como se expuso en el análisis de consistencia interna, operó como un sesgo de selección y de análisis en los resultados que se detectó en la metodología y los resultados caracterizando lo publicado por los autores como alto riesgo de sesgo, de igual forma, dicha falla tiene implicaciones desde el análisis de confusores e interactores.

#### 7.2.2.2 Estudios de cohorte retrospectiva

Chaker Ben Hamida y colaboradores a través de un estudio retrospectivo evaluaron la incidencia de trombocitopenia en pacientes derivados a trasplante hepático, no obstante el diseño de la investigación contempla 2 sesgos de importancia: sesgo de selección de la información asociado a la fuente primaria que registra los datos, condicionando la calidad de los datos incluidos para el análisis, de igual forma se detectó riesgo de sesgo de memoria dado que es probable que se registraran con mayor detalle los casos de trombocitopenia en los postrasplantados respecto a otras complicaciones potenciales, ambas condiciones se encontraban fuera del control por parte del equipo investigador no obstante no fueron declaradas dentro de la discusión.

Bonfiglio y colaboradores tras el análisis retrospectivo de 314 registros clínicos apuntaron a los principales factores de predicción para el desarrollo de trombocitopenia, dada la concordancia entre los objetivos propuestos y los resultados obtenidos se consideró ausencia de riesgo para resultados selectivos, los autores delimitaron adecuadamente otros factores para evitar el desarrollo de sesgos de selección dentro de la publicación, no obstante por tratarse de una publicación basada en registros médicos no es posible excluir la existencia de sesgos de memoria o fallos en la calidad del dato.

**CUADRO INTEGRADO DE CONTROL DE SESGOS COHORTES RETROSPECTIVAS**

Publicación/ Ítem	1	2	3	4	5	6	7
<i>Chaker Ben Hamida y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Bonfiglio y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Ferreira y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Selleng y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Vandijck y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Menard y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Quin Wu y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Chakradhar Venkata y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Williamsom<sub>2</sub> y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●
<i>Bauglmum y cols</i>	NA	NA	NA	NA	●	●	●

5. Datos de resultados incompletos 6. Notificación selectiva de los resultados 7. Otros sesgos.

Dentro de lo reportado por el estudio realizado por Ferreira y colaboradores se encontraron 2 potenciales sesgos a considerar: al no existir dentro de la metodología un patrón claro para la descripción de los desenlaces secundarios no facilitó una línea de base para comparar la selectividad de los resultados presentados existiendo un sesgo poco claro que no puede ser descartado, dentro de otros sesgos se encuentran distorsiones de base secundario a la exactitud y calidad del dato, dicha condición no puede ser descartada en las investigaciones donde el dato primario no es registrado por el equipo investigador.

Pese a tratarse de un estudio observacional longitudinal retrospectivo en el cual se partió de datos ya recolectados por personal independiente a los autores Selleng y colaboradores lograron limitar los sesgos potenciales al adicionar al análisis de los datos la evaluación independiente de 2 expertos bajo un instrumento estandarizado para clasificación del diagnóstico de trombocitopenia inducida por Heparina, se considera el estudio completo una publicación con bajo riesgo de sesgo.



Dentro de lo analizado por Kim y colaboradores a través de un estudio retrospectivo se analizó la relación entre el consumo de Linezolid y la aparición de trombocitopenia, al no disponerse de una descripción clara de los desenlaces a analizar se considera un riesgo de sesgo poco claro que no puede ser descartado, dentro de la categoría de otros sesgos la ausencia de exactitud en la calidad del dato primario condicionó un factor de interferencia de naturaleza sesgo-confusión que no puede ser descartado.

Vandick y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo evaluaron la carga de trombocitopenia en población crítica con infección del torrente sanguíneo, como sesgo se detectó asociado al diseño del estudio riesgo de inexactitud en función de la calidad del registro, no obstante, dicha consideración se encontraba en términos generales por fuera del alcance de los investigadores considerando la publicación de bajo riesgo para sesgos.

Dentro del análisis de sesgos Menard y colaboradores contaron con una adecuada delimitación de los desenlaces primarios y secundarios y la ejecución sistemática de los resultados configuraron la publicación como bajo riesgo para sesgos no detectando factores adicionales dentro del análisis.

Quin Wu y colaboradores presentaron un estudio de cohorte retrospectivo en el cual la ausencia de variables desenlace claras en la metodología, la no descripción de estimaciones absolutas al momento de estructurar mediciones de riesgo delimitaron un riesgo poco claro frente a la validez de los resultados, de igual forma en otros sesgos la imposibilidad de acceder a la fuente primaria del dato no permite excluir sesgos secundarios de los profesionales que realizaron la atención, condiciones que ubican la publicación con un riesgo intermedio o poco claro para la presencia de sesgos.

No se detectaron sesgos susceptibles de ser limitados dentro de lo publicado por Marco- Schulke y colaboradores, por tratarse de un estudio de cohorte retrospectivo la calidad primaria del dato queda fuera del alcance de los autores, llama la atención que dentro de la discusión dicha condición no fue declarada.







Respecto a lo publicado por Chakradhar Venkata y colaboradores no se evidenciaron sesgos críticos en la expresión de los resultados, no obstante los autores no describieron medidas para el control de sesgos dentro de la metodología, omisión que perfila un riesgo de factores de distorsión tanto para sesgos como para control de confusores e interactores limitando la interpretación de los resultados, dicha consideración fue descrita por los autores en la discusión de su publicación; en términos generales se considera que lo publicado por el equipo investigador corresponde a un estudio de bajo riesgo para sesgos de acuerdo a la escala de valoración sugerida por la estrategia Cochrane.

De acuerdo a lo desarrollado por Williamsom<sub>2</sub> y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo no se encontraron fallos en el planteamiento de los desenlaces ni en la ejecución de los resultados, sin embargo la ausencia de

descripción del proceso de depuración y unificación de las bases de datos analizadas sugiere la existencia de un sesgo de selección importante no controlado dado que depende del proceso de evaluación de las bases de datos, de igual forma los cambios en la definición de diagnósticos pueden actuar como elemento de sobreestimación de los diagnósticos generado un alto riesgo de sesgo para la publicación.

Respecto a lo publicado por Baughman y colaboradores se consideró una publicación con bajo riesgo de sesgos desde el planteamiento de los resultados, no se contó con ocultamiento de los datos, si bien existía riesgo de sesgo secundario a la fuente del dato primario, se considera que no generó una desviación significativa de los resultados, llama la atención que pese a que las frecuencia de sepsis fue inferior a lo reportado en publicaciones recientes se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre infección y trombocitopenia.

### 7.2.2.3 Estudios de casos y controles

CUADRO INTEGRADO DE CONTROL DE SESGOS CASOS Y CONTROLES							
Publicación/ Ítem	1	2	3	4	5	6	7
<i>Williamsom y cols</i>	NA	NA	NA	NA			
<i>François Stephan y cols</i>	NA	NA	NA	NA			

5. Datos de resultados incompletos 6. Notificación selectiva de los resultados 7. Otros sesgos.

Williamson y colaboradores a través de un estudio de casos y controles analizaron el desarrollo de trombocitopenia secundario al consumo de medicamentos en población crítica en Quebec Canadá, no se detectaron sesgos asociados al desarrollo de la investigación.

Respecto a lo publicado por François Stephan y colaboradores se detectó una adecuada delimitación de variables desenlace al momento de plantear los resultados sin embargo al evaluar los resultados del artículo no se evidenció el valor de significancia estadística P en las medidas de asociación sugiriendo una publicación incompleta de los resultados, datos que limitan la interpretación de las razones de momios, dicho fallo condiciona un yerro que desplaza los resultados hacia un valor poco claro en el control de sesgos. Dentro de la discusión se enuncian medidas de asociación bajo la figura de riesgo relativo, empero los resultados

expresados se desarrollaron bajo una metodología de análisis retrospectiva condicionando un fallo en interpretación de los estadísticos de asociación, fallo que es compartido con el análisis de consistencia interna.

### *7.2.3 Evaluación de factores de confusión e interacción*

El comportamiento general de las publicaciones analizadas presentó una carga del 70% (N= 16) tanto para factores de confusión como factores de interacción, presentando una concordancia de 0,25; los aspectos determinantes para el análisis de variables extrañas fueron en el 100% de los estudios de cohorte la ausencia de medidas explícitas dentro de la metodología para control de factores de confusión, en los estudios de cohorte prospectivos la delimitación de subgrupos para la realización de análisis multivariados fue un aspecto crítico condicionante de confusores, para los estudios de cohorte retrospectivos el establecimiento de la dirección del continuo causa efecto genero carga de confusión dentro de las publicaciones analizadas.

El principal componente para considerar factores de interacción dentro de los artículos se delimito bajo el entramado causal de los casos de trombocitopenia en los diferentes contextos de las poblaciones estudiadas, pese a la adecuada demarcación de las preguntas problema dentro de los estudios se evidenció discordancia entre las variables evaluadas y el marco conceptual fisiopatológico del fenómeno estudiado.

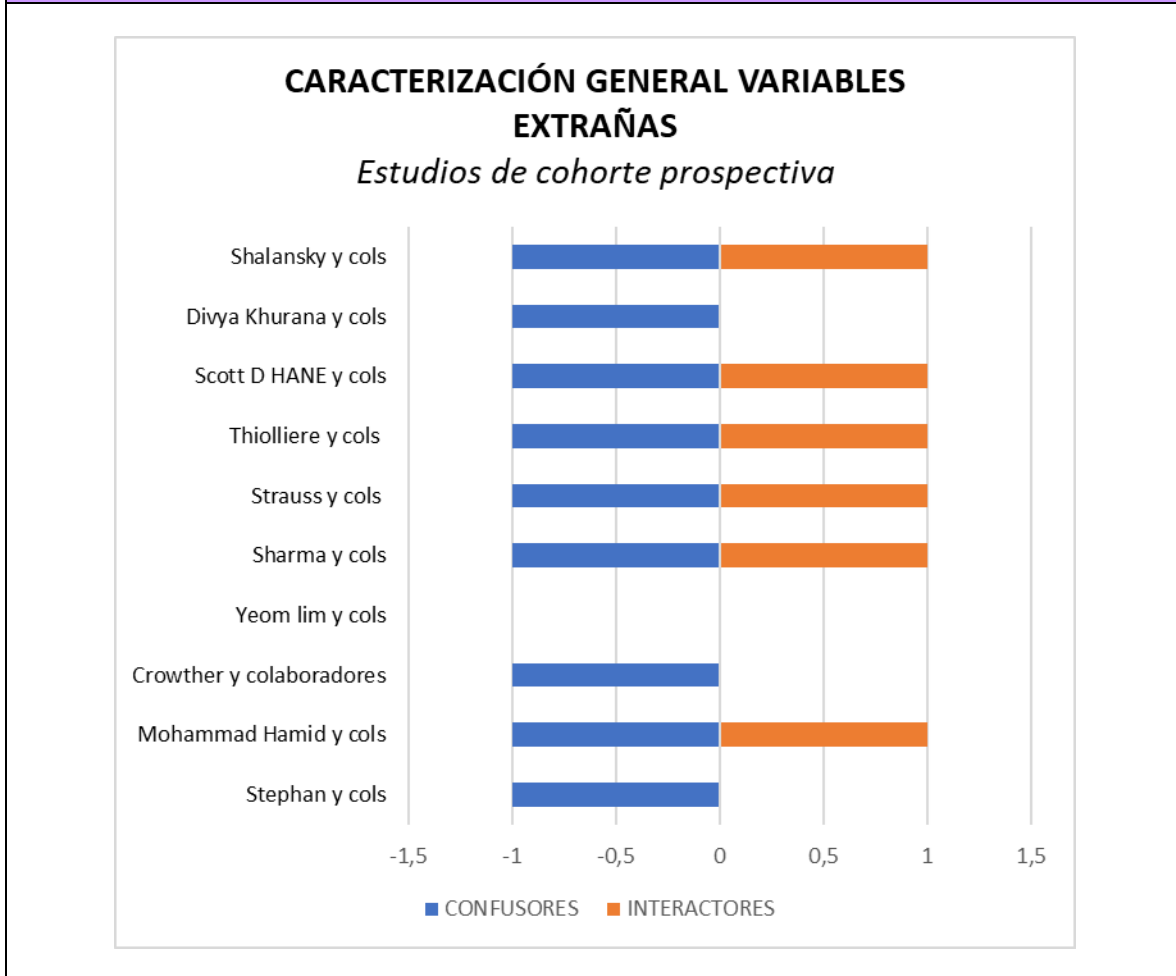
#### *7.2.3.1 Estudios de cohortes prospectivas*

El análisis realizado al estudio realizado por Stephan y colaboradores buscó delimitar la aparición de trombocitopenia en una unidad de cuidado intensivo quirúrgica, para el control de factores de confusión se excluyeron patologías hematológicas dentro de los criterios de exclusión, dentro de la discusión los autores señalaron una incidencia del 35% superior a los datos de la literatura mundial los cuales, para 1998, situaban la incidencia entre el 22-27%; no obstante por tratarse de un análisis situado en pacientes quirúrgicos se pudo contar con sobreestimación de los riesgos merced de la variable sangrado y requerimiento de transfusión, dicha variable pudo haberse comportado como un factor de interacción. No se detectaron factores de confusión asociados al desarrollo de la investigación.

De acuerdo a lo publicado por Mohammad Hamid y colaboradores se buscó delimitar la incidencia de trombocitopenia en pacientes derivados a cirugía cardiovascular, no obstante no se consideraron variables confusoras tales como el diagnóstico de sepsis dentro de los análisis por subgrupos, dentro del perfil poblacional las comorbilidades de mayor impacto fueron hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, sin embargo el estudio no consideró variables tales como

consumo de fármacos adyuvantes dentro de los potenciales factores de confusión desviando los desenlaces secundarios planteados.

## ANÁLISIS VARIABLES EXTRAÑAS ESTUDIOS DE COHORTE PROSPECTIVA



Dentro de los factores analizados dentro del estudio de Crowther y colaboradores delimitaron como predictores independientes para el desarrollo de trombocitopenia el consumo de AINES(HR, 2.8; 95% CI, 1.3-6.0), la necesidad de terapia dialítica(HR, 3.1; 95% CI, 1.2, 7.8), el sexo femenino(HR, 9.3; 95% CI, 1.1, 80.1) y el puntaje MODS(HR, 1.3 por punto ; 95% CI, 1.0-1.6), no obstante los cálculos fueron limitados por el tamaño de la muestra, no se detectaron factores confusores dentro de lo publicado por los autores, empero, como variable de distorsión la distribución por sexo fue desigual generando cambios en la validez de los resultados.

Yeom lim y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo describió los principales factores asociados al desarrollo de NOT (newly onset thrombocytopenia), dentro del análisis realizado no se detectaron factores de

confusión, sin embargo, llama la atención una inversión en la población ingresada a UCI con un predominio mayor de hombres respecto a mujeres, empero dicho comportamiento no sugiere un factor de distorsión para los resultados presentados por los autores.

Sharma y colaboradores a través de un estudio de cohorte realizado en pacientes con sepsis delimitaron como predictores de mal pronóstico un puntaje SOFA elevado, una relación baja de la  $Pao_2/FiO_2$  y un requerimiento mayor para el uso de vasopresores, sin embargo, debe considerarse dentro de la trama causal que dichas variables obedecen a múltiples mecanismos fisiopatológicos yuxtapuestos motivo por el cual deben ser consideradas variables interactuantes dentro de la trama causal.

Strauss y colaboradores a través de un estudio de cohorte descriptivo analizaron la prevalencia, severidad y pronóstico de la trombocitopenia en pacientes críticos derivados a manejo en una uci no cardiovascular, se lograron delimitar factores críticos tales como el estado postreanimación, el desarrollo de choque séptico y SDRA entre otros, no obstante, al analizar los intervalos de confianza se evidenciaron rangos de gran amplitud los cuales si bien son estadísticamente significativos sugieren un gran nivel de dispersión de los datos, a pesar de contar con un número limitado de muestra (N=145 casos) no se realizó análisis por subgrupos lo cual pudo disminuir la amplitud de los intervalos y mejorar la exactitud de las medidas de asociación presentadas por los autores.

Thiolliere y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo caracterizaron el comportamiento de la trombocitopenia en pacientes críticos dentro de los cuales detectaron como principal factor asociado la presencia de Sepsis o choque séptico, no obstante llama la atención una carga importante de afectación viral el cual pudo suponer un subgrupo de análisis al igual que los pacientes con síndromes mielodisplásicos los cuales operaron dentro de los resultados como potenciales confusores.

Vanderschueren y colaboradores compararon el desarrollo de trombocitopenia contra los puntajes MODS y APACHE frente al desenlace mortalidad encontrando que la trombocitopenia per-se generaba un valor de mayor significancia estadística, en este caso la medición de las plaquetas es una variable constituyente de dichos puntajes generando una falsa sobreestimación debido a que los puntajes ponderan el impacto de la trombocitopenia al ponderarlos con otras variables en el paciente crítico, dentro de la discusión se delimitó el papel de los casos de pacientes que recibieron transfusión sanguínea, variable que actuó como variable confusora al modificar el efecto del valor absoluto de las plaquetas sobre el desenlace mortalidad, no se contó con análisis por subgrupos que permitieran aislar el efecto de dicha variable.

Scott D Hanes y colaboradores analizaron el comportamiento de la trombocitopenia en pacientes derivados a manejo en una UCI quirúrgica, detectando como factores

de riesgo la región donde se localiza el trauma, la edad y el puntaje de trauma alto, no obstante la dirección en la causalidad de trombocitopenia asociada a trauma no queda esclarecida, en el caso de la región donde ocurre el trauma no se contó con análisis por subgrupos buscando delimitar variables como la compresibilidad de las zonas afectadas, el manejo de estabilización previo o la extensión, frente a la edad existe el confusor de las comorbilidades y el perfil de fragilidad, de igual forma al no quedar definido un punto de corte para la edad no es posible delimitar con claridad un OR que permita aproximar el riesgo, finalmente el puntaje del índice de trauma no se encuentra referenciado dentro de la publicación condición que no permite descartar interacción entre la severidad del puntaje de trauma y la presencia de trombocitopenia hecho que pudo sobreestimar los resultados.

