



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Medicina

Hospital General de Zona Norte de Puebla

Nombre de la Tesis:

“VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR BIOQUÍMICO DIFERENCIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES SÉPTICOS DE LA UCI”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en
MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dr. Carlos Enrique López Rodríguez
No. CVU 1276528

Asesor experto:

Dra. Laura Leticia Soriano Orozco

Asesor metodológico:

Quim. Moncerrat Fernández Candelario

Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla
Septiembre de 2022



DEDICATORIA

A mi madre, por ser el corazón que me impulsa con cada palabra, abrazo y esfuerzo, a ser la persona en que he llegado a convertirme y por mostrarme que la bondad, es una cualidad que deberíamos tener en este camino llamado vida.

ABREVIATURAS

- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- VPM: Volumen plaquetario medio.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos.
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- ADP: Adenosín difosfato.
- ON: Óxido nítrico.
- PGI₂: Prostaciclina.
- PKG: Proteína cinasa G.
- PKA: Proteína cinasa A.
- GCs: guanilato ciclasa soluble.
- GMPc: guanosín monofosfato cíclico.
- vWF: factor de von Willebrand.
- GPIbIXV: glicoproteína IbIXV.
- PAF: factor activador de plaquetas.
- NETs: trampas extracelulares de neutrófilos.
- ARN: ácido ribonucleico.
- SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- (NF-κB): Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
- T3SS: sistema de secreción tipo III.
- TREM-1: activador de la expresión celular mieloide tipo 1

ÍNDICE	
ABREVIATURAS	2
RESUMEN	6
ABSTRACT	8
ANTECEDENTES	10
ANTECEDENTES GENERALES	10
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	16
JUSTIFICACIÓN	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
OBJETIVOS.....	23
OBJETIVO GENERAL.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
OBJETIVOS SECUNDARIOS	23
HIPÓTESIS	24
HIPÓTESIS DE TRABAJO:.....	24
HIPÓTESIS NULA:.....	24
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
FECHA DE INICIO Y CONCLUSIÓN	25
ÁMBITO.....	25
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	25
POBLACIÓN/UNIVERSO DE TRABAJO	25
Grupo caso	25
Grupo control	25
CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
Criterios de inclusión.....	26
Criterios de exclusión.....	26
Criterios de eliminación	26
VARIABLES	27
Variables dependientes.....	27
Variables independientes	27
TAMAÑO DE LA MUESTRA	27
MUESTREO	27
DEFINICIONES OPERATIVAS	28

MANEJO ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN.....	30
MÉTODO	30
Fase 1. Reclutamiento.....	30
Fase 2. Obtención de los datos	30
RECURSOS.....	32
Recursos humanos	32
Recursos físicos	33
Recursos materiales y financieros	33
PATROCINIOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS.....	33
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES.....	45
RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	54
ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	54

“VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR BIOQUÍMICO DIFERENCIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES SÉPTICOS DE LA UCI”

“MEAN PLATELET VOLUME AS A DIFFERENTIAL BIOCHEMICAL MARKER IN THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL INFECTION IN SEPTIC PATIENTS IN THE ICU”

López-Rodríguez CE¹, Soriano-Orozco LL², Fernández-Candelario M³

1. Médico Residente de la especialidad en Medicina Interna
Hospital General de Zona Norte de Puebla, Puebla, Servicio de Medicina Interna
carlos.loprod@outlook.com

2. Especialista en Medicina Interna
Hospital General de Zona Norte de Puebla, Puebla. Adscrita al servicio de Medicina Interna

3. Químico analista
Hospital General de Zona Norte de Puebla, Puebla. Adscrita al servicio de Laboratorio clínico
moncehgzn@gmail.com

RESUMEN

“VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR BIOQUÍMICO DIFERENCIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES SÉPTICOS DE LA UCI”

Introducción: La sepsis representa el principal motivo de ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), con una alta mortalidad pese al tratamiento adecuado y oportuno. Diversos marcadores se han propuesto para el diagnóstico y evaluación pronóstica de la enfermedad. El Volumen Plaquetario Medio (VPM) se ve incrementado en estados inflamatorios, entre ellos, la sepsis. Los cambios en el VPM, de acuerdo con diversos estudios, están relacionados con diversos procesos infecciosos y se ha empleado como marcador para orientar la posible etiología de la sepsis (gérmenes Gram positivos o Gram negativos).