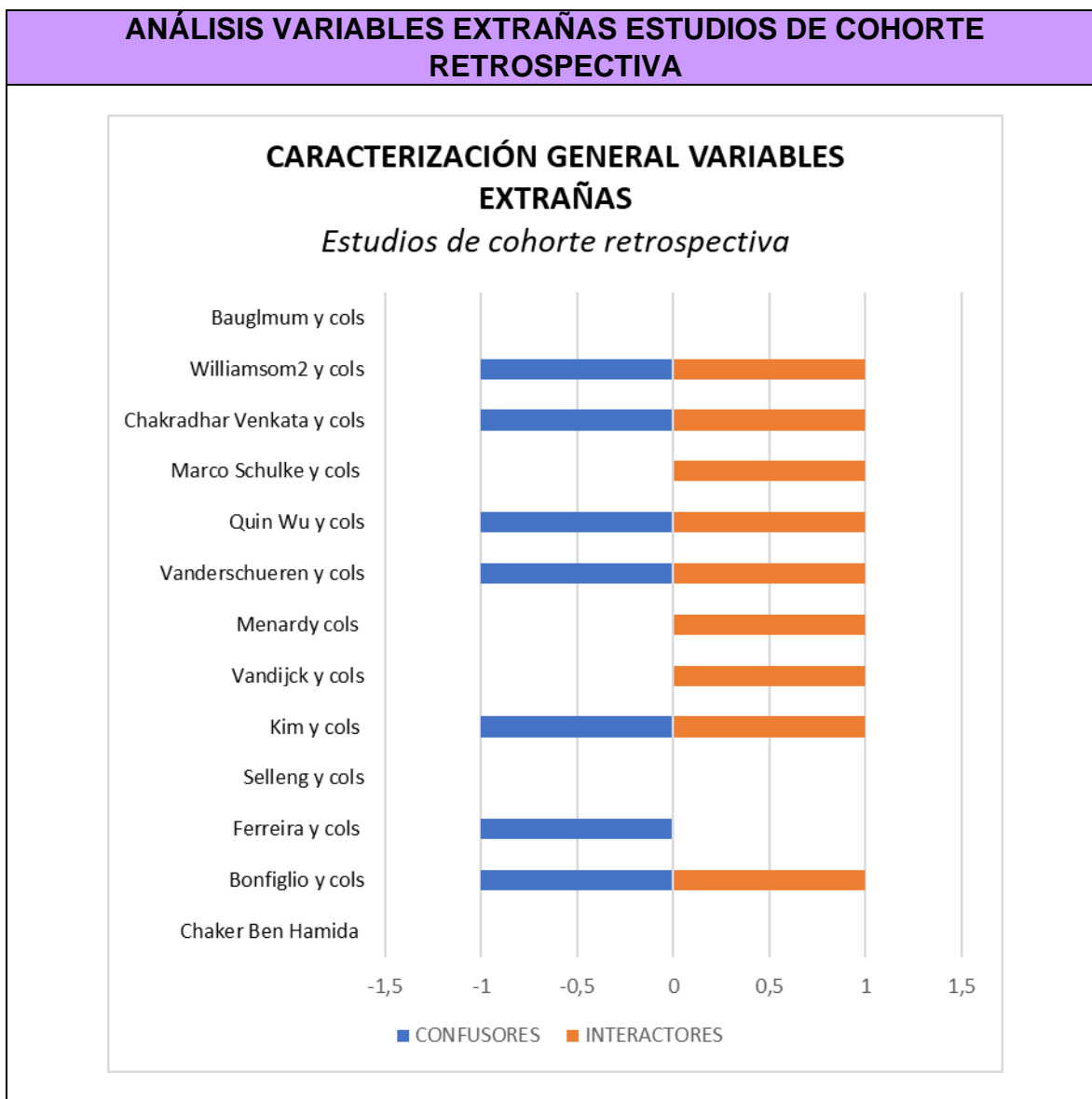
De acuerdo a lo publicado por Divya Khurana y colaboradores se evidenciaron medidas dentro de la metodología que apuntaron a prevenir interferencia por confusión destacando la delimitación clara para criterios de inclusión y exclusión dentro de la metodología, no obstante al evaluar los desenlaces y su significancia estadística se sospecha de probables sesgos en las definiciones operativas que favorecieran solapamiento no descartando sobreclasificación de los casos lo cual pudo fragmentar el comportamiento de los desenlaces generando falsas asociaciones no significativas, dicho sesgo se explicaría por una tercera variable en la trama causal la cual puede ser definida como “definición operativa de desenlaces” no disponible al momento de analizar el texto, dicha variable opera como confusor y sesgo generando fallos críticos en la exactitud de los resultados.

Respecto a los resultados propuestos por Shalansky y colaboradores en el estudio prospectivo realizado se delimitaron como consideraciones de importancia: La variable plasma fresco congelado y necesidad de transfusión, dentro de la cadena causal el comportamiento de las variables independientes respecto al desenlace indican un factor de interacción, es decir, la necesidad de transfusión es un reflejo de una patología subyacente que en sí misma es la que condiciona el desarrollo de trombocitopenia en gran cantidad de casos, dicha variable opera como interactora debido a que en los procesos transfusionales puede derivarse como reacción adversa cuadros de trombocitopenia y puede a su vez operar como confusora al explicar la trombocitopenia por una vía diferente a la transfusión de hemoderivados, debido a la gruesa trama causal sugerida por la fisiopatología de los procesos de trombocitopenia cuando existe mediación de hemoderivados es pertinente concluir que existen factores que distorsionan la validez de los análisis propuestos por los autores.

Si bien las variables de los análisis multivariados son válidas en términos estadísticos desde lo epidemiológico suponen un problema mayor debido a que no existe claridad respecto a la definición operativa de cada grupo diagnóstico sugiriendo un factor de no cumplimiento del principio de mutua exclusión entre grupos diagnósticos, dicho comportamiento puede desviar la veracidad de las razones de chance pese a que se encuentren ajustadas dentro del modelo

estadístico, el factor mencionado puede presentar a su vez comportamiento de sesgo comprometiendo la validez externa de la investigación, como tal, de acuerdo a lo publicado por los autores no existe forma de reproducir los resultados en otro escenario diferente al propuesto.

### 7.2.3.2 Estudios de cohortes retrospectivas



De acuerdo a los resultados encontrados por Chaker Ben Hamida y colaboradores en su análisis de factores de riesgo para trombocitopenia en pacientes derivados a trasplante hepático el conteo preoperatorio de plaquetas y la necesidad de diálisis fueron los principales factores predisponentes para el desarrollo del evento de interés, de igual forma señalan la presencia de trombocitopenia dilucional como un

factor asociado, los autores delimitaron como factor de confusión la presencia de transfusión de componentes sanguíneos dentro de la población analizada, factor declarado por los autores dentro de la discusión, un probable factor de interacción adicional corresponde al perfil de morbilidades de los pacientes derivados a trasplante al igual que el total de medicamentos consumidos, la presencia de polifarmacia o el consumo adicional de antibióticos en el esquema posterior a trasplante, variables no consideradas dentro del estudio.

Bonfiglio y colaboradores a través de una publicación retrospectiva que apunto hacia la detección de los principales factores diagnósticos para trombocitopenia analizaron 314 registros clínicos de pacientes ingresados a unidad de cuidado intensivo encontrando como factores críticos los pacientes con presencia de invasiones (catéter de arteria pulmonar) los autores indicaron una asociación entre las invasiones y el desarrollo de trombocitopenia analizando factores asociados como el uso de heparina requerido por los dispositivos al igual que la probable asociación causal del estado clínico del paciente como factor explicativo de dicha asociación delimitando dicho comportamiento estadístico como un potencial factor de confusión. Adicional a la dirección entre el uso de invasiones ubicaron el uso de corticoesteroides como un potencial factor protector que no se pudo ver reflejado en el consolidado de pacientes con diagnósticos de infección – sepsis dados los riesgos de inmunosupresión; no se detectaron factores de confusión adicionales a los descritos por los autores.

Dentro de las características clínicas detectadas en la investigación realizada por Ferreira y colaboradores se consideró la probable asociación entre el sexo femenino y el desarrollo de trombocitopenia, dicha asociación puede ser consecuencia de la mayor proporción de población femenina a nivel mundial generando una falsa asociación entre el sexo y el desenlace estudiado por los autores.

No se detectaron factores confusores dentro de la publicación de selleng y colaboradores

Kim y colaboradores analizaron la presencia de trombocitopenia en pacientes críticos derivados a manejo con Linezolid detectando como factores asociados la presencia de alguna malignidad  $OR=8.67$   $IC95\%$  (1.98 – 37.8) y un valor de creatinina de base elevado  $OR=1.67$   $IC95\%$  (1.046-2.67) sin embargo la dirección de la asociación causal puede ser inversa generando un factor de confusión en virtud de las comorbilidades descritas.

Vandick y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo evaluaron el impacto de la trombocitopenia en población crítica con diagnóstico de sepsis asociado a infección del torrente sanguíneo un valor superior de mortalidad asociado a trombocitopenia, no obstante se evidenció también asociación estadísticamente significativa entre la variable insuficiencia renal aguda sugiriendo la presencia de más de un mecanismo implicado en los desenlaces, dicha consideración perfila la relación entre trombocitopenia, lesión renal aguda y



bacteriemia como variables interactoras en las cuales el factor común es la sepsis, motivo por el cual se deben interpretar los resultados en contexto para prevenir riesgos de sobreestimación.

No se detectaron factores de confusión dentro de lo publicado por Menard y colaboradores, se destaca la reserva frente a la asociación de inferencia causal dentro de los estudios de diseño retrospectivo.

Quin Wu y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo analizaron los factores implicados en el desarrollo de trombocitopenia persistente en población que ingreso a cuidado crítico en una UCI quirúrgica en China no obstante dentro de la descripción del centro de atención indican un predominio de causas traumáticas y manejo de fístulas en tracto gastrointestinal condición que opera tanto como sesgo (sesgo de selección) como factor de confusión a través de las coagulopatías de consumo, no se detectaron dentro de los resultados análisis de subgrupos que permitieran objetivar dichos supuestos generando unos resultados que si bien se encuentran ajustados no carecer de confusión residual.

Respecto a lo desarrollado por Marco- Schulke y colaboradores los principales predictores para desarrollo de trombocitopenia grave fueron la sepsis, valores de albumina y bilirrubina al igual que la presencia de ingresos previos hospitalarios en el último año, dicho perfil sugiere una variable subyacente la cual puede ser descrita como “morbilidad” al no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre edad y sexo se considera que dicha variable puede equiparse en población geronte al concepto de “fragilidad” trama causal que presentó el comportamiento de un factor de interacción más que una variable confusora.

Chakradhar Venkata y colaboradores realizaron un análisis sobre los principales factores de riesgo y predictores para el desarrollo de trombocitopenia en el paciente crítico detectando como factores de riesgo los elementos contribuyentes al desarrollo del choque séptico no implicando una relación causal directa entre dichos hallazgos y la trombocitopenia, la existencia de variables intermedias que pueden ser explicadas a través de la fisiopatología sugieren un patrón de comportamiento el cual es compatible con la trama causal en el cual pueden yuxtaponerse múltiples factores de interacción al igual que variables adyuvantes que podrían ser caracterizadas de forma errónea como factores de confusión.

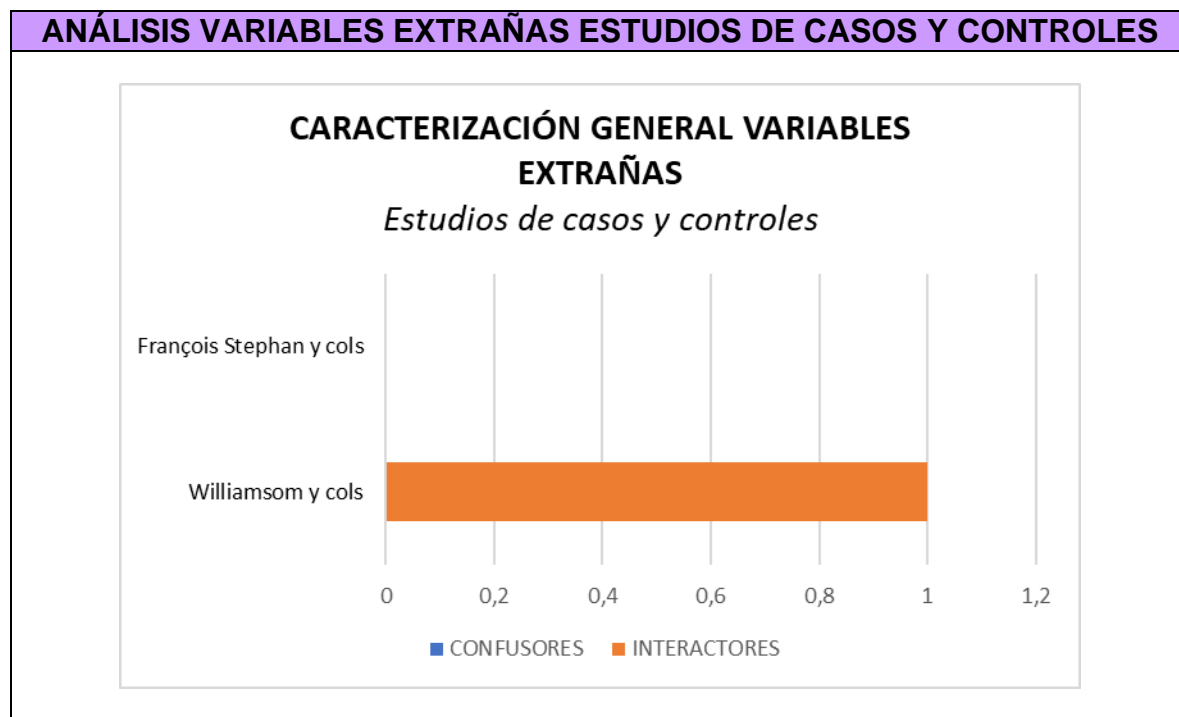
El análisis multivariado realizado por los autores determinó la concentración de lactato sérico y el uso prolongado de soporte vasopresor como factores independientes para el desarrollo de trombocitopenia, no obstante, ambas variables pueden explicarse a través de los conceptos enunciados en el párrafo anterior, ergo para los desenlaces configurados por los autores: mortalidad, tiempo de estancia en UCI, necesidad de soporte transfusional y lesión renal aguda.

Williamsom<sup>2</sup> y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo caracterizaron el desarrollo de trombocitopenia en población crítica canadiense, evidenciando la presencia de múltiples predictores a saber: edad, el sexo femenino,

el conteo plaquetario al momento de la admisión, la ventilación mecánica, los días de hospitalización previos al ingreso a UCI, la cirrosis hepática, el hiperesplenismo, la presencia de by-pass coronario, la presencia de balón de contrapulsación, la hepatitis aguda, el choque séptico y el tromboembolismo pulmonar secundario a la trombosis venosa profunda; cada uno de los predictores estructurados por los autores pueden ser explicados por variables intermedias, no obstante dentro de los resultados no se encontraron análisis por subgrupos específicos que permitieran delimitar el alcance específico de cada asociación generando confusores residuales dentro de las variables analizadas. El análisis de las variables propuestas por los autores contó con un adecuado soporte estadístico y metodológico, empero la ausencia de una valoración complementaria de cara a los procesos fisiopatológicos pudo sobreestimar el efecto de los predictores para trombocitopenia.

Baughman y colaboradores plantearon una publicación en la cual caracterizaron el desarrollo de trombocitopenia en pacientes críticos, dentro de los factores determinantes para confusores se encuentra en línea temporal los cambios en la definición operativa de caso para sepsis, la cual pudo limitar las potenciales asociaciones entre variables, no obstante pese a dicha condición las asociaciones entre ambas variables fueron estadísticamente significativas, los autores no contemplaron el análisis por subgrupos entre las etiologías caracterizadas, el comportamiento de los predictores diagnósticos sugiere factores de interacción asociados.

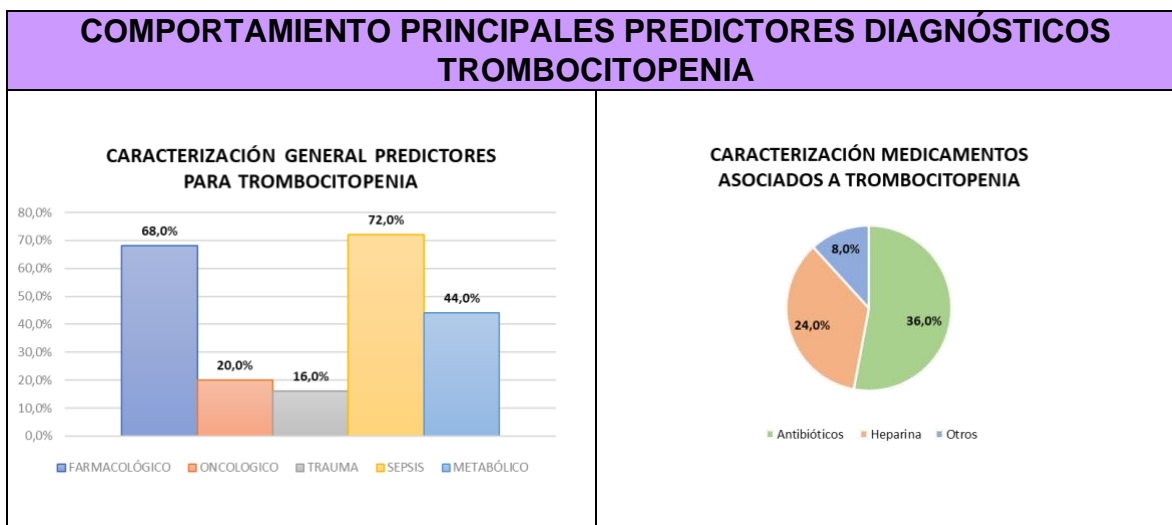
### 7.2.3.3 Estudios de casos y controles



Respecto a lo publicado por Williamsom y colaboradores en un estudio de casos y controles publicado en 2014 se detectaron como principal asociación el consumo de quinolonas para el desarrollo de trombocitopenia en población crítica, el estudio fue pareado y ajustado para múltiples confusores tales como sepsis, hemorragia, trauma, síndromes mielodisplásicos entre otros; dicho ajuste permitió perfilar el uso de quinolonas como un factor de riesgo claro y perfilar el uso de otros fármacos como potenciales factores asociados en el desarrollo del evento desenlace no obstante existe el riesgo de subestimar el potencial asociado de dichos fármacos tras la exclusión de dichas etiologías requiriendo análisis posteriores en estudios prospectivos.

Dentro de los resultados evaluados para la publicación de François Stephan y colaboradores no se detectaron variables que sugieran factores de confusión, se destaca el proceso de emparejamiento de los casos respecto a los controles como mecanismo para limitar efectos de confusión residual.

### 7.3 Delimitación de los predictores diagnósticos de trombocitopenia en población crítica.



Dentro de las publicaciones analizadas los predictores diagnósticos descritos con mayor frecuencia fueron la presencia de sepsis, el uso de fármacos y factores metabólicos, no obstante el componente metabólico fue covariable en el 100% de las publicaciones analizadas delimitando como enfermedades más comunes la enfermedad renal crónica en fase terminal; solamente la quinta parte de las publicaciones ubicaron patologías oncológicas dentro de los datos analizados, en el 80% de las publicaciones sostuvo como criterio de eliminación ó de exclusión la presencia de patologías hemato-oncológicas al igual que población femenina en

gestación, solamente 1 publicación incluyó maternas en condición de postparto dentro de los análisis generales.