Objetivo: Correlacionar el VPM como marcador bioquímico en el diagnóstico etiológico diferencial de infección bacteriana (Gram positivos y Gram negativos) en pacientes adultos sépticos ingresados a la UCI.

Material y Métodos: Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, analítico, de casos y controles en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Zona Norte de Puebla perteneciente a la Secretaría de Salud de Puebla, durante el período comprendido entre junio y diciembre de 2020. Se midió el VPM en los pacientes que cursan su estancia en el servicio con una muestra de 72 pacientes de los cuales 36 casos y 36 controles; se evaluaron todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión dentro de las 24 hrs y se separaron en dos grupos, aquellos pacientes que cumplen los criterios de sepsis (caso) y los que no lo cuentan (control) con toma de biometría hemática y VPM a las 24, 48, 72, 96 y 120 hrs de estancia, así como cultivos para documentar la presencia de infección bacteriana y se agruparon los agentes etiológicos en Gram positivos y Gram negativos.

Resultados: Se encontró que el volumen plaquetario medio persistió con elevación en el grupo caso durante los 5 días de evaluación, siendo más notable en el día 1 ($p < 0.0001$). Mediante realización de curvas ROC e índice de Youden, se determinó que un $VPM > 10.8$ fL tiene una sensibilidad de 100% (IC 95% 90.36 - 100%) y una especificidad

de 97.3% (IC 95% 86.18 - 99.86%) con $p < 0.001$ para predecir sepsis dentro de las primeras 24 hrs de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. En el grupo de casos, las curvas ROC y el índice de Youden encontraron que un valor de >10.63 fL tiene una sensibilidad de 91.25% y una especificidad de 94.57% para predecir infección por Gram positivos y un valor de >11.05 tiene una sensibilidad de 97% y especificidad de 97.84% para predecir infección por Gram negativos, siendo en ambos grupos más notable en el día 1 ($p < 0.001$).

Conclusiones: El estudio demostró que el uso del VPM tiene una adecuada sensibilidad y especificidad para la identificación del proceso séptico y durante 5 días posteriores al inicio de éste, siendo mas útil en el primer día desde que se cumplen los criterios diagnósticos de la sepsis, además de poder predecir el tipo de agente bacteriano responsable del proceso infeccioso. Su uso en las Unidades de Cuidados Intensivos es rentable y combinable con otros parámetros bioquímicos (como procalcitonina) para identificar, de forma más certera, el inicio del proceso séptico. Además, que el diagnóstico mas temprano, y por ende, el tratamiento, disminuiría la estancia intrahospitalaria en las unidades de cuidado intensivo, lo que impactaría de forma positiva en el coste económico que genera la estancia de un paciente séptico en dichas unidades.

Palabras clave: Sepsis, volumen plaquetario medio, Gram positivos, Gram negativos

ABSTRACT

“MEAN PLATELET VOLUME AS A DIFFERENTIAL BIOCHEMICAL MARKER IN THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL INFECTION IN SEPTIC PATIENTS IN THE ICU”

Introduction: Sepsis represents the main reason for admission to Intensive Care Units with high mortality despite adequate and timely treatment. Various markers have been proposed for the diagnosis and prognostic evaluation of the disease. The Mean Platelet Volume (MPV) is increased in inflammatory states, including sepsis. Changes in MPV, according to various studies, are related to various infectious processes and have been used as a marker to guide the possible aetiology of sepsis (Gram-positive or Gram-negative germs).

Objective: To correlate MPV as a biochemical marker in the differential etiological diagnosis of bacterial infection (Gram positive and Gram negative) in septic adult patients admitted to the ICU.

Material and Methods: This is a prospective, longitudinal, analytical, a study of cases and controls in the Intensive Care Unit of the General Hospital de Zona Norte de Puebla, Puebla belonging to the Secretary of Health of Puebla, during the period between June and December 2020. MPV was measured in patients undergoing their stay in the service with a sample of 72 patients, of which 36 cases and 36 controls; All patients who met the inclusion criteria were evaluated within 24 hours and were separated into two groups, those patients who met the criteria for sepsis (case) and those who did not (control) with blood counts and MPV at 24, 48, 72, 96 and 120 hours of stay, as well as cultures to document the presence of bacterial infection and the etiological agents were grouped into Gram positive and Gram negative.

Results: It was found that the mean platelet volume persisted with elevation in the case group during the 5 days of evaluation, being more notable on day 1 ($p < 0.0001$). Using ROC curves and Youden's index, it was determined that a $MPV > 10.8 fL$ has a sensitivity of 100% (95% CI 90.36 - 100%) and a specificity of 97.3% (95% CI 86.18 - 99.86%) with $p < 0.001$ to predict sepsis within the first 24 hours of admission to the Intensive Care Unit. In the case group, the ROC curves and the Youden index found that

a value of >10.63 fL has a sensitivity of 91.25% and a specificity of 94.57% to predict Gram-positive infection and a value of >11.05 has a sensitivity of 97% and specificity of 97.84% to predict Gram-negative infection, being in both groups more notable on day 1 ($p < 0.001$).

Conclusions: The study showed that the use of MPV has adequate sensitivity and specificity for the identification of the septic process and for 5 days after its onset, being more useful on the first day since the diagnostic criteria for sepsis are met, in addition to be able to predict the type of bacterial agent responsible for the infectious process. Its use in Intensive Care Units is profitable and can be combined with other biochemical parameters (such as procalcitonin) to more accurately identify the start of the septic process. In addition to the fact that earlier diagnosis, and therefore, treatment, would reduce the hospital stay in intensive care units, which would have a positive impact on the economic cost generated by the stay of a septic patient in these units.

Keywords: Sepsis, Mean Platelet Volume, Gram Positive, Gram Negative

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

La sepsis es un trastorno orgánico, potencialmente mortal, generado por una respuesta excesiva y descontrolada del huésped a la infección. La sepsis y el choque séptico son problemas médicos muy importantes, se estiman que al año hay 30 millones de casos a nivel mundial y, que el desenlace fatal, ocurre en uno de cada cuatro casos (6 millones de muertes por año), por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido que la sepsis es una prioridad global de salud¹. De acuerdo con el Global Burden of Disease Study del 2017, se estimó una incidencia de 48.9 millones de casos a nivel mundial con un informe de muertes de 11 millones de pacientes en todo el mundo sólo en ese año. Si bien es cierto que la incidencia y la mortalidad varían de acuerdo con la región a analizar, se ha encontrado que la mayor incidencia a nivel mundial es en mujeres que en hombres (716.5 vs 642.8 por cada 100 000 casos), con una distribución bimodal con un pico en la infancia y el segundo en adultos mayores². En México, datos del Hospital Juárez de México obtenidos del 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2016, indican que, de 1544 ingresos, un 42.81% tuvieron entre sus diagnósticos sepsis, sepsis severa (según la definición previa) y choque séptico, con una media de 9.64 días de estancia³. En 2017, se estimó en nuestro país una incidencia de 340-400 casos por cada 100 000 habitantes y una mortalidad de 12-14% de todos los pacientes, lo que representa una tasa alta de mortalidad relacionada con este padecimiento². Gorordo-Delsol et al. realizaron un seguimiento por 30 días en 68 departamentos de urgencias de México para conocer la magnitud del problema que representa la sepsis en dichos servicios; encontraron que, de 2379 pacientes atendidos en dicho período, la prevalencia de sepsis fue de 12.9% con una mortalidad global de 16.93% (9.39% pacientes con sepsis y 65.85% de pacientes con choque séptico)⁴.

La sepsis, de acuerdo con las definiciones de Sepsis-3, es un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El choque séptico, es la forma más grave de la sepsis y abarca una serie de trastornos circulatorios y celulares/metabólicos que incrementan el riesgo de mortalidad. Los criterios clínicos para el diagnóstico requieren sospecha o

documentación de infección y un incremento rápido de al menos 2 puntos de la Secuencia de Evaluación de Falla Orgánica (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) como pronóstico de disfunción orgánica; el choque séptico, bajo el mismo consenso, se define por criterios clínicos de sepsis y necesidad de uso de vasopresor para mantener una presión arterial media >65 mmHg y la presencia de lactato >2 mmol/L posterior a una resucitación inicial adecuada con líquidos ⁵⁻⁷.