El 16% (N=3) de los artículos seleccionados abordaron el desarrollo de trombocitopenia en unidades de cuidado crítico quirúrgicas delimitando la trombocitopenia como un probable desenlace asociado a la severidad del trauma, no obstante, describieron dentro de los análisis efectuados factores de confusión residual asociados a mecanismos como el secuestro plaquetario e interacción entre el desenlace estudiado con las variables dependientes de la trasfusión de hemocomponentes.

Los fármacos asociados con mayor frecuencia al desarrollo de trombocitopenia fueron los antibióticos en el 36% de los casos, destacando el papel de las quinolonas como inductoras probables de trombocitopenia, el uso de Heparinas se referenció en el 24% de los artículos analizados encontrando resultados discordantes respecto a la relación causal entre el evento desenlace y el uso tanto de Heparina no fraccionada como Heparina de bajo peso molecular, los autores delimitaron el uso del anticoagulante como una variable de ajuste en las publicaciones analizadas; otros fármacos descritos dentro de los artículos fueron los AINES y anticonvulsivantes sin asociaciones causales directas con el desarrollo de trombocitopenia. Frente al uso de medicamentos los autores delimitaron un papel de causa componente respecto al desarrollo de trombocitopenia sin caracterizar asociaciones exclusivas entre el uso de fármacos y el desenlace valorado.

### 7.3.1 Predictores asociados a Sepsis

Stephan y colaboradores detectaron como predictores asociados la presencia de sepsis, la presencia de sangrados y la necesidad de transfusiones, de igual forma un puntaje APACHE superior a 15 operó como predictor para el desarrollo de trombocitopenia; por su parte Sharma y colaboradores detectaron como predictores de mal pronóstico para trombocitopenia asociada a sepsis delimitando un OR para mortalidad de ( 71% N= 27 contra 35.5% N= 11, P=0.001), un puntaje SOFA elevado OR 1.46 IC95% ( 1.09-1.95) ,una relación baja de Pao2/FiO2 OR 1.27 IC 95% (0.97-1.59) valor de P= 0.02 y un requerimiento mayor de vasopresores OR 1.21 IC 95% (0.96-1.56) valor de P= 0.02, no obstante, llama la atención que los autores no delimitaron un punto de corte fijo para la variable SOFA.

Strauss y colaboradores detectaron como predictores de mayor impacto para trombocitopenia el desarrollo de coagulación intravascular diseminada OR=14,9 IC95% (3.2-57.00) valor de P= 0.0001; estado post resucitación al momento de la admisión OR=5.17 IC95% (1.42-18.85) valor de P=0.012 y puntaje SOFA inicial elevado OR= 1,20 por cada punto de cambio IC95% (1,02-1,40) valor de P= 0.027. Dentro de los predictores de mortalidad se delimitó el desarrollo de choque séptico OR= 23,46 IC95% (2.01-273.41) valor de P= 0.018, SDRA OR= 21,33 IC95% (1,88 – 241,71) valor de P = 0.0135, Leucocitosis OR= 1.29 IC95% (1.04 – 1.60) valor de P= 0.018. En línea con lo detectado por Straus y cols Thiolliere y colaboradores

detectaron como predictores para el desarrollo de trombocitopenia en población crítica la presencia de sepsis resaltando el papel de las infecciones virales por EBV en el 24% y CMV en el 8% de los casos.

Si bien Vanderschueren y colaboradores no lo encontraron asociado directamente al objetivo de su publicación el consolidado entre sepsis e infección se encontró en el 35.86% (N=118) de los casos.

François Stephan y colaboradores no delimitaron dentro de su publicación el análisis de factores de riesgo para el desarrollo de trombocitopenia no obstante por asociación de frecuencias la sepsis se detectó en el 30% de los datos analizados, el evento coagulación intravascular diseminada fue asociado en 19 casos (52.7%) y 8 controles(22.2%) contando con diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.01$ ).

Divya Khurana y colaboradores detectaron como potenciales predictores para mortalidad por trombocitopenia la presencia de síndrome febril agudo, infecciones respiratorias y sepsis, sin embargo, no detectaron diferencias estadísticamente significativas, no se pueden descartar efectos residuales de confusión debido a la ausencia de definiciones operativas de caso para cada evento desenlace, no descartando solapamientos entre las variables analizadas.

Bonfiglio y colaboradores delimitaron como predictores para el desarrollo de trombocitopenia el consolidado entre sepsis- choque séptico y falla respiratoria; la falla hepática y la necesidad de dispositivos invasivos como principales predictores, a nivel farmacológico el uso de vancomicina y heparina fueron los fármacos con mayor implicación.

Marco- Schulke y colaboradores determinaron como predictores para el desarrollo de trombocitopenia grave la presencia de sepsis OR 2,8 IC95% (1,1-7,6); ingresos hospitalarios previos en el último año OR 2,7 IC 95% (1,1-6,6) ambos con comportamiento de factores de riesgo, se detectó dentro del análisis la variable albúmina al ingreso con un OR 0,3 IC95% (0,2-0,7 ,valor de  $P < 0,001$ ) presentando un comportamiento de factor protector, es decir, un valor adecuado de albúmina apunta a un desarrollo negativo de trombocitopenia. El comportamiento de la variable bilirrubina, tipificado como “bilirrubina primer día” presentó un OR de 1,1 IC95% (1,1-1,3) sugiriendo que un valor alterado de bilirrubina opera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de trombocitopenia, en todos los casos los valores de p fueron menores a 0,005 indicando significancia estadística.

Chakradhar Venkata y colaboradores determinaron como predictores independientes para el desarrollo de trombocitopenia en el paciente séptico el valor del lactato sérico con un OR 1.59 IC95% 1.1–2.47 Valor de  $P = 0.02$  y la duración del soporte vasopresor OR1.02 IC95% 1.00–1.03 Valor de  $P = 0.02$ ), no obstante se considera que ambas mediciones pueden contar con efectos de confusión residual motivo por el cual dichos predictores deben interpretarse con cautela.

Baughman y colaboradores delimitaron 4 predictores diagnósticos para trombocitopenia: Sepsis (Valor de  $P < 0.0001$ ), uso de antineoplásicos (quimioterápicos) (Valor de  $P < 0.0001$ ), niveles de creatinina elevados (Valor de  $P < 0.002$ ) y niveles de bilirrubinas elevados (Valor de  $P < 0.005$ ), es probable que dichos predictores se encuentren asociados dentro de una misma línea de trama causal.

Vandick y colaboradores perfilaron como predictores de mortalidad y desarrollo de trombocitopenia en pacientes con infección del tracto sanguíneo un nadir inferior a 50.000 plaquetas, se asoció la lesión renal aguda como predictor de mortalidad, el equipo investigador englobó dentro de los predictores la presencia de sepsis como factor de riesgo mayor para el desarrollo de trombocitopenia.

### 7.3.2 Predictores asociados a Fármacos

Crowther y colaboradores detectaron como predictores diagnósticos para desarrollo de trombocitopenia el consumo de AINES y la necesidad de terapia de reemplazo renal. Selleng y colaboradores delimitaron dentro de su publicación la aparición de trombocitopenia inducida por Heparina en población derivada a cirugía cardiovascular, no obstante, no se describieron otras medidas de asociación.

Kim y colaboradores detectaron como factores predictores para desarrollo de trombocitopenia asociada al uso de Linezolid la presencia de patología oncológica y un nivel de creatinina basal elevado, no obstante, la dirección de las asociaciones estructuradas no se encuentra exenta del efecto de confusores residuales.

De acuerdo a los resultados ajustados encontrados por Williamsom y colaboradores el uso de quinolonas se encontró asociado al desarrollo de trombocitopenia con un OR de 1.697 (1.002-2.873) y una diferencia porcentual del 8% (30.7% en casos contra el 22.7% en controles).

### 7.3.3 Predictores asociados a factores Metabólicos

Shalansky y colaboradores a través de un estudio prospectivo caracterizaron como predictores para el desarrollo de trombocitopenia 7 variables de interés: Transfusión de plasma fresco congelado OR 20.0 IC95% (2.0–199.3; Valor de  $P = 0.01$ ); Sepsis OR 15.1 IC95% (3.1–74.4; Valor de  $P = 0.001$ ); diagnósticos musculoesqueléticos OR 9.5 IC95% (2.6–34.6; Valor de  $P = 0.001$ ), necesidad de catéter de arteria pulmonar OR 8.4 IC95% (3.9–17.9; Valor de  $P < 0.001$ ), diagnósticos de origen gastrointestinal OR 4.1 IC95% (1.1–16.0; Valor de  $P = 0.04$ ), trasfusión de concentrado globular OR 2.5 IC95% (0.9–6.7; Valor de  $P = 0.07$ ), diagnósticos respiratorios no quirúrgicos OR 2.3 IC95% (0.9–5.7; Valor de  $P = 0.07$ ). Empero, tras la detección de sesgos, confusores e interactores se considera la interpretación de dichas asociaciones con cautela.

Chaker Ben Hamida y colaboradores delimitaron como predictores de trombocitopenia en pacientes derivados a trasplante hepático el requerimiento de diálisis al igual que el conteo preoperatorio de plaquetas, de igual forma se asoció

la trombocitopenia a un aumento de mortalidad directa en los pacientes derivados a trasplante, igualmente lo autores describieron la presencia de sepsis como una variable asociada sin delimitar la dirección de la asociación causal.

Williamsom<sub>2</sub> y colaboradores plantearon dentro de su investigación como predictores para el desarrollo de trombocitopenia edad(OR 1.007 (IC 95%1.002 - 1.012) Valor de P= 0.002), el sexo femenino(OR 1.18 (IC95%1.03 - 1.35) Valor de P= 0.02), el conteo plaquetario al momento de la admisión(OR 24.57 (IC95%15.94 - 37.88) Valor de P <0.001), la ventilación mecánica(OR 1.95 (IC95% 1.71 - 2.30) Valor de P < 0.001), los días de hospitalización previos al ingreso a UCI(OR 1.012 (IC 95% 1.007 - 1.016) Valor de P < 0.001), la cirrosis hepática(OR 2.01 (IC95%1.34- 3.05) Valor de P =0.001), el hiperesplenismo(OR 6.65 (IC95%1.17 - 37.73)Valor de P= 0.03), la presencia de by- pass coronario(OR 2.83 (IC95%2.37 - 3.37) Valor de P <0.001), la presencia de balón de contrapulsación(OR 2.47 (IC95%1.93 - 3.15) Valor de P<0.001), la hepatitis aguda(OR 2.21 (IC95%1.27 - 3.85) Valor de P <0.001), el choque séptico (OR 2.60 (IC95% 2.03 -3.33)Valor de P <0.001)y el tromboembolismo pulmonar secundario a la trombosis venosa profunda (OR1.53 (IC 95%1.19 -1.98)Valor de P= 0.001), no obstante debido a la existencia de múltiples factores de confusión residual dichos desenlaces deben ser interpretados con cautela.

#### 7.3.4 Otros Predictores

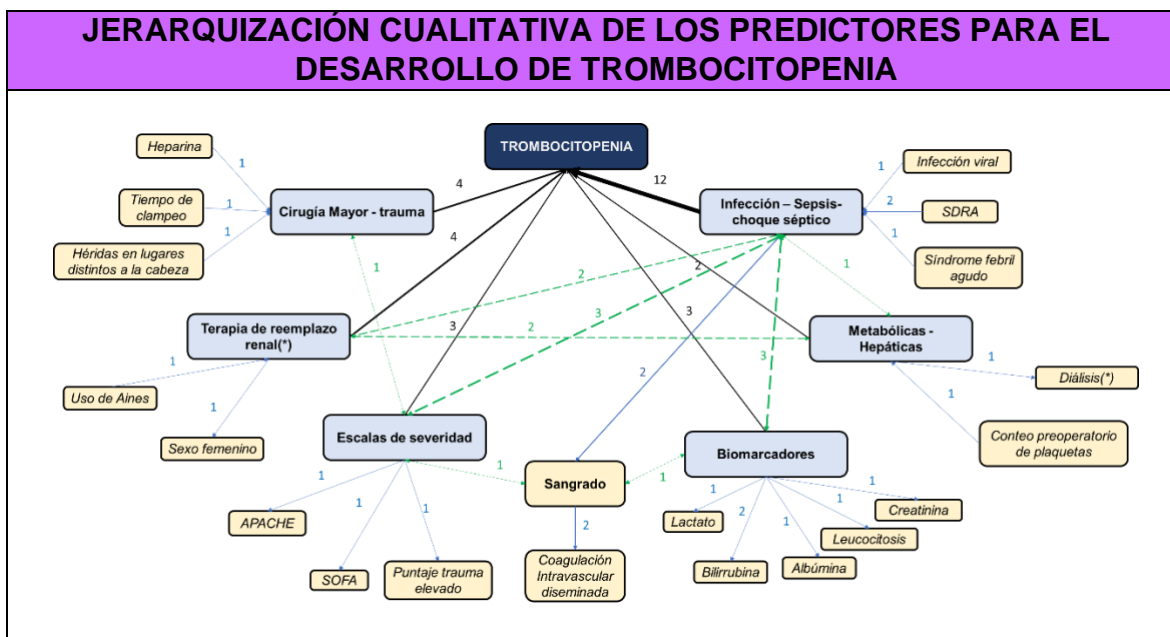
Mohammad y colaboradores detectaron como predictores para pacientes llevados a cirugía cardiovascular el uso de Heparina no fraccionada previo a la cirugía cardiovascular al igual que el tiempo de clampeo superior a 68 minutos.

Yeon Lim y colaboradores detectaron como predictores diagnósticos para desarrollo de trombocitopenia: la terapia de reemplazo renal RR 2.57 IC95% (1.10, 6.00 valor de P= 0.030), el choque séptico RR 2.87 IC95% (1.39, 5.91 valor de P= 0.004) y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto RR 4.92 IC95% (2.22, 10.88, valor de P< 0.001)

Scott D Hanes y colaboradores detectaron como significativos las heridas en zonas diferentes a la cabeza con un odds ratio [OR] 17.95; IC95% (2.3 - 138.7), edad mayor (older age) OR 7.07; IC95% 2.11 - 23.65 y puntaje para trauma elevado OR 1.36; IC 95% (1.14 -1.79); no obstante, existen factores residuales de confusión que no permiten generalizar dichos predictores para el desarrollo de trombocitopenia.

Ferreira y colaboradores delimitaron como predictores para el desarrollo de trombocitopenia el inicio de terapia de reemplazo renal continua, se delimitó como probable predictor el sexo femenino (p=0,0009).

## 7.4 Integración de las medidas de asociación para el diagnóstico de trombocitopenia en población crítica.



El análisis discriminado de las categorías predictoras para el desarrollo de trombocitopenia evidenció como predictores Mayores la asociación del conglomerado infección-sepsis y choque séptico como principal predictor de trombocitopenia en el paciente crítico seguido por el conglomerado de terapia de reemplazo renal el cual a su vez presentó una asociación recíproca con el conjunto de estudios que abordaron el componente hepático y metabólico, en tercera posición se delimitó la agrupación de publicaciones que abordaron como aspectos críticos la cirugía mayor y el trauma.

El total de asociaciones primarias delimitadas fue de 28 de las cuales el 42% se asoció a sepsis, el consolidado delimitado como sangrado no se encontró asociado directamente al desenlace trombocitopenia no obstante si se entrelazó con los conglomerados de infección- sepsis, biomarcadores y escalas de severidad en segunda línea de asociaciones.

Los conjuntos de estudios que abordaron los predictores de escalas de severidad y biomarcadores presentaron asociaciones discretamente menores a los predictores mayores, debido a las limitaciones descritas en el análisis de confusores e interactores se considera que no existen datos suficientes para delimitar dichas variables como causales directas para el desarrollo de trombocitopenia en el paciente crítico.



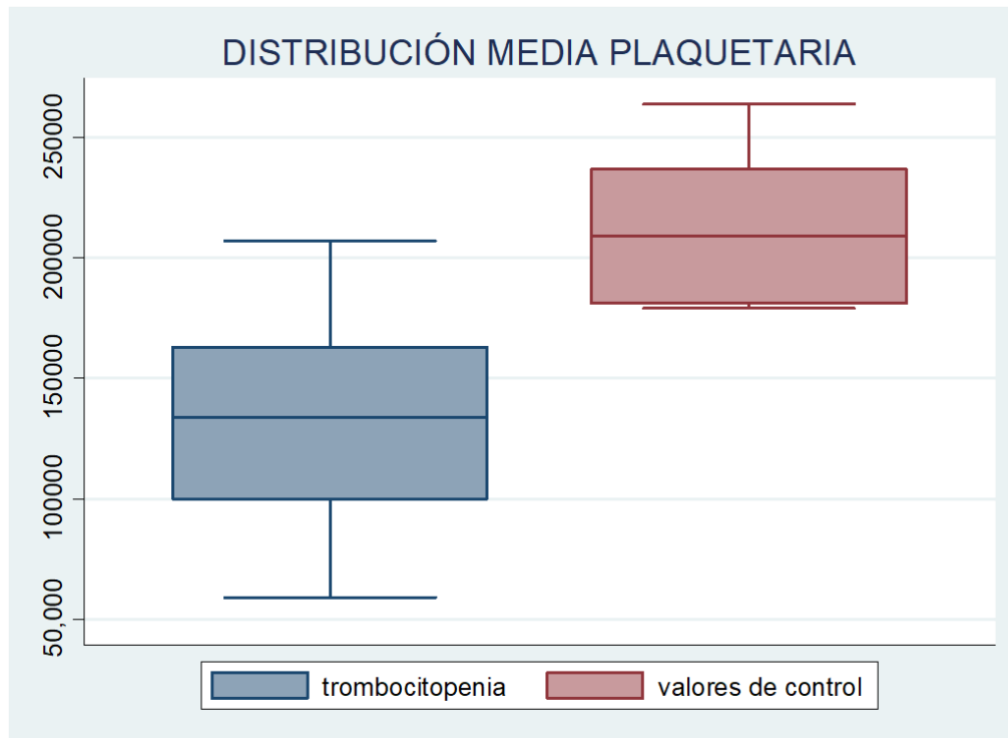
## ÁRBOL DE DECISIONES INTEGRACIÓN CUANTITATIVA



Del 100% de publicaciones seleccionadas para análisis integrativo cualitativo (N=25) se eliminaron por concepto de alguna categoría con alto riesgo de sesgo el 17% (N= 4), se filtraron a su vez por factores de confusión el 34% (N=8) quedando con un total de 11 publicaciones con bajo riesgo para factores de distorsión adicionales, de la muestra filtrada no se encontraron publicaciones con valores de consistencia interna extremos, no obstante se detectó ausencia de registro cuantitativo en el desenlace primario condición que obligó a excluir 6 publicaciones más contando con un total de 7 artículos para análisis integrativo cuantitativo.

El comportamiento absoluto de los valores de trombocitopenia evidenció una media para los casos de trombocitopenia de 133.000 plaquetas con un valor de desviación estándar de 47356, el valor plaquetario medio para el grupo control fue de 214.286 con un valor de desviación estándar de 31483, dentro de los valores extremos superiores reportados por los autores se encontró un solapamiento con el límite inferior de las medidas asociadas al control condición que sugiere interdependencia entre los desenlaces y los controles.

## CARACTERIZACIÓN TROMBOCITOPENIA PUBLICACIONES ANALIZADAS

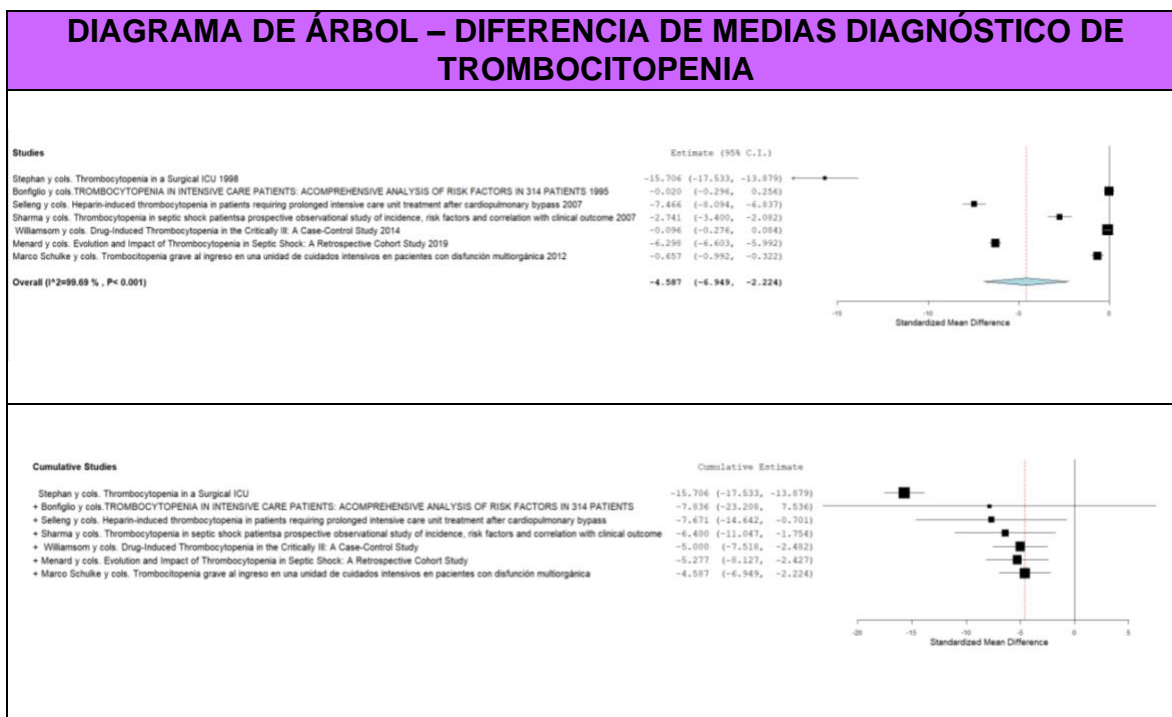


A través de la metodología de diagrama de árbol se detectó una media a favor del diagnóstico de trombocitopenia, con un patrón de agrupación de los resultados alrededor de -5, los intervalos de confianza individuales integrados no rebasaron el valor de 1 sugiriendo significancia estadística, se contó con un valor de P integrado estadísticamente significativo ( $P < 0,001$ ). La organización de las publicaciones a través de modelo de efectos fijos delimitó distribuciones en los intervalos de confianza amplios para las publicaciones realizadas por Bonfiglio, Selleng y Sharma, condición que ejerce un efecto distorsivo dentro del consolidado general.

Del 100% de las publicaciones analizadas el 71% (N=5) relacionó el diagnóstico de sepsis dentro de sus predictores, el diamante para detección de sepsis presentó un patrón de mayor agrupación de los datos respecto a las publicaciones que abordaron el desarrollo de trombocitopenia dentro de otros aspectos para el cual la media no varió sustancialmente, no obstante, los intervalos de confianza presentaron una amplitud que cruzó el punto de no validez sugiriendo la existencia de factores de distorsión asociados.

Los subgrupos asociados por tipo de estudio evidenciaron a su vez una mayor dispersión de los datos con un mayor patrón de variabilidad entre los estudios de cohortes prospectivos comparados con los estudios de naturaleza retrospectiva, no

se estructuraron comparaciones entre estudios de casos y controles debido a que solamente se conto con la publicación de Williamsom y colaboradores.



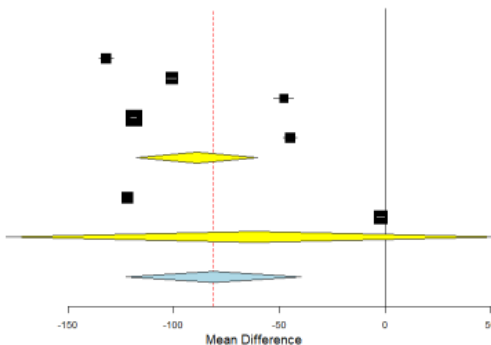
Las publicaciones con mayor peso estadístico de acuerdo al modelo de efectos fijos fueron Menard, Williamsom y Bonfiglio con un peso acumulado del 75.61% respecto al total de publicaciones analizadas no obstante la distribución por diagrama de árbol tras la exclusión de los artículos con menor peso no evidenció diferencias significativas en la distribución de la media.

El comportamiento de las covariables generadas dentro del análisis de predictores no evidenció significancia estadística para los desenlaces valorados por la consistencia interna de las publicaciones seleccionadas (P=0.616), de igual forma la distribución por edad no condicionó diferencias estadísticamente significativas entre el comportamiento de las publicaciones y los desenlaces valorados(P=0.065), la distribución por sexo no reflejo diferencias estadísticamente significativas(P=0.235) anulando probables confusores o sesgos asociados a las covariables destinadas para ajuste.

## DIAGRAMA DE ÁRBOL – AJUSTADO POR SUBGRUPOS

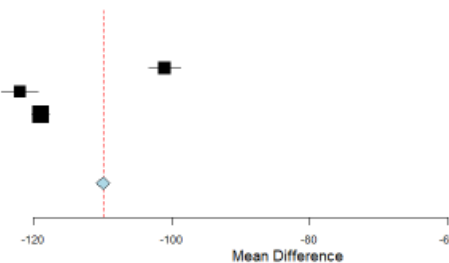
### Subgrupo Sepsis

Studies	Estimate	(95% C.I.)
Stephan y cols	-132.000	(-135.381, -128.619)
Bonfiglio y cols	-101.000	(-103.309, -98.691)
Sharma y cols	-48.000	(-52.744, -43.256)
Menard y cols	-119.000	(-120.253, -117.747)
Marco Schulke y cols	-45.000	(-48.329, -41.671)
<b>Subgroup 1 (I<sup>2</sup>=99.84 % , P=0.000)</b>	<b>-89.039</b>	<b>(-117.800, -60.278)</b>
Selleng y cols	-122.000	(-124.640, -119.360)
Williamsom y cols	-2.000	(-3.797, -0.203)
<b>Subgroup 0 (I<sup>2</sup>=99.98 % , P=0.000)</b>	<b>-61.996</b>	<b>(-179.594, 55.602)</b>
<b>Overall (I<sup>2</sup>=99.96 % , P=0.000)</b>	<b>-81.290</b>	<b>(-122.814, -39.766)</b>



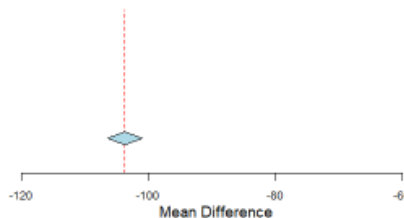
### Subgrupo estudios de cohorte retrospectivos

Studies	Estimate	(95% C.I.)
Bonfiglio y cols 1995	-101.000	(-103.309, -98.691)
Selleng y cols 2007	-122.000	(-124.640, -119.360)
Menard y cols 2019	-119.000	(-120.253, -117.747)
Marco Schulke y cols 2012	-45.000	(-48.329, -41.671)
<b>Overall (I<sup>2</sup>=0 % , P&lt; 0.001)</b>	<b>-109.908</b>	<b>(-110.880, -108.936)</b>

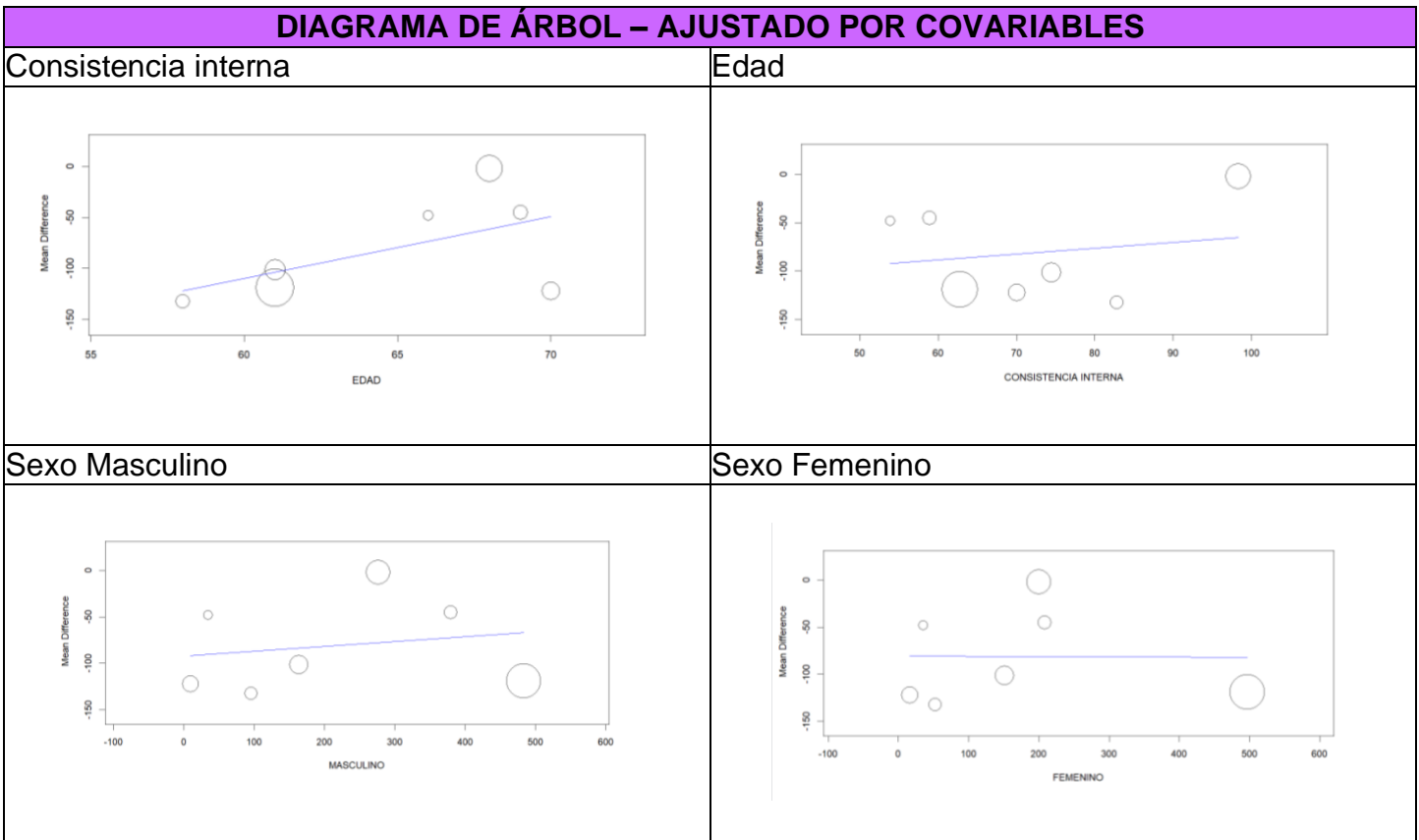


### Subgrupo estudios de cohorte prospectivos

Studies	Estimate	(95% C.I.)
Stephan y cols 1998	-132.000	(-135.381, -128.619)
Sharma y cols 2007	-48.000	(-52.744, -43.256)
<b>Overall (I<sup>2</sup>=0 % , P&lt; 0.001)</b>	<b>-103.702</b>	<b>(-106.455, -100.949)</b>



CARGA PORCENTUAL PUBLICACIONES ANALIZADAS	
Autor	Peso estadístico
<i>Menard y colaboradores</i>	42.47%
<i>Williamsom y colaboradres</i>	20.64%
<i>Bonfiglio y colaboradores</i>	12.50%
<i>Selleng y colaboradores</i>	9.56%
<i>Marco Schulke y colaboradores</i>	6.06%
<i>Stephan y colaboradores</i>	5.83%
<i>Sharma y colaboradores</i>	2.96%



Dentro de los análisis multivariados para el desenlace trombocitopenia ajustado por las variables independientes sepsis, cirugía mayor y causas metabólicas no evidenció diferencias estadísticamente significativas dentro de cada subgrupo. El comportamiento de independencía entre las variables medido a través del test de Breusch-Pagan evidenció un chi cuadrado de cero con un valor de  $P = 1,00$  anulando la validez de los coeficientes obtenidos.

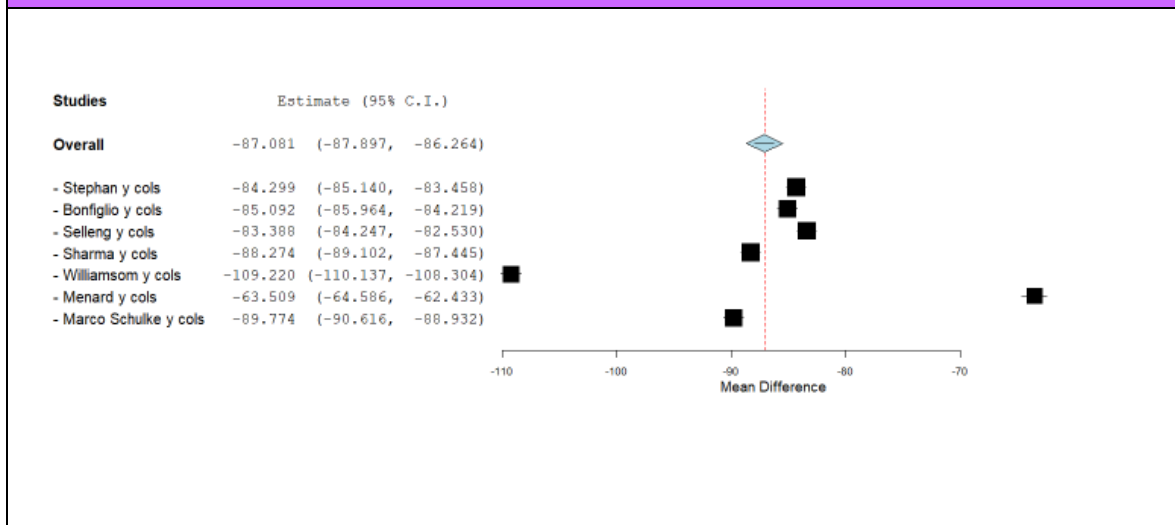
## REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE PREDICTORES DIAGNÓSTICOS MAYORES

Variable	Coeficiente	Error estándar	Intervalo de confianza		Valor de P
<i>Sepsis</i>	-8142.857	73212.62	-241138.1	224852.4	0.918
<i>Cirugía Mayor</i>	-4714.286	61510.91	-200469.4	191040.9	0.944
<i>Metabólicas</i>	137714.3	77399.53	-108605.6	384034.1	0.173

### 7.5 Análisis de Heterogeneidad publicaciones seleccionadas

El comportamiento cualitativo de las publicaciones analizadas evidenció un patrón de heterogeneidad en los diseños metodológicos dado por la presencia de definiciones operativas de caso distintas para la definición del evento desenlace contando con puntos de corte diferentes al igual que variaciones relativas en la caída plaquetaria, dicho comportamiento se encontró relacionado a su vez con la evaluación de las comorbilidades y la medición de variables independientes, datos que no fueron homogéneos en su recolección a través de la muestra analizada.

## DISTRIBUCIÓN DE PUBLICACIONES POR EXCLUSIÓN DE UNA A LA VEZ



El comportamiento de las publicaciones integradas a nivel cuantitativo presentaron una tendencia hacia la agrupación a través de la valoración de exclusión de 1 publicación por vez (*“leave one out”*) sugiriendo una tendencia hacia la homogeneidad, no obstante los resultados no concluyentes en los diagramas de árbol generales y por subgrupos al igual que el solapamiento en la distribución entre los valores de trombocitopenia respecto al control sugieren heterogeneidad dentro de los artículos procesados.

Los valores del estadístico Q para valoración objetiva de heterogeneidad fue de 13472,460 con un valor de  $P < 0.001$  comportamiento que confirma la presencia de heterogeneidad dentro de los artículos procesados, la ausencia de covariables

determinantes de sesgos indica que los elementos que fueron potencialmente causales para heterogeneidad no dependieron de los diseños de las publicaciones analizadas.

## 7.6 Integración general de las publicaciones analizadas

### *7.6.1 Integración general cualitativa de las publicaciones analizadas*

#### 7.6.1.1 Estudios de cohorte prospectiva

Stephan y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo realizado en la unidad de cuidado intensivo en Francia, se realizó seguimiento durante 6 meses a los ingresos de pacientes a la unidad de cuidado intensivo caracterizando el desarrollo de trombocitopenia y los factores asociados a esta, se siguieron 147 pacientes, se excluyeron pacientes con malignidades hematológicas asociadas como control para sesgos y confusores. Del total de casos seguidos el 35% (N=52) curso con trombocitopenia, el valor medio de trombocitos fue de 68,900  $\pm$  3,000/mm<sup>3</sup>, el tiempo promedio de aparición fue de 1,8 días con un rango entre 0 – 22 días, Los autores encontraron una incidencia superior a los datos reportados en publicaciones previas donde el rango estimado se ubicó entre el 21-27% de casos de trombocitopenia en unidades de cuidado crítico, no obstante la publicación realizada por el equipo de trabajo fue realizada en una UCI de pacientes quirúrgicos existiendo una probabilidad de sobreestimación del efecto por una participación adicional de factores de interacción secundarios al sangrado que explicarán los resultados obtenidos, de igual forma se realizó un adecuado control de factores de confusión al excluir pacientes con malignidades hematológicas al momento de la selección de los pacientes, no se detectaron sesgos dentro del análisis de los datos realizados por los investigadores.