La pérdida de la homeostasis y la incapacidad del organismo por contener la respuesta inflamatoria se manifiesta por la generación de diversas citocinas activadas por el sistema inmune innato, en primera instancia, en respuesta a la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, en inglés)⁸. Al ser un proceso inflamatorio, diversos mecanismos fisiopatológicos están implicados en la sepsis, entre ellos las plaquetas. Las plaquetas son pequeñas células de entre 2-4 micras, sin núcleo, de forma discoide, con una vida media en sangre de 10 días⁹; son producidas por los megacariocitos contenidos en la medula ósea y eliminadas por macrófagos y hepatocitos en bazo e hígado respectivamente. La producción plaquetaria está regulada por la trombopoyetina actuando de forma directa en la diferenciación y maduración de los precursores y en la maduración de éstos⁸. Las plaquetas poseen organelos, destacando los gránulos (cuerpos) alfa y gránulos densos además de los lisosomas, los cuales tienen una gran cantidad de factores que influyen en la coagulación. Los gránulos alfa contienen selectina P, factor V, factor VIII, factor de von Willebrand, trombospondina, fibronectina, fibrinógeno, β -tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento derivado de plaquetas (Platelet Derived Growth Factor, PDGF por sus siglas en inglés). Los gránulos densos almacenan adenosín difosfato (ADP), calcio y serotonina, y en el plasma existe serotonina, epinefrina, norepinefrina, óxido nítrico y citocinas¹⁰.

La función plaquetaria primordial es participar en la hemostasia (adhesión, agregación, amplificación, secreción granular, activación procoagulante, retracción del coágulo y reparación tisular) y en la inflamación (activación del complemento, interacción plaqueta/leucocitos, quimiotaxis, alergia)^{8 11}. La manera en la cual las plaquetas responden a su entorno (referida como función plaquetaria), define su habilidad tanto en la hemostasia (mecanismo homeostático fisiológico) como en la enfermedad. Existen diversos estímulos que las plaquetas encuentran para su

regulación y activación intravascular. Las vías de señalización inhibitoras son pocas, pero suprimen varios puntos claves en la señalización que sostiene la activación plaquetaria. Las células endoteliales sanas sintetizan los dos inhibidores claves de la activación plaquetaria: el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina (PGI₂), que regulan los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares que, a su vez, regulan la actividad de la proteína quinasa G (PKG) y proteína quinasa A (PKA) y, de este modo, el estado de reactividad plaquetaria. El ON mantiene a las plaquetas en estado de reposo a partir de la regulación positiva de la actividad del guanilato ciclasa soluble (GCs), lo que aumenta la concentración intracelular de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y el aumento de GMPc incrementa la actividad PKG. La PGI₂ se une al receptor de prostaglandina sobre la superficie de la plaqueta y activa la subunidad regulatoria G α s de la proteína G. G α s aumenta la actividad del adenilato ciclasa, que conduce a un aumento de la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y de esta manera a un aumento de la actividad PKA traduciéndose en una respuesta regulatoria inhibitora de la activación plaquetaria¹².

A nivel microvascular, las plaquetas circulan de forma muy cercana al endotelio donde la presión que la sangre ejerce sobre la pared vascular es máxima (alta fuerza de cizallamiento). Lo anterior, hace que las plaquetas entren en contacto de manera muy estrecha y efectiva con las proteínas de la matriz extracelular del endotelio, como los colágenos y factor de von Willebrand (vWF) facilitando la unión de las plaquetas a las matrices de colágeno, vía el VWF y la glicoproteína IbIXV (GPIbIXV). Esta unión es irreversible o intermitente y genera activación de las plaquetas y permite que la glicoproteína VI pueda unirse al colágeno, reforzando el estado de activación y conduciendo a activación de las integrinas (GPIIaIIa y GPIIbIIIa), dando lugar a una adhesión firme y estable a la matriz subendotelial¹³.