Mohammad Hamid y su equipo de investigación analizaron el desarrollo de trombocitopenia en 177 pacientes llevados a cirugía cardiovascular en el hospital de Karachi- Pakistan reportando un total de 167 casos que desarrollaron trombocitopenia, definida como un valor inferior a 150 mil plaquetas, respecto al total, los autores detectaron relación entre el tiempo de clampeo y la profundidad de la trombocitopenia en los casos analizados, los pacientes fueron seguidos durante 10 días desde el momento del inicio. Para el análisis de los casos fueron excluidos casos con diagnóstico previo de trombocitopenia, dentro de los aspectos discutidos por los autores se detectó una incidencia superior de la trombocitopenia respecto a los casos reportados para occidente, no se descartaron asociaciones secundarias a casos de sepsis.

Crowther y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo ejecutado entre 2001 y 2002 analizaron los pacientes ingresados a una unidad de cuidados

intensivos polivalente en Canadá evaluaron 261 pacientes detectando una incidencia de trombocitopenia del 46% (N=121) de los cuales 62 casos fueron al ingreso de la UCI y 59 durante la estancia, el punto de corte para definir trombocitopenia fueron 50.000 trombocitos/mm<sup>3</sup>; se detectó el fallecimiento en el 27.2% (N=71) las causas predominantes de ingreso a la unidad fueron respiratorias en el 37.2% (N=97) y Cardiovasculares en el 25.7% (N=67), los factores predictores para el desarrollo de trombocitopenia fueron el consumo de AINES (hazard ratio, 2.8; 95% CI, 1.3 - 6.0) y la necesidad de terapia dialítica (hazard ratio, 3.1; 95% CI, 1.2-7.8); la mortalidad en cuidado intensivo entre pacientes trombocitopénicos y sin trombocitopenia evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (23 vs 2) (P=0,005). Los autores consideraron dichos factores como potenciales predictores no obstante el tamaño de la muestra limitó la posibilidad de generalizar los resultados.

Yeon Lim y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo en 2 unidades de cuidado intensivo en Seul Korea del sur analizaron el desarrollo de trombocitopenia en población crítica, se excluyeron menores de 18 años y mujeres gestantes, de 920 pacientes que ingresaron a cuidado crítico se seleccionaron 186 pacientes, el desenlace primario evaluado fue el desarrollo de NOT trombocitopenia de nueva aparición (newly onset thrombocytopenia) para el cual se determinó una prevalencia del 37.1% (N=69), las condiciones asociadas de mayor prevalencia fueron la presencia de sepsis y la asociación con fármacos dentro de los cuales el subgrupo de los antibióticos tuvo predominancia. Los predictores diagnósticos de mayor relevancia fueron la edad, la presencia de terapia de reemplazo renal, el puntaje SAPS3 y el SOFA fueron factores con mayor peso para el diagnóstico de trombocitopenia.

Sharma y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo realizado en 2007 describieron la severidad y mortalidad de los pacientes que desarrollaron sepsis en una unidad de cuidado intensivo polivalente en estados unidos, se tomaron para el análisis 69 pacientes de los cuales 38 cursaron con trombocitopenia representando el 55%, adicional a ello se valoró el puntaje SOFA, APACHE, creatinina y requerimiento de vasopresores, el comportamiento de las variables evidenció una mortalidad superior respecto a los pacientes sin trombocitopenia delimitando un OR de 1.4 para mortalidad y una diferencia de mortalidad del 34,5% entre ambos grupos ( 71% N= 27 contra 35.5% N= 11, P=0.001), los autores concluyeron que un puntaje SOFA elevado se correlacionó de forma estadísticamente significativa con la variable trombocitopenia (P=0.008), estableciendo un odds ratio del 1.46 IC95% ( 1.09-1.95) valor de P= 0.01., una relación baja de Pao<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> OR 1.27 IC 95% (0.97-1.59) valor de P= 0.02 y un requerimiento mayor de vasopresores OR 1.21 IC 95% (0.96-1.56) valor de P= 0.02 fueron caracterizados como factores de riesgo independientes para el desarrollo de trombocitopenia, concluyendo el desarrollo de sepsis como un factor mayor para el desarrollo de trombocitopenia.



Strauss y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo realizado en Nuremberg Alemania evaluaron la prevalencia, severidad y pronóstico de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia en una unidad de cuidados intensivos no coronarios, se delimitó como criterio de inclusión un tiempo superior a 48 horas dentro de la unidad y la ausencia de trombocitopenia al momento del ingreso, en total se siguieron 145 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de los cuales 64 presentaron el evento desenlace representando el 44% de la muestra recolectada con un tiempo promedio de aparición de 48 horas, las causas principales de ingreso a la unidad de cuidado intensivo fueron de origen respiratorio seguidas del consolidado para causas metabólicas. Respecto a la severidad el 90% de los pacientes desarrolló trombocitopenia al día 5, del 100% de casos el 52% clasificó como trombocitopenia leve, el 34% como moderada y el 14% como severa, la mortalidad reportada para el grupo de pacientes con trombocitopenia fue del 31% contra el 16% de pacientes que no desarrollaron el evento de interés.

Thiolliere y colaboradores evaluaron las características epidemiológicas de la trombocitopenia en pacientes ingresados a UCI en un hospital universitario en Francia durante los años 2005 y 2006, los autores contrastaron los resultados clínicos con el comportamiento de las punciones medulares tomadas dentro de la estancia hospitalaria, se definió como punto de corte un descenso superior a 100.000 plaquetas o que rebasará el 30% del valor basal al momento del ingreso, como criterio de inclusión se tomó una estancia en UCI superior a 48 horas, se excluyó la población gestante de la investigación realizada, a cada paciente se le tomó al ingreso perfil de coagulación y química sanguínea, en los casos de transfusión reciente (últimos 3 meses) se midieron anticuerpos antiplaquetarios. Se seleccionaron 301 pacientes para el análisis de los cuales 208 (69,1%) correspondieron a trombocitopenia absoluta, 93 pacientes (30,8%) fueron caracterizados como trombocitopenia relativa, del 100% de los pacientes con trombocitopenia absoluta el 49% (N=102) presentó trombocitopenia al momento del ingreso y el 51% (N= 106) durante la estancia en cuidado crítico. La etiología con mayor frecuencia detectada a los casos de trombocitopenia fue la sepsis, los autores destacaron una alta carga de infecciones virales asociadas al evento de interés siendo representativa la infección por virus del Epstein Barr en el 24% (N=62) de los 261 casos censados, en segunda línea se detectó la afectación por Citomegalovirus en el 8%(N=21) de los pacientes. En relación a los aspirados medulares se tomaron en 255 pacientes que corresponden al 84,7% del total de la población, del 100% de los aspirados se logró interpretación del 93,3% (N=238) de los cuales el 7% aportó resultados una producción absoluta de plaquetas disminuida. Los autores concluyeron que un nadir igual o menor a 44 mil plaquetas se asoció de forma independiente al fallecimiento del paciente (Valor de  $P < 0,005$ ).

Vanderschueren y colaboradores a través de un estudio prospectivo caracterizaron el desarrollo de trombocitopenia y su impacto en la mortalidad en 2 instituciones Belgas para lo cual ingresaron para valoración todos los pacientes críticos entre el 5 de enero y el 1 de julio de 1998, se filtraron 338 casos de los cuales se analizaron

329 pacientes, los desenlaces primarios planteados para la investigación fueron la incidencia y mortalidad de los pacientes que cursaron con trombocitopenia tomando como punto de corte un valor inferior a 150.000 plaquetas; de los 329 casos analizados el 41.33% (N=136) curso con alteraciones en el conteo plaquetario y el 19,5% (N=64) de los casos falleció; la principal etiología asociada al desarrollo de trombocitopenia fue el consolidado sepsis-infección con el 35,86% (N=118) de carga porcentual, se presentaron sangrados en el 18.5% (N=63) de los casos, los autores a través de un análisis multivariados delimitaron el comportamiento de la trombocitopenia como un predictor de mortalidad significativo, presentando un OR ajustado de 4.2; 95% CI, 1.8 –10.2, dentro del análisis realizado el equipo de autores resaltó el papel de la trombocitopenia como un marcador de riesgo más que como una causa de mortalidad específica en los pacientes críticos.

Scott D Hanes y colaboradores analizaron el desarrollo de trombocitopenia en una unidad de cuidados intensivo quirúrgica, los autores al momento del diseño del estudio contemplaron un punto de corte por debajo de 100.000 plaquetas clasificando los hallazgos en leve (entre 100.000 y 50.000 plaquetas), moderado (50.000 a 20.000 plaquetas) y severo (< 20.000 plaquetas), se excluyeron del análisis pacientes con diagnóstico de trombocitopenia antes del ingreso o antecedentes de malignidad hematológica, el tiempo de selección de los pacientes fue de 1 año, en total analizaron 63 pacientes detectando una Incidencia del evento de interés del 41% (N= 26); dentro de los factores de riesgo caracterizados para el desarrollo de trombocitopenia los autores detectaron como significativos las heridas en zonas diferentes a la cabeza odds ratio [OR] =17.95; IC95% (2.3 - 138.7), edad mayor (older age) OR =7.07; IC95% =2.11 to 23.65 y puntaje para trauma elevado OR =1.36; IC 95%(1.14 -1.79), los autores no detectaron casos de trombocitopenia asociados al consumo de medicamentos, dentro de la discusión se refirió como potenciales variables de distorsión la presencia de trombocitopenia inducida por heparina al igual que casos de trombocitopenia asociados a la monitorización de la presión de la arteria pulmonar no obstante frente a esta variable los autores refirieron que los casos analizados no contaron con dicho tipo de monitorización.

Divya Khurana y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectivo realizado en la India analizaron la incidencia de trombocitopenia, la mortalidad y los principales factores con potenciales asociaciones para dicho desenlace los autores definieron como punto de corte para trombocitopenia un valor inferior a 150.000 plaquetas de igual forma dentro de los criterios de selección excluyeron pacientes con comorbilidades hematológicas que interfirieran con el desenlace evaluado, los casos de pacientes trasfundidos fueron excluidos, de una población de 173 pacientes se presentó el evento de interés en 65 casos , se excluyeron 10 para un total de 55 pacientes con trombocitopenia que representaron el 31.8% de carga porcentual, las defunciones reportadas ascendieron al 44% (N=22) de las cuales el 68.2% (N=15) se produjeron al tercer día del diagnóstico de trombocitopenia, los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la población con trombocitopenia respecto a los fallecimientos en pacientes sin el evento de

interés ( $P=0.0008$ ), los predictores asociados por frecuencia al desarrollo de trombocitopenia fueron los síndromes febriles, la enfermedad respiratoria y la sepsis, del total de predictores ninguno conto con diferencias estadísticamente significativas ( $P= 0.008, 0.22, 0.44$  respectivamente).

Shalansky y colaboradores a través de un estudio de cohorte prospectiva realizado en Inglaterra y publicado en 2011 analizaron la incidencia, mortalidad y predictores de trombocitopenia en una unidad de cuidados intensivos polivalente para lo cual consideraron un punto de corte en el valor plaquetario inferior a 150.000 plaquetas, se excluyeron pacientes con recuentos inferiores antes del ingreso a cuidados intensivos, en total 362 pacientes cumplieron criterios de inclusión y el 18,8% ( $N=68$ ) presentó el evento de interés, la caracterización de la población delimitó el subgrupo de pacientes con patologías cardiovasculares como significativo encontrando una carga porcentual del 52% ( $N=190$ ), dentro de los pacientes con afectación cardiovascular el 8.9% ( $N=17$ ) cursó con trombocitopenia; los autores delimitaron como principales factores de riesgo para el desarrollo del evento de interés la necesidad de trasfusión de plasma fresco congelado, la sepsis, ingreso a UCI por diagnósticos musculoesqueléticos, necesidad de paso de catéter de arteria pulmonar, diagnósticos de origen gastrointestinal, necesidad de trasfusión de concentrado globular y diagnósticos respiratorios no quirúrgicos, no obstante dichas categorías no se evidenciaron claramente delimitadas dentro de la metodología, condición que obliga a una interpretación cautelosa.

#### 7.6.1.2 Estudios de cohorte retrospectiva

Chaker Ben Hamida y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo analizaron los factores predictores de trombocitopenia en población crítica derivada a trasplante hepático en una unidad de cuidado intensivo en Francia entre julio de 1994 hasta diciembre de 1999 a través de un análisis retrospectivo de 161 registros hospitalarios se detectó que el 65% ( $N= 104$ ) de los casos cursaron con trombocitopenia, la diferencia de mortalidad fue del 16% entre pacientes con trombocitopenia respecto a los que no cursaron con ella en el postoperatorio ( $p=0,002$ ) los autores determinaron como factores predictores para trombocitopenia la necesidad de diálisis y el conteo plaquetario durante el preoperatorio, no se asoció de forma significativa con el desarrollo de sangrados, no obstante la mortalidad por trombocitopenia asociada al paciente postrasplantado fue significativa.

Bonfiglio y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo analizaron 314 registros médicos de pacientes que ingresaron a una unidad de cuidado intensivo en Ohio Estados Unidos con el objetivo de caracterizar y delimitar los principales factores predictores de trombocitopenia en población crítica para ello analizaron los registros clínicos, hojas de formulación, tipo de medicamentos y necesidad de invasiones de cada participante hospitalizado, se incluyó el análisis de las dosis de heparina utilizadas para el sostenimiento de los dispositivos y se subclasifico como paciente con inestabilidad hemodinámica todo paciente con

necesidad de soporte vasopresor; El equipo investigador recolectó registros clínicos de 350 casos tras excluir por duplicados se procesaron 314 reportes clínicos encontrando como factores predictores asociados el conjugado entre sepsis, choque séptico y falla respiratoria los cuales evidenciaron una asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de trombocitopenia ( $P < 0,0001$ ), el fallo en la función hepática se correlacionó con valores de trombocitopenia marcados (menores de 20 mil trombocitos), de igual forma el paso de catéter de arteria pulmonar y el uso de Heparina fue relacionado fuertemente con el desarrollo de trombocitopenia ( $p < 0,0001$ ), dentro de los medicamentos con mayor impacto para desarrollar trombocitopenia destacaron el uso de vancomicina y Heparina ( $p < 0,005$ ), los autores consideraron la trombocitopenia como el factor crítico para definir variabilidad en el perfil de inestabilidad hemodinámica dentro de los registros clínicos de los pacientes analizados.

Selleng y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo evaluaron las características asociadas al desarrollo de trombocitopenia inducida por Heparina en pacientes derivados a cirugía cardiovascular en una unidad de cuidado intensivo en Alemania, se partió de un universo de 2571 reportes los cuales fueron filtrados de acuerdo a la necesidad de estancia en cuidado intensivo, cada caso de interés fue analizado por 2 evaluadores independientes haciendo uso del instrumento 4T para detectar la probabilidad de trombocitopenia inducida por Heparina, los autores reportaron en sus resultados un total de 329 registros de pacientes analizados de los cuales 70 casos (21,3%) cursaron con trombocitopenia inducida por Heparina, la incidencia reportada fue del 1,8% , se consideraron diagnósticos diferenciales tales como choque hipovolémico, sangrado y sepsis, el punto de corte para definir trombocitopenia fue delimitado en 100.000 plaquetas, los autores concluyeron que un descenso asociado al día 5 en el valor total de los trombocitos aumenta la sensibilidad independiente del conteo absoluto registrado.

Kim y colaboradores a través de un estudio observacional retrospectivo realizado en una unidad de cuidado intensivo en Seul-Korea del sur analizaron la relación entre el desarrollo de trombocitopenia y el uso de Linezolid, para tal fin se filtró un universo de 88 casos de pacientes ingresados a la UCI, se utilizó el algoritmo de naranjo para estructurar la probable causalidad entre el manejo antibiótico y la aparición de trombocitopenia. Un total de 60 pacientes de los cuales 45 (75%) fueron del sexo masculino, los autores detectaron probables casos de trombocitopenia en el 48,3% ( $N=29$ ) de los casos, se detectó en los registros compatibles para trombocitopenia un aumento en la prevalencia de malignidad (41.4% vs 9.7%,  $P = 0.007$ ) y una creatinina de base superior ( 1.7 mg/dL [0.9-2.5] vs 0.9 mg/dL [0.6-1.3];  $P = 0.042$ ), del total de casos detectados los autores caracterizaron 22 (75.9%) de los registros como probables y el 24,1% ( $N=7$ ) como posibles; los autores concluyeron la necesidad de nuevas valoraciones prospectivas que validen los hallazgos detectados en el análisis retrospectivo.

Vandijck y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo analizaron la prevalencia de trombocitopenia en pacientes ingresados a unidad de cuidado intensivo en una institución Belga para lo cual se seleccionaron pacientes en quienes se detectó a través de hemocultivos infección del torrente sanguíneo, se delimitó como punto de corte un valor inferior de 150.000 plaquetas, adicional a ello se acogieron las definiciones de trombocitopenia leve 150.000 – 100.000, moderada entre 100.000 y 50.000 plaquetas, severa entre 50.000 – 20.000 trombocitos y muy severa para valores menores a 20.000 plaquetas. Los autores analizaron 155 registros completos donde detectaron como principales microorganismos los gramnegativos con un total de 77 aislamientos y una carga del 49% seguido por microorganismos grampositivos con 58 registros y una carga del 37%, en menor proporción infecciones por hongos con 16 casos y anaerobios con 4 casos detectados; el 43,2% (N= 67) desarrollo trombocitopenia de los cuales el 20% (N= 31) cursó con el desenlace posterior al diagnóstico de infección del torrente sanguíneo, los autores detectaron una carga de mortalidad mayor en los pacientes que cursaron con trombocitopenia respecto a los que no presentaron el evento desenlace considerando dicho evento un factor independiente para mortalidad, adicionalmente se detectaron valores diferenciales entre el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes con trombocitopenia respecto a quienes no cursaron con ella con una diferencia porcentual del 27,4% (trombocitopenia 43.3% (N= 29) ; no trombocitopenia 15,9% N= 14 valor de P <.001).

Menard y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo validó el impacto de la trombocitopenia en población con choque séptico en 2 unidades de cuidado intensivo en Canadá a través del análisis de bases de datos oficiales mediante el cual filtraron 980 registros clínicos de pacientes para los cuales se encontró una prevalencia de 16,8% (N=165) y una incidencia del 27,7% (N= 271), los análisis multivariados encontraron una asociación independiente entre el desarrollo de trombocitopenia y el tiempo de estancia en UCI(9 días contra 6 días ; p < 0.01) al igual que la mortalidad dentro de la población crítica (HR=1.99; IC95%, 1.51–2.63) no obstante debido al diseño del estudio no fue posible estructurar medidas de asociación causal para los hallazgos detectados.

Quin Wu y colaboradores a través de un estudio retrospectivo analizaron pacientes ingresados a una unidad de cuidados intensivos quirúrgica en China, los autores definieron como punto de corte para definir trombocitopenia 100.000 plaquetas de igual forma definieron trombocitopenia persistente como todo reporte de plaquetas inferior al punto de corte sostenido durante al menos 7 días. Se analizaron 524 registros de pacientes ingresados a cuidado intensivo previa exclusión de los casos reportados como trombocitopenia al momento del ingreso los cuales representaron el 2,86% (N=15) del total preseleccionado, 122 pacientes cursaron con trombocitopenia aportando una carga del 23,2% y 51 pacientes cumplieron definición para trombocitopenia persistente, dentro de los análisis secundarios los autores no lograron encontrar factores predictores entre el desarrollo de trombocitopenia persistente asociado a la aparición de trombocitopenia.

Marco- Schulke y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectivo realizado en una unidad de cuidado crítico polivalente de Toledo España analizaron la incidencia de trombocitopenia grave en pacientes con disfunción múltiple de órganos para lo cual tomaron como definiciones operativas un punto de corte inferior a 20.000 plaquetas y la falla de 2 ó mas sistemas de la economía corporal de forma respectiva, los desenlaces primarios fueron la incidencia y mortalidad de la enfermedad, como desenlaces secundarios evaluaron los factores predictores de la enfermedad. En total se analizaron 587 registros de pacientes de los cuales 37 cursaron con criterios para definir trombocitopenia grave representando una carga porcentual el 6,3%, del 100% de pacientes con trombocitopenia grave el 4,6% (N=24) correspondió al sexo masculino, la mortalidad asociada al síndrome fue del 29,2% (N=11). Los autores detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la estancia hospitalaria (18 [10-36] vs 10 [3-21] días;  $p < 0,05$ ) y la mortalidad en UCI (27,7% vs 51,4%;  $p < 0,01$ ), dentro del análisis multivariado los factores con significancia estadística fueron los principales determinantes de la aparición de la trombocitopenia al ingreso fueron los antecedentes de ingreso hospitalario en el último año, el peor valor de bilirrubina y albúmina sanguínea y la sepsis.

Williamsom<sub>2</sub> y colaboradores a través de un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo analizaron el desarrollo de trombocitopenia en población crítica canadiense, para lo cual analizaron 5 bases de datos oficiales entre los años 1997 y 2011 tomando como punto de corte para definir trombocitopenia un valor inferior a 100.000 plaquetas, los autores analizaron 20696 pacientes que correspondieron al 99.6% de la población obtenida a través de los registros clínicos, del 100% de la muestra la prevalencia para trombocitopenia fue del 13,3% (N=2690) y la incidencia fue del 7,8% (N= 1614), la mortalidad asociada a los casos de trombocitopenia tuvo una razón de chances (OR) del 1.25; 95% IC95%I 1.20 - 1.31;  $P < 0.001$  presentando un comportamiento de variable independiente; los predictores diagnósticos detectados dentro el modelo de análisis multivariado fueron la edad, el sexo femenino, el conteo plaquetario al momento de la admisión, la ventilación mecánica, los días de hospitalización previos al ingreso a UCI, la cirrosis hepática, el hiperesplenismo, la presencia de by- pass coronario, la presencia de balón de contrapulsación, la hepatitis aguda, el choque séptico y el tromboembolismo pulmonar secundario a la trombosis venosa profunda, no obstante los autores resaltan la existencia de confusores residuales secundarios al diseño metodológico desarrollado.

Baughman y colaboradores a través de un estudio de cohorte retrospectiva caracterizaron el desarrollo de trombocitopenia en población crítica en Estados Unidos, los autores tomaron como punto de corte para definición de trombocitopenia un punto de corte inferior a 100.000 plaquetas, los autores realizaron una búsqueda censal de pacientes que ingresaron a cuidado crítico, en 22 casos se realizó aspirado medular para contrastar los desenlaces clínicos explorados (prevalencia, mortalidad y predictores diagnósticos) con el diagnóstico patológico, en total se analizaron 162 reportes de los cuales el 23% (N=38) cursaron con trombocitopenia,

el 10% (N=17) presentaron valores compatibles con trombocitopenia severa (plaquetas < 50.000), dentro de los predictores diagnósticos se destacó la Sepsis (Valor de P < 0.0001) el uso de antineoplásicos (quimioterápicos) (Valor de P < 0.0001), los niveles de creatinina elevados (Valor de P < 0.002) y los niveles de bilirrubinas elevados (Valor de P < 0.005); dentro de los desenlaces secundarios los autores relacionaron el hallazgo de interés con un mayor tiempo de estancia hospitalaria (casos  $6.7 \pm 7.7$  días contra los controles  $2.9 \pm 5.1$  días (P<0,001) y una mayor mortalidad (p<0,001), no se encontraron diferencias clínicamente significativas en los reportes de aspirado de médula ósea en torno al estado morfológico de los megacariocitos.

### 7.6.1.3 Estudios de casos y controles

Williamsom y colaboradores a través de un estudio de casos y controles pareados analizaron el impacto de distintos fármacos de uso frecuente en unidades de cuidados intensivos en el desarrollo de trombocitopenia en pacientes críticos con estancia en cuidado intensivo superior a 48 horas, para limitar confusores y sesgos los autores optaron por un diseño pareado excluyendo etiologías frecuentes tales como sepsis, trauma, síndrome hemofagocítico entre otras mielodisplasias, los autores analizaron registros retrospectivos para 238 casos con 238 controles correspondientes ajustando los casos por comorbilidades; dentro de los fármacos evaluados se delimitaron quinolonas, betalactámicos de amplio espectro, vancomicina, anticonvulsivantes, antiinflamatorios y heparinas tanto no fraccionada como de bajo peso molecular, dentro de las medidas de asociación cruda se encontraron como factores de riesgo el consumo de betalactámicos de espectro extendido 1.71 (1.00-2.93), el uso de Heparina no fraccionada 1.24 (0.70-2.20) y las quinolonas 1.56 (1.01-2.40); tras realizar análisis multivariado y ajuste de confusores (cirrosis hepática, puntaje APACHE, terapia de reemplazo renal, tiempo de bomba en cirugía cardiovascular entre otros) el consumo de quinolonas se asoció de forma significativa con el desenlace trombocitopenia 1.697 (1.002-2.873), los autores no detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos caso y control.

François Stephan y colaboradores a través de un estudio de casos y controles anidados en un estudio de cohorte analizaron la mortalidad atribuible a la trombocitopenia severa en un grupo de pacientes críticos en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica en París- Francia, los autores definieron como punto de corte para trombocitopenia severa un valor inferior a 50.000 plaquetas, se generó el rastreo de casos a través de los datos prospectivos proporcionados por la cohorte anidada y los controles fueron determinados a través de un algoritmo que pareo los pacientes tomando como base la ausencia del evento de interés (trombocitopenia severa) y ajustando por las comorbilidades presentadas por el paciente caso; el equipo investigador detectó 298 casos compatibles con trombocitopenia de los cuales 36 cumplieron la definición de trombocitopenia severa aportando una carga

porcentual del 12%, la mortalidad registrada fue de 17 en los casos (47.2%) contrastado contra 10 defunciones en los controles (27.8%), generando un OR de 2.7 (IC95% 1.02–7.10), respecto a las causas de trombocitopenia los autores no contemplaron dicha medición dentro de sus objetivos primarios no obstante se encontró una probable asociación por frecuencia para el evento sepsis, descrito en el 33% de casos y controles y el evento coagulación intravascular diseminada con una frecuencia de 19 casos (52.7%) contrastado contra 8 controles (22.2%) ( $P < 0.01$ ). La necesidad de transfusión de hemoderivados tuvo una razón de chance del 1.52 IC95% (1.05–2.20). Los autores no encontraron asociaciones causales significativas entre la trombocitopenia severa y la mortalidad caracterizando su presentación como un marcador de riesgo más que una causa de fallecimiento.

#### *7.6.2 Cuadro de integración de los resultados*



CUADRO DE INTEGRACIÓN DE LOS RESULTADOS							
NÚMERO	AÑO	AUTOR	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	PREDICTORES DIAGNÓSTICOS	PUNTO DE CORTE TROMBOCITOPENIA	CONSISTENCIA INTERNA PONDERADA
<b>ESTUDIOS DE COHORTE PROSPECTIVA</b>							
1	2017	Divya Khurana y cols (29)	Thrombocytopenia in Critically Ill Patients: Clinical and Laboratorial Behavior and Its Correlation with Short-term Outcome during Hospitalization	Cohorte prospectiva	Síndrome febril agudo Infección con foco respiratorio sepsis	< 150.000 plaquetas	59.4%
2	2015	Mohammad Hamid y cols(30)	Incidence and pattern of Thrombocytopenia in cardiac surgery patients	Cohorte prospectiva	Tiempo de clampeo Uso de heparina no fraccionada	<150.000 Plaquetas/mm <sup>3</sup>	58,3%
3	2013	Thiolliere y cols(31)	Epidemiology and outcome of thrombocytopenicpatients in the intensive care unit: results of a prospective multicenter study	Cohorte prospectiva	Sepsis  Infección viral*  Malignidad *	< 100.000 plaquetas o un descenso superior al 30%	57,2%
4	2011	Shalansky y cols(32)	Risk Markers for Thrombocytopenia in Critically Ill Patients: A Prospective Analysis	Cohorte prospectiva	transfusión de plasma fresco congelado Diagnósticos musculoesqueléticos Necesidad de catéter de arteria pulmonar Diagnósticos de origen gastrointestinal 5Trasfusión de concentrado globular Diagnósticos respiratorios no quirúrgicos Sepsis	< 150.000 plaquetas	64,4%

<b>5</b>	2011	Yeon Lim y cols(33)	The Incidence, Causes, and Prognostic Significance of New-Onset Thrombocytopenia in Intensive Care Units: A Prospective Cohort Study in a Korean Hospital	Cohorte prospectiva	Sepsis Uso de medicamentos (antibióticos, betalactámicos) Terapia de reemplazo renal Puntaje SAPS 3 y SOFA elevados	<150.000 plaquetas o disminución del 50% de la línea de base	64,4%
<b>6</b>	2007	Sharma y cols(34)	Thrombocytopenia in septic shock patients—a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome	Cohorte prospectiva	Puntaje SOFA elevado  Necesidad de vasopresores  Creatinina de base elevada	< 150.000 plaquetas	53,9%
<b>7</b>	2005	Crowther y cols (35)	Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors	Cohorte prospectiva	Consumo de AINES Necesidad de terapia dialítica	<50.000 plaquetas/mm3	71,7%
<b>8</b>	2002	Strauss y cols(36)	Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome	Cohorte prospectiva	Desarrollo de choque séptico  Desarrollo de SDRA  Ingreso en estado postreanimación	< 150.000 plaquetas	62,8%
<b>9</b>	2000	Vanderschueren y cols(37)	Thrombocytopenia and prognosis in intensive care	Cohorte prospectiva	Consolidado sepsis-infecciones	<150.000 plaquetas	62,8%
<b>10</b>	1998	Stephan y cols(38)	Thrombocytopenia in a Surgical ICU	Cohorte prospectiva	Sepsis APACHE > 15 Sangrado y necesidad de trasfusión IgG anti plaquetas	<100.000 plaquetas/mm3	82,8%
<b>11</b>	1997	Scott D Hanes y cols(39)	INCIDENCE AND RISK FACTORS OF	Cohorte prospectiva	Puntaje de trauma alto al momento del ingreso	<100.000(leve) <50.000(moderada)	62.8%

			THROMBOCYTOPENIA IN CRITICALLY ILL TRAUMA PATIENTS		Edad mayor Héridas en zonas diferentes a la cabeza	<20.000(severa)	
<b>ESTUDIOS DE COHORTE RETROSPECTIVO</b>							
12	2019	Menard y cols(40)	Evolution and Impact of Thrombocytopenia in Septic Shock: A Retrospective Cohort Study	Cohorte retrospectiva	No evaluó predictores diagnósticos Tiempo de estancia en UCI Mortalidad	< 100.000 plaquetas	62,8%
13	2018	Kim y cols(41)	Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study	Cohorte retrospectiva	Presencia de alguna malignidad.  Creatinina de base elevada.	Leve $\geq 100 \times 10^9/L$ .  Moderada $50-100 \times 10^9/L$ .  Severa $< 50 \times 10^9/L$ .	52,2%
14	2015	Ferreira y cols(42)	The incidence of thrombocytopenia associated with continuous renal replacement therapy in critically ill patients	Cohorte retrospectiva	Inicio de terapia de reemplazo renal continua	Disminución del 50% de la línea de base (227.000 plaquetas)	48,9%
15	2015	Quin Wu y cols(43)	Effect of Persistent Thrombocytopenia on Mortality in Surgical Critical Care Patients: A Retrospective Study	Cohorte retrospectiva	No detectados	< 100.000 plaquetas Trombocitopenia persistente: trombocitopenia sostenida al menos 7 días	53,9%
16	2013	Chakradhar Venkata y cols(44)	Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome	Cohorte retrospectiva	Lactato sérico Soporte vasopresor prolongado	<150.000 plaquetas	63,9%
17	2013	Williamsom2 y cols(45)	Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes	Cohorte retrospectiva	Edad Sexo Estancia hospitalaria previa al ingreso a UCI Otros (ver texto)	<100.000 plaquetas	69,4%

<b>18</b>	2012	Marco Schulke y cols(46)	Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción multiorgánica	Cohorte retrospectiva	Sepsis Valor alterado de albúmina al ingreso Valor alterado de bilirrubina al ingreso Ingreso hospitalario durante el año previo	<20.000 plaquetas en pacientes con disfunción múltiple de órganos (2 ó mas sistemas de la economía afectados)	58.9%
<b>19</b>	2010	Vandijck y cols(47)	Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection	Cohorte retrospectiva	Sepsis Infección por gramnegativos Lesión renal aguda	<150.000 (Leve) <100.000(moderada) <50.000(severa) <20.000(muy severa)	57,2%
<b>20</b>	2007	Selleng y cols(48)	Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass	Cohorte retrospectiva	Uso de Heparina en cirugía cardiovascular	< 100.000 plaquetas Disminución registrada en algún nivel a partir del día 5 de la intervención. Día cero: momento de la intervención.	70%
<b>21</b>	2003	Chaker Ben Hamida y cols(49)	Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation	Cohorte retrospectiva	Requerimiento de diálisis Conteo plaquetario preoperatorio	<50.000 plaquetas/mm3 medidos en 3 días seguidos	79,7%
<b>22</b>	1995	Bonfiglio y cols(50)	TROMBOCYTOPENIA IN INTENSIVE CARE PATIENTS: ACOMPREHENSIVE ANALYSIS OF RISK FACTORS IN 314 PATIENTS	Cohorte retrospectiva	Asociación entre sepsis- choque séptico y falla respiratoria. Falla hepática Necesidad de soporte invasivo Uso de vancomicina y Heparina	<200.000 (Leve) <100.000(significativa) <50.000(severa) <20.000(muy severa)	74,4%
<b>23</b>	1993	Bauglmum y cols(51)	Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit	Cohorte retrospectiva	Sepsis Uso de antineoplásicos Nivel de creatinina elevado Nivel de Bilirrubinas elevados	< 100.000 plaquetas	66.1%

**ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES**

<b>24</b>	2014	Williamsom y cols(52)	Drug-Induced Thrombocytopenia in the Critically Ill: A Case-Control Study	Casos y controles	Uso de quinolonas	< 150.000 plaquetas	98,3%
<b>25</b>	1999	François Stephan y cols(53)	Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements	Casos y controles anidados	No determinados Patologías asociadas Sepsis Coagulación intravascular diseminada	< 50.000 plaquetas	87.2%

## 8. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática apuntó al objetivo de integrar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la población críticamente enferma que ingresó a la unidad de cuidado intensivo de acuerdo a lo publicado en la literatura mundial entre 1990 -2019 detectando 3 predictores mayores: el conglomerado infección- sepsis y choque séptico, el conglomerado cirugía mayor y el conglomerado metabólico; se detectaron 2 conglomerados menores correspondientes a la presencia de biomarcadores y escalas de valoración de gravedad; no se detectaron asociaciones entre trombocitopenia y sangrado dentro de las publicaciones analizadas.

A nivel nacional, de acuerdo a lo reportado por Tobón- Castaño y colaboradores se abordó el problema de la trombocitopenia desde el enfoque de las enfermedades tropicales caracterizando el comportamiento de la malaria severa en 111 casos donde se detectaron como complicaciones la disfunción hepática, la trombocitopenia severa y la acidosis, no obstante los autores no abordaron el diagnóstico en la materna crítica(54); enfoque similar al abordado por Martínez-Salazar en colaboración con Tobón- Castaño a través de un estudio descriptivo en el cual caracterizaron el perfil de 862 pacientes con diagnóstico de malaria por P. Vivax detectando trombocitopenia severa en el 11% (N= 96) de los pacientes analizados(55).

Cho Naing y colaboradores a través de una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis publicado en 2018 caracterizaron el desarrollo de trombocitopenia severa en población afectada por malaria no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo para desarrollar trombocitopenia asociada a plasmodium vivax comparada contra plasmodium falciparum, los autores encontraron como determinante para la sospecha de infección por malaria la presencia de trombocitopenia y la presencia de sangrado, no obstante declararon como limitación la medición primaria del dato y un posible sesgo de selección asociado a errores diagnósticos por pseudotrombocitopenia(56), se considera en términos metodológicos una publicación cercana a lo estructurado dentro de la actual revisión sistemática, empero lo publicado por Cho Naing no abordó el componente del paciente crítico.

Phil Hui y colaboradores desarrollaron una revisión sistemática de la literatura evaluando la frecuencia y el significado clínico de la trombocitopenia en el paciente crítico publicada en 2011 mediante la cual integraron 24 publicaciones observacionales descriptivas donde evaluaron las definiciones de trombocitopenia, el comportamiento de la mortalidad y los principales predictores para el desarrollo de trombocitopenia, de los 24 artículos filtrados por Hui y su equipo de trabajo se compartieron 13 estudios con el trabajo desarrollado por el equipo investigador lo cual representa una carga porcentual del 54,16%; dentro de las limitaciones detectadas por los autores la calidad primaria del dato, la presencia de sesgos de selección en la medición de la información y la heterogeneidad de las publicaciones

analizada fueron hallazgos compartidas con el trabajo de grado desarrollado, los desenlaces propuestos “alta severidad de la enfermedad”, “sepsis” y “disfunción multiorgánica” descritos por Phil Hui y colegas fueron concordantes con los desenlaces mayores: conglomerado sepsis y conglomerado metabólico descritos en la tesis propuesta, a juicio del equipo investigador el trabajo desarrollado en 2011 corresponde al artículo más próximo desarrollado en torno a trombocitopenia y atención del paciente crítico(57).