Durante los procesos sépticos, las plaquetas se adhieren a las células endoteliales previamente activadas mediante pérdida o lesión del glucocálix con posterior alteración de la permeabilidad vascular con generación de señales citopáticas como la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs)⁸. Otra vía afectada por la activación plaquetaria son los leucocitos. La interacción entre plaquetas con neutrófilos o linfocitos en la superficie endotelial, sangre circulante o en los microtrombos, genera

la migración de mayores células inflamatorias mediante la activación del activador de la expresión celular mieloide tipo 1 (TREM-1) en los neutrófilos generando respuestas proinflamatorias siendo una característica de estados sépticos iniciales. El aumento de la respuesta inflamatoria lleva a un aumento entre las plaquetas y las células con las cuales se relaciona y contribuye a aumentar las señales diseminadas de la inflamación⁸. Las plaquetas, son entonces, una de las principales señales que median el reclutamiento de leucocitos de forma intravascular durante la sepsis, además de que mediante el factor activador de plaquetas (PAF), se logra perpetuar la respuesta inflamatoria¹⁴. Además de lo anterior, la expresión de receptores tipo Toll-4 (TLR4) en la superficie plaquetaria induce mayor respuesta inmune mediante el reclutamiento de neutrófilos¹⁵
¹⁶.

La activación de la coagulación y la cascada inflamatoria ocurren en respuesta a la activación plaquetaria y existe una regulación inversa. La complicación más grave en las alteraciones de la coagulación, dentro de la sepsis, es la coagulación intravascular diseminada, y son las plaquetas quienes están relacionadas en diversos puntos de su génesis, mediante la participación en la generación de trombina, mantenimiento de la respuesta inflamatoria, la coagulación, así como responsables principales de la inducción de la liberación de precursores de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) que son fundamentales para la regulación inflamatoria en un proceso infeccioso⁸
¹¹. Otra vía de participación es por medio de ADAMTS13 que, en estado sépticos, se encuentra disminuido generando una serie de multímeros ultra largos de vWF causando activación plaquetaria y posterior trombosis intravascular que contribuye a la disfunción orgánica^{11 14}.

Las plaquetas grandes son, metabólicamente y enzimáticamente, más activas que las pequeñas y tienen un alto potencial trombótico secundario al aumento del tromboxano A₂ y B₂ y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa. Las plaquetas grandes son más densas y contienen más gránulos- α que pueden liberar sustancias protrombóticas (factor plaquetario, selectina-P y PDGF, factor quimiotáctico y miogénico). Este tipo de plaquetas tiene pobre respuesta al tratamiento antiplaquetario porque están más reticuladas que las plaquetas de tamaño normal⁹.

El volumen plaquetario medio (VPM) es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas, el valor considerado normal es 7 - 10 fL⁹. Bajo circunstancias normales existe una relación inversa entre el tamaño y el número de plaquetas¹⁷. Por tal razón, la masa plaquetaria total, producto del volumen plaquetario medio y la cuenta plaquetaria (“plaquetocrito”) está estrechamente regulada⁹.

El VPM es determinado durante el proceso de megacariopoyesis y en la trombopoyesis y no tiene relación alguna con la edad de la plaqueta. Tiene asociación con las concentraciones de trombopoyetina e interleucina-6, citocinas que regulan la división de los megacariocitos y el número de plaquetas. Cuando hay una disminución de la cuenta plaquetaria, la trombopoyetina estimula los megacariocitos de la médula ósea y sus núcleos se vuelven lobulados, con un contenido alto de ADN. Los megacariocitos estimulados producen grandes plaquetas⁹. En situaciones de estrés se incrementa la producción de la cuenta plaquetaria, dando como resultado liberación una gran cantidad de plaquetas grandes altamente reactivas por toda la circulación¹⁸.

Entre los factores pre analíticos que pueden influir en el VPM, podemos distinguir el método de venopunción (con o sin estasis), el llenado apropiado del tubo con sangre, la precisión de la mezcla de muestras, el anticoagulante utilizado para la extracción de sangre (citrato puede conducir a la activación de plaquetas, lo que resulta en la presencia de plaquetas grandes más activas; el uso de EDTA como anticoagulante puede causar inflamación de las plaquetas, que además depende del tiempo), el tipo de muestra (el cambio en el valor de MPV es menor en el plasma rico en plaquetas en comparación con la sangre completa). Además, la temperatura de la sangre al ser analizado afecta el valor de MPV¹⁹.