De acuerdo a lo reportado en la literatura mundial posterior a 2010 no se evidenciaron publicaciones similares que abordaran como eje de la investigación el diagnóstico de trombocitopenia en el paciente críticamente enfermo, al respecto, la concordancia entre los resultados de Phil Hui y colaboradores y los resultados planteados por el equipo investigador sugieren la necesidad de nuevos modelos metodológicos e iniciativas que apunten a la depuración entre las relaciones de la trombocitopenia y el paciente crítico(57).

Respecto a la delimitación de los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia el equipo investigador detectó la presencia de sepsis como predictor mayor, sin embargo, la frecuencia y peso estadístico específico de dicho conglomerado puede verse comprometido por los cambios en las definiciones operativas de caso en función del tiempo, al respecto Phil Hui y colaboradores detectaron 8 publicaciones en las cuales detectó asociaciones entre sepsis y trombocitopenia de las cuales el 62,5% (N=5) fueron analizados dentro de la presente investigación(58). Zarychanski y colaboradores abordaron el predictor sepsis a través de la evaluación del uso de heparina realizando una revisión sistemática publicada en 2015, tras analizar 9 ensayos clínicos controlados los autores no encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el uso de Heparina con el desarrollo de trombocitopenia RR: 1.07 (0.48–2.42) ni con el desenlace hemorragia mayor RR: 0.79 (0.53–1.17), datos concordantes con el comportamiento del conglomerado infección- sepsis-choque séptico detectado en la investigación desarrollada (59).

Jin Zhang y su equipo investigador compararon a través de una revisión sistemática publicada en 2020 el uso de trombopoyetina para el manejo del paciente séptico, los autores integraron 10 ensayos clínicos controlados derivando como resultados principales un impacto positivo en la reducción de hemocomponentes trasfundidos, mortalidad a 28 días (RR= 0.66; IC95% 0.46–0.97;P=0.03) y aumento en el conteo total plaquetario con una diferencia de medias de 2.61 IC 95% 1.28– 3.94; P < 0.001; los autores detectaron como punto crítico el desarrollo abierto de los ensayos clínicos, el análisis combinado entre el uso de trombopoyetina, antibióticos e inmunoglobulina no reflejó impacto en la mortalidad a 28 días en los pacientes tratados RR = 0.86; IC95%, 0.54–1.17; P < 0.001 sugiriendo la existencia de variables con efecto de distorsión, a pesar de tratarse de un metaanálisis de ensayos clínicos controlados es probable que la divergencia en las definiciones operativas para trombocitopenia desviará el impacto de los resultados expresados por los investigadores(60).

El comportamiento del predictor mayor Trauma – cirugía mayor asociado a trombocitopenia se centró en pacientes derivados a cirugía cardiovascular al igual que pacientes sometidos a cirugía de trasplante hepático, los predictores secundarios asociados dentro de los resultados fueron el uso de heparina, el tiempo de clampeo y las heridas en ubicaciones anatómicas diferentes a la cabeza al respecto el equipo investigador no detectó revisiones sistemáticas de la literatura que abordará el comportamiento de la trombocitopenia en función del tipo de trauma desarrollado.

Respecto al uso de Heparina y el desarrollo de trombocitopenia Junqueira y colaboradores evaluaron la incidencia de trombocitopenia inducida por Heparina en pacientes derivados a postoperatorio de cirugía mayor a través de la actualización de una revisión sistemática de la literatura publicada por el grupo Cochrane en 2017 los autores detectaron fallos críticos en la definición de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) al igual que estudios con algún nivel de riesgo de sesgos condición que derivó en una evaluación de baja calidad de la evidencia, de acuerdo a los estimados de Junqueira y su equipo de trabajo se observó una reducción en el desarrollo de HIT al utilizar heparina de bajo peso molecular (RR= 0.23, IC 95% 0.07 - 0.73) al igual que la reducción en el riesgo de eventos protrombóticos tales como tromboembolismo pulmonar (RR= 0.22, IC 95% 0.06 - 0.84), Los resultados de Junqueira y colaboradores(61) no encontraron asociaciones fuertes entre sangrado y trombocitopenia inducida por Heparina, datos que fueron concordantes con lo reportado en los resultados integrados para predictores, el comportamiento poco claro de la Heparina y el desenlace trombocitopenia fue a su vez visualizado en los análisis integrativos de los resultados propuestos en el trabajo de grado.

En el componente de cirugía cardiovascular Jiritano y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis evaluando el perfil de trombocitopenia asociado al implante de bioprótesis aórticas, los autores analizaron 15 publicaciones evidenciando una reducción plaquetaria perioperatoria del 35% al 55% en reemplazos valvulares aórticos abiertos comparado contra el 60%-77% en reemplazo valvular aórtico vía catéter, los autores consideraron la probable asociación del balón expandible utilizado en el procedimiento por cateterismo con el desarrollo de trombocitopenia, no obstante los autores consideraron un alto riesgo de sesgo en virtud de la calidad de los datos de los estudios primarios no descartando factores de confusión residuales, en contraste con lo reportado dentro de los resultados del presente trabajo no se detectaron elementos que permitan estructurar comparaciones frente a los hallazgos de Jiritano y colaboradores(62), nuevas investigaciones son requeridas.

Frente al predictor que abarca condiciones metabólicas se evidenciaron como determinantes la necesidad de terapia de reemplazo renal, el sexo femenino y el uso de AINES, al respecto dentro de los análisis multivariados el uso de aines y el sexo femenino no demostraron asociaciones estadísticamente significativas, dentro de las asociaciones menores el 20% de las publicaciones relacionaron el desenlace trombocitopenia con las neoplasias. Mei-Yi Wu (63), Ming Bai (64) y Hiraku Tsujimoto (65) abordaron el desarrollo de trombocitopenia asociado a las medidas



de anticoagulación utilizadas en los circuitos para terapia de reemplazo renal continuo a través de 3 revisiones sistemáticas comparando el uso de citrato contra heparina no fraccionada, las 3 publicaciones evidenciaron una disminución en el desenlace sangrado (RR=0.34; IC95% 0.17-0.65; RR= 0.36, IC 95%0.21–0.60 P < 0.001; RR= 0.58, IC95% 0.13 -2.58 respectivamente) a favor del citrato sin aparentes riesgos para el desarrollo de alcalosis metabólica, no obstante en las tres publicaciones los riesgos de sesgos se encontraron presentes limitando la posibilidad de generalizar los resultados, Mei-Yi Wu y colaboradores evaluaron el desenlace secundario trombocitopenia encontrando un RR = 0.59 [0.22, 1.62] a favor del uso de citrato, no obstante sin significancia estadística. Respecto a los resultados descritos por los autores la asociación entre Heparina y sangrado nuestros resultados fueron insuficientes para estructurar asociaciones causales, al igual que las tres revisiones sistemáticas referenciadas la ausencia de homogeneidad en los desenlaces primarios condicionó fallos en los patrones de integración.

El componente trasplante hepático presentó un comportamiento de conjunción entre los conglomerados cirugía mayor y factores metabólicos, al respecto los factores delimitados para patología hepática no fueron concluyentes encontrando como probables determinantes el conteo preoperatorio de plaquetas en pacientes derivados a trasplante y la necesidad de diálisis hepática. El determinante secundario conteo preoperatorio de plaquetas fue abordado por Estcourt y colaboradores a través de una revisión sistemática de la literatura publicada en septiembre de 2018 mediante la cual evaluaron el impacto de la transfusión profiláctica de plaquetas previo a procedimientos quirúrgicos en pacientes trombocitopénicos, los autores excluyeron casos donde la caída en plaquetas fuera secundaria a sangrado, se filtraron 3 ensayos clínicos controlados para los cuales se determinó alto riesgo de sesgo al igual que factores de confusión residual derivados del tamaño de muestra bajo en 2 de las 3 publicaciones seleccionadas; los autores detectaron un riesgo relativo discreto para el desenlace sangrado mayor RR= 1.60, 95% CI 0.29 -8.92 con una calidad baja de evidencia secundaria a confusores. No se cuenta con resultados suficientes para estructurar comparaciones respecto a lo publicado por Estcourt y colaboradores (65).

Fayez Alshamsi (66) y colaboradores abordaron el segundo determinante para el conglomerado de afectación metabólica evaluando el impacto de la terapia de diálisis hepática en pacientes con falla hepática aguda y falla hepática crónica agudizada para lo cual los autores filtraron 25 publicaciones en las cuales evaluaron como desenlace primario la supervivencia encontrando resultados tendientes a favorecer las terapias de reemplazo hepático como reductoras de la mortalidad con un RR = 0.84; IC 95% 0.74, 0.96, con una calidad de la evidencia moderada, frente a los desenlaces secundarios sangrado (RR=1.21; IC95% 0.88, 1.66, calidad de la evidencia moderada) y trombocitopenia (RR=1.62; IC95% 1.0, 2.64, P=0.05, I<sup>2</sup>=62%, calidad de la evidencia muy baja) se determinó un comportamiento de riesgo asociado al uso de terapias extracorpóreas; los autores consideraron en la totalidad de los estudios presencia de sesgos al igual que variabilidad de importancia en el seguimiento de los pacientes, condiciones que no permiten la

generalización de los datos; debido a la insuficiencia de datos analizados dentro de nuestros resultados el componente de trombocitopenia en el paciente con fallo hepático permanece susceptible para futuras investigaciones.

La integración de las medidas de asociación para el diagnóstico de trombocitopenia en el paciente crítico fue el segundo objetivo específico propuesto para el desarrollo del presente trabajo sin embargo el perfil de heterogeneidad en las publicaciones analizadas no permitió la consolidación de medidas de asociación específicas a favor del diagnóstico de trombocitopenia en población crítica. El equipo investigador consideró para la estructuración de Predictores la agrupación de términos en virtud de la frecuencia de aparición en los artículos revisados condición que permitió estructurar asociaciones cualitativas iniciales, no obstante acarreó a su vez limitaciones conceptuales de importancia al desplazar otros predictores hacia un segundo plano en función de la frecuencia de aparición, la preponderancia de los casos de sepsis pudo limitar la visibilidad de otros factores con impacto dentro de la trama causal para el desenlace trombocitopenia en el paciente críticamente enfermo.

Con la finalidad de ponderar en términos estadísticos las asociaciones encontradas en los determinantes mayores se realizaron análisis estadísticos integrativos en los cuales se evidenciaron limitantes metodológicas importantes derivadas de la heterogeneidad en la medición de los desenlaces contando con mediciones cualitativas dicotómicas, valoraciones con desenlaces categóricos y valoraciones cuantitativas continuas, pese a la realización de un segundo filtrado excluyendo publicaciones con riesgo alto riesgo de sesgo en alguno de los ítems de valoración de sesgos por la escala Cochrane, la exclusión de estudios con factores de confusión críticos detectados por los investigadores y la exclusión de los desenlaces caracterizados a través de variables cualitativas no se lograron excluir factores críticos derivados en la heterogeneidad de los artículos analizados tales como la ausencia de medidas de tendencia central y de dispersión lo cual implicó un fallo crítico al momento de la estructuración de los análisis por diagrama de árbol, se considero en consenso el ajuste de datos insertando como constante el valor de desviación estándar tanto para el grupo de intervención como control, dicho ajuste permitió la visualización del comportamiento de las publicaciones analizadas bajo el supuesto de homogeneidad en las mediciones, no obstante invalida los diagramas de árbol como fuente para la toma de decisiones críticas, a pesar del ajuste por la constante desviación estándar la heterogeneidad de las publicaciones fue un factor persistente evidenciado en el patrón de comportamiento de la gráfica de exclusión de publicaciones. El equipo investigador realizó análisis multivariado ajustando los casos por las covariables edad, sexo y consistencia interna no encontrando diferencias estadísticamente significativas condición que sugiere fuertemente el comportamiento de confusores residuales distorsionando los resultados encontrados dentro del metaanálisis.

La evaluación de la calidad metodológica de las publicaciones seleccionadas evidenció fallos críticos en los procesos de selección de los desenlaces y la caracterización de los predictores primarios; dentro de los criterios de inclusión se

consideró la selección de estudios observacionales analíticos no obstante el 100% (N=61) de las publicaciones preseleccionadas correspondientes a estudios de cohorte no contaron con grupo control generando un sesgo de selección no evitable dentro del desarrollo de los análisis, el equipo investigador consideró el comportamiento de las publicaciones respecto a los años como una covariable de ajuste dentro de los análisis de consistencia interna, sin embargo no encontramos un comportamiento sugerente de fallos en la consistencia interna asociado al año de publicación, empero dicho hallazgo no fue cuantificado requiriendo futuros análisis metodológicos; los hallazgos detectados por el equipo investigador fueron concordantes con las limitaciones presentadas por Phil Hui y colaboradores(57).

El presente trabajo de grado contó con fortalezas dentro de su desarrollo tales como la toma de decisiones por consenso dentro del equipo investigador lo cual favoreció el proceso de selección de las publicaciones analizadas; la medición de la consistencia interna discriminada entre calidad metodológica, sesgos y factores de confusión de forma individual permitió discriminar diferentes puntos en cada artículo analizado, de igual forma la inclusión de dos escalas independientes (STROBE y Newcastle- Ottawa) apuntaron a la evaluación ponderada de las publicaciones seleccionadas. La evaluación de sesgos a través de la escala propuesta por la estrategia Cochrane representó un factor crítico dentro de la valoración de la consistencia interna el cual pudo haber desviado los resultados de aplicarse todas las preguntas planteadas por la herramienta condición que fue compensada con la anulación, de las preguntas encaminadas a evaluar la aleatorización y cegamiento en las intervenciones, finalmente el desarrollo del trabajo de grado de conformidad a lo propuesto por la estrategia PRISMA se consideró una fortaleza al garantizar la reproducibilidad de las intervenciones por parte de otros equipos de investigación, a juicio del equipo investigador se consideró un puntaje del trabajo del 88,9% por la escala de valoración PRISMA(anexo 11.3).

Pese a las fortalezas detectadas el presente estudio cuenta con limitaciones que no pudieron ser eliminadas , por tratarse de una investigación de fuentes secundarias la calidad primaria del dato no pudo ser verificada directamente implicando la existencia de sesgos de selección en las publicaciones procesadas, dicho patrón fue de mayor acentuación en los estudios de cohorte retrospectiva seleccionados para el análisis; la necesidad de incluir publicaciones observacionales sin grupo control generó un factor de solapamiento entre el comportamiento de la distribución del desenlace trombocitopenia respecto a su comparador, dicho fallo supone un factor de confusión crítico al momento de generalizar los resultados encontrados dentro de la publicación, al respecto el equipo investigador optó por valoraciones redundantes para la selección de la integración cualitativa y cuantitativa no obstante dicho solapamiento no pudo ser excluido, existe un sesgo de cortesía en la selección de las publicaciones secundario al idioma destinado para el filtro eliminando artículos en idiomas diferentes al español o el inglés (francés y alemán) condición que no pudo ser ponderada, el uso de escalas de valoración para ponderar la calidad metodológica de los artículos analizados tuvo limitaciones conceptuales importantes, respecto a la escala STROBE el uso en estudios de cohortes y casos y controles puede generar puntuaciones más bajas en virtud de

preguntas que fueron diseñadas para estudios de casos y controles, de igual forma el uso de la escala Newcastle Ottawa fue diseñada para estudios de cohortes analíticos condicionando puntajes menores en las cohortes analizadas, se ponderaron dichos fallos al promediar ambas escalas no obstante no pueden excluirse factores residuales en la valoración de la consistencia interna.

El uso de la escala para evaluación de sesgos propuesta por la estrategia Cochrane supuso un reto al excluir las primeras 5 preguntas frente al cegamiento y aleatorización de los datos, el uso de una escala destinada para evaluación de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar sesgos en estudios observacionales supone un error sistemático que se clasifica como sesgo, a juicio del equipo investigador no existe otra escala sistematizada y validada para la evaluación de sesgos disponible en el momento.

El proceso de selección y sobreselección de las publicaciones para el proceso de integración cuantitativa entrañó el riesgo de sesgos por sobreclasificación y pérdida de significancia estadística, dicha consideración fue ponderada con el riesgo de factores confusores mayores en los artículos candidatos a integración considerando la opción de un segundo filtro como aquella que generaría el menor impacto en términos de validez de los resultados, finalmente se consideró una limitante mayor el desarrollo de métodos estadísticos con publicaciones de base heterogéneas consideración que obliga a proscribir los resultados del análisis para la toma de decisiones clínicas ponderando su impacto solamente como mediciones descriptivas no exentas de sesgos.

Finalmente, con base en el análisis de los resultados se consideran como puntos críticos la heterogeneidad de las publicaciones analizadas, datos concordante con Phil Hui y colaboradores al igual que con los referentes analizados para cada desenlace por separado, la insuficiencia en los ajustes realizados por el equipo investigador para las covariables edad, sexo y consistencia interna, la delimitación por agrupación de desenlaces y la jerarquización de las variables asociadas evidencia la necesidad de análisis estadísticos orientados para el abordaje de problemas multicausales asociados a tramas causales con múltiples entradas y desenlaces, el equipo investigador sospecha la insuficiencia conceptual y metodológica de los métodos clásicos basados en estimaciones causa- efecto uni o bidireccionales para la determinación exacta de los predictores diagnósticos de trombocitopenia en el paciente crítico, nuevos modelos metodológicos con abordajes multicausales son requeridos. Tras contrastar los resultados encontrados en la investigación con los referentes nacionales e internacionales se concluye que la integración de los predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la UCI es similar a lo reportado en los datos de la literatura mundial soportando la hipótesis alterna planteada en los objetivos.

## 9. CONCLUSIONES

El objetivo general de la presente investigación apuntó a integrar los principales predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la población críticamente enferma que ingresa a la unidad de cuidado intensivo de acuerdo a lo publicado en la literatura mundial entre 1990 -2019, al respecto se encontraron como predictores mayores el consolidado entre sepsis e infección, el desarrollo de cirugía mayor – trauma y las asociaciones metabólicas entre enfermedad renal , hepática y neoplasias, no obstante no se encontraron asociaciones estadísticas significativas entre los predictores delimitados y la trombocitopenia en el paciente crítico, debido a los confusores residuales se considera que la integración de los predictores diagnósticos para el desarrollo de trombocitopenia en la UCI es similar a lo reportado en los datos de la literatura mundial requiriendo nuevas publicaciones con diseños metodológicos diferentes a los modelos clásicos que permitan la evaluación de desenlaces como la trombocitopenia a la luz de tramas causales multifactoriales.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaari A, Medhioub F, Samet M, Chtara K, Allala R, Dammak H, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients: A review of the literature. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2011;1(4):199-202.
2. Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood*. 2016;128(26):3032-42.
3. Thiele T, Selleng K, Selleng S, Greinacher A, Bakchoul T. Thrombocytopenia in the intensive care unit-diagnostic approach and management. *Seminars in hematology*. 2013;50(3):239-50.
4. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *British journal of haematology*. 2017;177(1):27-38.
5. Marco-Schulke CM, Sánchez-Casado M, Hortigüela-Martín VA, Quintana-Díaz M, Rodríguez-Villar S, Pérez-Pedrero MJ, et al. Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción multiorgánica. *Medicina intensiva*. 2012;36:185-92.
6. Antier N, Quenot J-P, Doise J-M, Noel R, Demaistre E, Devilliers H. Mechanisms and etiologies of thrombocytopenia in the intensive care unit: impact of extensive investigations. *Annals of intensive care*. 2014;4(1):24.
7. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest*. 2011;139(2):271-8.
8. Wang HL, Aguilera C, Knopf KB, Chen T-MB, Maslove DM, Kushner WG. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit. *Journal of intensive care medicine*. 2012;28(5):268-80.
10. R.H. Aster, B.R. Curtis, J.G. McFarland, D.W. Bougie, Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management, *J. Thromb. Haemostasis* 7 (2009) 911–918.
11. I. Michelmann, D. Bockmann, W. Nurnberger, S. Eckhof-Donovan, S. Burdach, U. Gobel, Thrombocytopenia and complement activation under recombinant TNF alpha/IFN gamma therapy in man, *Ann. Hematol.* 74 (1997) 179–184.
12. Greenberg EM. Thrombocytopenia a destruction of platelets. *J Infus Nurs*. 2017;40(1):41–50.
13. Wazny L , Ariano R . Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient . *Pharmacotherapy* . 2000; 20: 292-307.
14. Larkin CM, Santos-Martinez M-J, Ryan T, Radomski MW. Sepsis-associated thrombocytopenia. *Thromb Res* [Internet]. 2016;141:11–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.022>
15. Moreau D, Timsit J-F, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, de Lassence A, Zahar J-R, et al. Platelet Count Decline:an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest* [Internet]. 2007 Jun [cited 2019 Feb 15];131(6):1735–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17475637>
16. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation* [Internet]. 2004;110(18):809–17. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000147537.72829.1B>
17. Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *Surv Anesthesiol*. 2014;58(6):274–5.

18. Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit : the past , present , and future. :660–6.
19. Zeidler K, Arn K, Senn O, Schanz U, Stussi G. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion*. 2011;51(11):2269-2276.
20. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest*. 2011;139(2):271-278.
21. Colombia SG de SS en S. Guía de práctica clínica basada en la evidencia Para el uso de componentes sanguíneos. 2016; Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Otros\\_conv/GPC\\_para\\_uso\\_componentes\\_sanguineos/GPC\\_uso\\_Componentes\\_sanguineos.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_para_uso_componentes_sanguineos/GPC_uso_Componentes_sanguineos.pdf)
22. Blumberg N, Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit : the past , present , and future. :660–6.
23. Abrams D, Baldwin MR, Champion M, et al. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):844-852.
24. <https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&sid=85b6b5848c938713561c271edb2516cb&sot=b&sdt=cl&cluster=scopusbyr%2c%222017%22%2ct&sl=56&s=TITLE-ABS-KEY%28Thrombocytopenia+AND+intensive+care+unit+%29&origin=resultsAnalyzer&zone=year&editSaveSearch=&txGid=c61c9b10c75018d76319b92f920413da>
25. <https://www-scopus-com.ezproxy.utp.edu.co/term/analyzer.uri?sid=3413fdf5740d4b1eeb6866a992f480ef&origin=resultslist&src=s&s=TITLE-ABS-KEY%28thrombocytopenia+AND+Intensive+care+unit%29&sort=plf-f&sdt=b&sot=b&sl=55&count=2442&analyzeResults=Analyze+results&txGid=5ff92683e2b84ffb13e89c3c2bea1dfc>
26. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe Thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2019 Feb 23];124(6):e1095–100. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-0582>
27. Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2019 Feb 23];177(1):27–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14482>
28. Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Apr 7 [cited 2019 Feb 23];364(14):1305–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1014475>
29. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in critically ill patients: Clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(12):861–4.
30. Hamid M, Akhtar MI, Naqvi HI, Ahsan K. Incidence and pattern of thrombocytopenia in cardiac surgery patients. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(7):1019–23.

31. Thiolliere F, Serre-Sapin AF, Reignier J, Bénédict M, Constantin JM, Lebert C, et al. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: Results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1460–8.
32. Shalansky SJ, Verma AK, Levine M, Spinelli JJ, Dodek PM. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: A prospective analysis. *Pharmacotherapy.* 2002;22(7):803–13.
33. Lim SY, Jeon EJ, Kim HJ, Jeon K, Um SW, Koh WJ, et al. The incidence, causes, and prognostic significance of new-onset thrombocytopenia in intensive care units: A prospective cohort study in a Korean hospital. *J Korean Med Sci.* 2012;27(11):1418–23.
34. Sharma B, Sharma M, Majumder M, Steier W, Sangal A, Kalawar M. 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.
35. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care [Internet].* 2005 Dec [cited 2019 Feb 15];20(4):348–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310606>
36. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med [Internet].* 2002 Aug [cited 2019 Feb 15];30(8):1765–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163790>
37. Steven Vanderschueren, MD, PhD; Annick De Weerd, MD; Manu Malbrain, MD; Dominique Vankersschaever, MD; Eric Frans, MD, PhD; Alexander Wilmer, MD, PhD; Herman Bobbaers, MD P, Objective: Thrombocytopenia and prognosis in intensive care Steven. *Crit care.* 2000;28(6):1871–6.
38. Stephan F, Hollande J, Richard O, Clieffi AU, Maicr-Redclspcrgcr M, Flahault A. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest.* 1999;115(5):1363–70.
39. Hanes SD, Quarks DA, Boucher BA. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann Pharmacother.* 1997;31(3):285–9.
40. Menard CE, Kumar A, Houston DS, Turgeon AF, Rimmer E, Houston BL, et al. Evolution and Impact of Thrombocytopenia in Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2019;47(4):558–65.
41. Kim HS, Lee E, Cho YJ, Lee YJ, Rhie SJ. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(1):84–90.



42. Ferreira JA, Johnson DW. The incidence of thrombocytopenia associated with continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Ren Fail* [Internet]. 2015;37(7):1232–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2015.1057799>
43. Wu Q, Ren J, Wang G, Li G, Anjum N, Hu D, et al. Effect of Persistent Thrombocytopenia on Mortality in Surgical Critical Care Patients: A Retrospective Study. *Clin Appl Thromb*. 2017;23(1):84–90.
44. Venkata C, Kashyap R, Christopher Farmer J, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: Incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care*. 2013;1(1):1–10.
45. Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, Nault V, Pilon D. Thrombocytopenia in the critically ill: Prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Can J Anesth*. 2013;60(7):641–51.
46. Marco-Schulke CM, Sánchez-Casado M, Hortigüela-Martín VA, Quintana-Díaz M, Rodríguez-Villar S, Pérez-Pedrero MJ, et al. Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción multiorgánica. *Med Intensiva* [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Feb 23];36(3):185–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569111002968>
47. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Hear Lung J Acute Crit Care* [Internet]. 2010;39(1):21–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.07.005>
48. Selleng S, Selleng K, Wollert HG, Muellejans B, Lietz T, Warkentin TE, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2008;6(3):428–35.
49. Ben Hamida C, Lauzet JY, Rézaiguia-Delclaux S, Duvoux C, Cherqui D, Duvaldestin P, et al. Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation. *Intensive Care Med*. 2003;29(5):756–62.
50. Bonfiglio MF, Traeger SM, Kier KL, Martin BR, Hulisz DT, Verbeck SR. Thrombocytopenia in intensive care patients: A comprehensive analysis of risk factors in 314 patients. *Ann Pharmacother*. 1995;29(9):835–42.
51. Baughman RR, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit. *Chest* [Internet]. 1993 Oct 1 [cited 2019 Feb 12];104(4):1243–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216373214>
52. Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, Pilon D. Drug-Induced Thrombocytopenia in the Critically Ill: A Case-Control Study. *Ann Pharmacother*. 2014;48(6):697–704.

53. Stephan F, De Montblanc J, Cheffi A, Bonnet F. Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: A case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care*. 1999;3(6):151–8.
54. Tobón-Castaño A, Betancur JE, Malaria G. Severe malaria in pregnant women hospitalized between 2010-2014 in the Department of Antioquia (Colombia). *Biomedica* [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 11];39(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529822/>
55. Martínez-Salazar EL, Tobón-Castaño A. Platelet profile is associated with clinical complications in patients with vivax and falciparum malaria in Colombia. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 11];47(3):341–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075486/>
56. Naing C, Whittaker MA. Severe thrombocytopaenia in patients with vivax malaria compared to falciparum malaria: A systematic review and meta-analysis. Vol. 7, *Infectious Diseases of Poverty*. BioMed Central Ltd.; 2018.
57. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: A systematic review. *Chest* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2020 Oct 11];139(2):271–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21071526/>
58. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, Kumar A, Houston DS, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: A systematic review and metaanalysis [Internet]. Vol. 43, *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 [cited 2020 Oct 11]. p. 511–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25493972/>
59. Zhang J, Lu Z, Xiao W, Hua T, Zheng Y, Yang M. Efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin on sepsis patients with thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714186/>
60. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients [Internet]. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431186/>
61. Jiritano F, Santarpino G, Serraino GF, Ten Cate H, Matteucci M, Fina D, et al. Peri-procedural thrombocytopenia after aortic bioprosthesis implant: A systematic review and meta-analysis comparison among conventional, stentless, rapid-deployment, and transcatheter valves. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Oct 11];296:43–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31351790/>

62. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Oct 11];59(6):810–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226564/>
63. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs [Internet]. Vol. 41, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2015 [cited 2020 Oct 11]. p. 2098–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26482411/>
64. Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, Fujii T, Takahashi S, Akazawa M, et al. Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy [Internet]. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164041/>
65. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Birchall J. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221749/>
66. Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, Dionne J, Albrahim T, Albudoor B, et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [Internet]. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31588983/>

## 11. ANEXOS

### 11.2 Instrumento de análisis publicaciones seleccionadas

Título:
Autor:
Año:
Número: 0

#### 1. ANALISIS POR ESTRATEGIA STROBE

Sección/tema	Ítem N	Ítem de la lista de comprobación	Selección del ítem (si → 1/ no → 0)	Informado en página
Título y resumen	1.a	Indica el tipo de estudio en el título o en el resumen		
	1.b	El resumen provee información balanceada sobre lo que se realizó y lo que fue encontrado		
Introducción	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica		
	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada		
<b>MÉTODOS</b>				
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio		
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos		
Participantes	6.a	<b>Estudios de cohortes:</b> proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento <b>Estudios de casos y controles:</b> proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles <b>Estudios transversales:</b> proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes		
	6.b	<b>Estudios de cohortes:</b> en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición		

		<b>Estudios de casos y controles:</b> en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso		
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos		
Fuentes de datos/medidas	8	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida		
Sesgos *	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo		
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral		
Variables Cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué		
Métodos Estadísticos	12.a	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión		
	12.b	Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones		
	12.c	Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)		
	12.d	<b>Estudio de cohortes:</b> si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento <b>Estudios de casos y controles:</b> si procede, explique cómo se aparearon casos y controles <b>Estudios transversales:</b> si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo		
	12.e	Describa los análisis de sensibilidad		
<b>RESULTADOS</b>				
Participantes	13.a	Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados		
	13.b	Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase		
	13.c	Considere el uso de un diagrama de flujo		
Datos Descriptivos	14.a	Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión		
	14.b	Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés		
	14.c	Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)		
Datos de las variables de Resultado	15	<b>Estudios de cohortes:</b> describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo <b>Estudios de casos y controles:</b> describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición <b>Estudios transversales:</b> describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen		
Resultados principales	16.a	Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos		
	16.b	Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos		
	16.c	Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante		
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)		
<b>DISCUSIÓN</b>				
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio		

Limitaciones	<b>19</b>	<i>Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo</i>		
Interpretación	<b>20</b>	<i>Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes</i>		
Generabilidad	<b>21</b>	<i>Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)</i>		
Otra información Financiación	<b>22</b>	<i>Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo</i>		

## 2. ESCALA DE VALORACIÓN ECALA NOS (NEWCASTLE OTAWA)

**ESCALA DE VALORACIÓN DE LA CALIDAD NEWCASTLE - OTTAWA PARA ESTUDIOS DE COHORTE**

SECCIÓN	PREGUNTA	OPCIONES	PUNTOS	PÁGINA
<b>SELECCIÓN</b>	1) Representatividad de la cohorte Expuesta	a) verdaderamente representativa de la media en la comunidad		
		b) Parcialmente representativo de la media en la comunidad		
		c) grupo de usuarios seleccionado, por ejemplo, enfermeras, voluntarios		
		d) no hay una descripción de la selección de la cohorte		
	2) Selección de la cohorte No expuesta	a) extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta		
		b) Extraída de una fuente diferente		
		c) No hay descripción de la selección en la cohorte no expuesta		
	3) Determinación de la Exposición	a) registro seguro ( <i>por ejemplo, registros quirúrgicos</i> )		
		b) entrevista estructurada		
		c) Autoinforme escrito		
		d) sin Descripción		
	4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al principio del estudio	a) SI		
b) NO				
<b>COMPARABILIDAD</b>	5) comparabilidad de las cohortes sobre la base del diseño o análisis	a) el estudio tiene de controles a _____ ( <i>seleccione el factor más importante</i> )		
		b) controles de estudio para cualquier factor adicional ( <i>Estos criterios podrían ser modificados para indicar específica de control para un segundo factor importante.</i> )		
<b>DESENLACE</b>	6) Evaluación de los resultados	a) evaluación ciega independiente		
		b) vinculación de registros		
		c) Autoreporte		
		d) Sin Descrip		
	7) El seguimiento fue tiempo suficiente para resultados que se produzcan	a) Sí ( <i>seleccione un periodo de seguimiento adecuado para el resultado de interés</i> )		
		b) NO		
8) Adecuación de seguimiento de cohortes	a) seguimiento completo - todos los sujetos representaban			
	b) los sujetos que se perdieron durante el seguimiento tienen un riesgo poco probable de introducir un sesgo - pequeño número perdido -> ____% ( <i>seleccionar una adecuada%</i> ) de seguimiento, o la descripción proporcionada de los que perdió)			
	c) seguimiento tasa < ____% ( <i>seleccionar una adecuada%</i> ) y no hay una descripción de los perdidos			
	d) ninguna declaración			
<b>TOTAL DISCRIMINADO</b>		<b>TOTAL GLOBAL</b>		

**Nota:** Un estudio puede otorgar un máximo de una estrella correspondiente a cada pregunta dentro de la selección y en las categorías de resultados. Un máximo de dos estrellas se puede dar en la categoría de comparabilidad

**ESCALA DE VALORACIÓN DE LA CALIDAD NEWCASTLE - OTTAWA PARA ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES**

SECCIÓN	PREGUNTA	OPCIONES	PUNTOS	PÁGINA
<b>SELECCIÓN</b>	1) Es la definición de casos adecuada?	a) si, con validación independiente		
		b) si, por vinculación de registros o por autoinformes		
		c) no descrito		
	2) representatividad de los casos	a) serie consecutiva o claramente representativa de casos		
		b) posibilidad de sesgos de selección o no declarado		
	3) Selección de Controles	a) Controles en la comunidad		
		b) Controles hospitalarios		
		c) Sin Descripción		
4) Definición de Controles	a) No historia de la enfermedad (desenlace)			
	b) No descripción de la fuente			
<b>COMPARABILIDAD</b>	5) comparabilidad de los casos y controles sobre la base del diseño o análisis	a) el estudio tiene de controles a _____ ( <i>seleccione el factor más importante</i> )		
		b) controles de estudio para cualquier factor adicional ( <i>Estos criterios podrían ser modificados para indicar específica de control para un segundo factor importante.</i> )		
<b>DESENLACE</b>	6) Determinación de la Exposición	a) registros seguros ( <i>informes quirúrgicos</i> )		
		b) entrevista estructurada, donde el estado de casos y controles permanece cegado		
		c) entrevista estructurada, donde el estado de casos y controles no está cegado		
		d) autoinforme escrito o registro médico sólo		
		e) no reportado		
7) Mismo método de determinación de casos y controles	a) Sí			
	b) NO			
8) tasa de no respuesta	a) La misma tasa para ambos grupos			
	b) Descripción de los no encuestados			
	c) Evaluación diferente sin ninguna designación			
<b>TOTAL DISCRIMINADO</b>		<b>TOTAL GLOBAL</b>		

**Nota:** Un estudio puede otorgar un máximo de una estrella correspondiente a cada pregunta dentro de la selección y en las categorías de resultados. Un máximo de dos estrellas se puede dar en la categoría de comparabilidad



### 3. ANALISIS DE SESGOS

<b>EVALUACIÓN SESGOS INDIVIDUAL</b>				
<b>ITEM</b>	<b>VALORACIÓN</b>			<b>REFERENCIA</b>
	<b>BAJO RIESGO (0)</b>	<b>RIESGO POCO CLARO(1)</b>	<b>ALTO RIESGO(2)</b>	
<b><i>SESGO DE SELECCIÓN</i></b>				
Generación de la secuencia				
Ocultamiento de la asignación				
<b><i>SESGO DE REALIZACIÓN</i></b>				
Cegamiento de los participantes y del personal				
<b><i>SESGO DE DETECCIÓN</i></b>				
Cegamiento de los evaluadores del resultado				
<b><i>SESGO DE DESGASTE</i></b>				
Datos de resultados Incompletos				
<b><i>SESGO DE NOTIFICACIÓN</i></b>				
Notificación selectiva de los resultados				
<b><i>OTROS SESGOS</i></b>				
Otras fuentes de sesgo				

#### 4. Instrumento de análisis estudios individuales

<b>INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS</b>	
Nombre del Estudio	
Autor principal	
Autores secundarios	
Nombre de la revista donde se publicó	
Volumen y número	
Tipo de estudio	
Intervención	
Número de pacientes intervención	
Numero de pacientes control	
Resultado principal	
Resultados secundarios	
Intervención que favorece	
Sesgos detectados	
Notas adicionales	