Algunos investigadores han apuntado que la existencia de un número elevado de plaquetas de mayor tamaño refleja la existencia de plaquetas reticuladas. Las plaquetas reticuladas son plaquetas jóvenes, con mayor ARN (ácido ribonucleico) mensajero, mayor número de gránulos densos y un potencial proagregante y procoagulante aumentado²⁰. Los trombocitos de mayor tamaño generan una expresión de moléculas de adhesión y experimenta activación más rápida, favoreciendo dichos

estados, asociando el VPM elevado con mayor agregación plaquetaria, aumento de la síntesis y liberación del tromboxano TXA2 y beta-tromboglobulina lo que incrementan la respuesta pro-trombótica¹⁹.

Las infecciones por Gram negativos generan una respuesta inmune mediada por la unión de lipopolisacáridos en las membranas de las bacterias con receptores de Tipo Toll (Tipo 4, predominantemente) que conlleva una cascada de señalizaciones que desemboca en la activación del factor nuclear kB (NF-kB) con posterior liberación de citocinas y quimiocinas que generan una respuesta inflamatoria para combatir el proceso infeccioso. En tanto, en infecciones por Gram positivos, los componentes lipoproteicos de la pared celular son identificados por receptores tipo Toll (tipo 1,2 y 6 principalmente) compartiendo la misma vía de señalizaciones que se describió previamente²¹. Sin embargo, las concentraciones de las citocinas son las que determinan un curso inflamatorio diferente. Feezor et al. encontró que hay 2 a 3 veces más concentraciones de IL-1 beta e IL-18 en la sepsis por Gram positivos que, por Gram negativos, asociándose con mayor tasa de mortalidad²². Se ha observado que en la sepsis originada por Gram positivos se expresa una mayor concentración de ADP y formación de complejos plaquetas-monocitos, en comparación con una mayor expresión de factor plaquetario 4, beta tromboglobulina y P-selectina soluble, lo que podría significar que hay una gran respuesta inflamatoria en los procesos sépticos de origen por Gram positivos que favorece una activación y agregación plaquetaria, aunque también en Gram negativos, particularmente, *Escherichia coli*, se han encontrado uniones del receptor plaquetario GPIIb/IIIa, receptor FcγRIIIa plaquetario de IgG para el reconocimiento de la bacteria opsonizada^{23 24}.

Existen diversos modelos que explican los procesos a los cuales se origina un proceso séptico de acuerdo con el agente etiológico. Por ejemplo, en el caso de *Escherichia coli* una parte fundamental para su virulencia es la producción de la cápsula, las adhesinas y la producción de *sapR* que favorece la protección ante antimicrobianos peptídicos además de la producción de poli-N-acetilglucosamina que es un componente de los biofilms tan persistentes durante las bacteriemias. *Klebsiella pneumoniae* produce péptidos de tipo TPS-1 que inactivan la elastasa de neutrófilos favoreciendo la evasión de la respuesta inmune innata y la disminución de la producción

de IL-10, así como la producción de *rafH*, *lpp* y *arnD* en la cápsula que favorece la evasión de la opsonización y la fagocitosis. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, la expresión del sistema de secreción tipo III (T3SS) incrementa la producción de exotoxinas (ExoU, ExoS, ExoT) que favorecen la diseminación hemática de forma rápida y evitan las células inmunes por disrupción del citoesqueleto de actina²⁵.

Otro ejemplo donde los procesos sépticos tienden a afectar la respuesta plaquetaria es la sepsis por *Staphylococcus aureus*, donde la liberación de su toxina alfa (la cual recluta monocitos, macrófagos neutrófilos y plaquetas particularmente), genera la liberación de gránulos de las plaquetas. Otra respuesta es la interacción plaquetaria con neutrófilos en una unión dependiente de P-selectina, generando activación plaquetaria con posterior trombocitopenia por consumo y generación de disfunción endotelial con generación de microtrombos y oclusión de vasos sanguíneos a diversos niveles (pulmón, piel, riñón), con posterior generación de plaquetas cada vez más grandes y reactivas perpetuando la respuesta inflamatoria sistémica²⁶; en otros casos puede generar trombocitopenia mediada por diversos subtipos de presentación (consumo incrementado de plaquetas, disminución en su producción o aumento en su destrucción)²⁷. Gucyetmez y cols. en 2016 encontraron que los niveles de plaquetas bajos (<150 000) es mucho más marcada en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS) secundaria a sepsis que en pacientes con SIRS de otra causa no séptica ($p < 0.01$)²⁸.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La sepsis, al ser una emergencia médica, requiere un diagnóstico oportuno para el manejo adecuado según el caso. La prueba de detección ideal es aquella que permite un diagnóstico rápido, con umbrales de detección muy bajos, que sean pruebas de alto rendimiento y que permitan una identificación específica y/o resistencia antimicrobiana de una muestra obtenida. En la actualidad, el gold estándar para el diagnóstico de sepsis siguen siendo los medios de cultivo para el crecimiento del germen responsable del padecimiento pues permiten el aislamiento definitivo del agente, sin embargo, el tiempo para la recuperación e identificación del patógeno, así como las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, son tardados (en promedio 7-10 días para hemocultivos) y, aunque se puede obtener resultados preliminares, el tiempo sigue

siendo amplio (48-72 horas en hemocultivos) por lo que puede repercutir en retrasar un tratamiento que puede salvar la vida del paciente²⁹.

Si bien existen métodos de detección muy rápida, como lo son la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real y la espectrometría de masas para la detección del agente causal y los métodos fenotípicos para detectar la resistencia antimicrobiana a partir del aislamiento etológico, la disponibilidad y costo de éstos, hace que el empleo de los medios de cultivo y el uso de discos con antibiograma sean la opción más viable en la mayoría de hospitales³⁰.

Otra opción estudiada son los biomarcadores, tal vez el más estudiado y empleado es la procalcitonina. En un metaanálisis realizado en 2019 por Kondo et al, se observó que la procalcitonina tiene una sensibilidad de 80% y especificidad de 75% para la predicción de sepsis basándose en los criterios de SEPSIS-3 para el diagnóstico³¹. Sin embargo, su desventaja principal radica en el precio y la accesibilidad en el medio hospitalario.

El VPM se ha estudiado en los últimos años y se posicionado como un marcador prometedor en el diagnóstico, pronóstico y de respuesta a tratamiento en diversas situaciones clínicas caracterizada por un estado proinflamatorio, protrombótico o ambos, además de ser un biomarcador más accesible en las unidades hospitalarias¹⁹. La elevación del VPM en el síndrome metabólico, en particular en enfermos con intolerancia a la glucosa y diabéticos, ha guardado relación estrecha con la hemoglobina glicada, correlacionado que la elevación del VPM >10.5 fL, se asocia a mayor gravedad del síndrome coronario agudo y al aumento de complicaciones derivadas potencialmente mortales¹⁸. En 2018, Lee y colaboradores, estudiaron el VPM como valor pronóstico en pacientes con neumonía, encontrando que su aumento se relaciona con peor pronóstico³². En pacientes cirróticos también se ha estudiado la utilidad del VPM como marcador de inflamación secundario a peritonitis bacteriana espontánea, Amal et al. encontraron que un valor de VPM >8.4 fL se asocia a mayor riesgo de cursar con peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos con ascitis independientemente del grado de daño hepático³³.

Sin embargo, es en los estados sépticos donde el VPM ha tenido interés ante su eventual potencial como marcador temprano^{34 35}. Los estudios dirigidos por Becchi et al., en 2006, encontraron relación entre la elevación del VPM y los estados protrombóticos en el estado de choque séptico³⁶. Guclu y cols. en 2013, observaron que en pacientes sépticos el VPM y el ancho de distribución plaquetario se elevan y propusieron el uso rutinario en centros hospitalarios ante el costo-beneficio y accesibilidad en los centros de trabajo³⁷. Kim et al. en 2015 compararon la supervivencia de pacientes con choque séptico y la relación con el VPM; encontraron que 10.1% de pacientes con choque séptico murieron en los primeros 28 días de su admisión a emergencias y que el VPM se incrementaba significativamente en aquellos pacientes que no sobrevivieron respecto a los supervivientes³⁸, resultados similares obtenidos por Vélez-Paez en 2014, concluyendo que el $VPM \geq 10$ fL se relaciona con mayor probabilidad de fallecer y que los pacientes dados de alta de UCI con un VPM ≥ 10 fL en una condición clínica adecuada, posteriormente se deterioraron y fallecieron fuera de la unidad de cuidados intensivos³⁹ y, en otro estudio conducido por el mismo investigador, se encontró que el incremento en el VPM es más significativo al tercer día ($p < 0.042$)⁴⁰. Lee et al, investigaron los cambios de VPM en pacientes con neumonía que ingresaban a UCI y su relación con la severidad, encontrando que el incremento en el VPM al ingreso predecía la mortalidad en estos pacientes⁴¹.

Por otra parte, Ates y colaboradores realizaron una comparación del índice del VPM y su relación con la presencia de sepsis encontrando que la sensibilidad y la especificidad para la detección de sepsis de forma temprana era de 50% y 52% respectivamente⁴² y Aydemir et al. encontraron que el VPM, la trombocitopenia por si sola o el decremento de las plaquetas eran marcadores no específicos de sepsis en adultos, aunque encontraron una relación entre elevación de VPM e infecciones fúngicas⁴³.

En fechas más recientes, se ha encontrado que la elevación del VPM en pacientes con choque séptico, se relaciona con mayores días de estancia intrahospitalaria ($p < 0.001$) y que una elevación sostenida a las 72 horas de iniciado el proceso séptico se asoció con mayor requerimiento de vasopresores ($p < 0.02$) y de ventilación mecánica ($p < 0.03$); pese a que el estudio de Montero-Chacón et al tuvo una muestra pequeña, se

encontraron valores significativos⁴⁴. Vardon-Bounes, Fogagnolo y Gao concluyeron, en sus respectivos estudios, que el aumento del VPM se correlaciona con la mortalidad, siendo predictor hasta 90 días en pacientes con sepsis y choque séptico⁴⁵⁻⁴⁷. En pacientes con cáncer colorrectal se ha determinado que el VPM es un predictor independiente de sepsis después de una cirugía colorrectal⁴⁸. En concordancia con lo anterior, Mangalesh y cols. Encontraron que un VPM >10.25 fL tiene una sensibilidad de 93.9%, una especificidad de 60.9%, un Valor Predictivo Positivo de 55.3% y un Valor Predictivo Negativo de 95.1% como predictor de mortalidad en estados sépticos⁴⁹.

Algunos estudios se han conducido para determinar si el VPM, además de ser un parámetro que predice la presencia de sepsis, pudiese ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de la etiología del proceso infeccioso. En 2020 Tang y cols. encontraron diferencias significativas ($p < 0.001$) en los pacientes que no tenían sepsis o bacteriemia en comparación con los que si la tenían, además de que los parámetros hematológicos (entre ellos el VPM) eran diferentes en pacientes que tenían infecciones por Gram negativos, Gram positivos y *Candida*⁵⁰; Gao et al en 2021 encontró que la elevación de VPM y procalcitonina es diferente en pacientes que tienen bacteriemia por bacterias Gram positivas y por Gram negativas, siendo más importante en estos últimos (ROC 0.79 Sensibilidad 0.75 y especificidad 0.71)⁵¹. Djordjevic y cols. también encontraron que, en infecciones por Gram negativos, el VPM tiene mayor elevación en comparación con Gram positivos (8.77 versus 9.11, $p < 0.01$)⁵² e Irvem et al. documentaron que el VPM era menor en bacteriemias y sepsis por Gram positivos (<9.32 fL) en comparación a Gram negativos⁵³.

En un metaanálisis publicado en 2016, Tajarernmuang y colaboradores concluyeron que el VPM no tiene utilidad como marcador pronóstico de mortalidad al ingreso a UCI, sin embargo, tiene utilidad para la predicción de sepsis en mediciones subsecuentes particularmente al tercer día⁵⁴. Otro metaanálisis realizado en 2020 por Vélez-Paez y colaboradores encontraron que el aumento del VPM está asociado a una mayor mortalidad en pacientes con sepsis, especialmente durante las 72 horas de evolución de las características clínicas⁵⁵ resultados nuevamente obtenidos en 2021 por el mismo investigador con un valor de VPM >9.85 (sensibilidad 29% especificidad 92%) incrementando la mortalidad 2.11 veces⁵⁶. En México, Sánchez Calzada y equipo en

2016 demostraron la asociación de infección bacteriana con incremento del VPM a su ingreso y durante la presencia de sepsis observándose mayor incremento a las 72 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva, siendo, hasta el momento, el único estudio conducido en México que aborda la posibilidad diagnóstica del VPM⁵⁷.

Se han propuesto algunas escalas que incluyen al VPM como parte de las herramientas para evaluar el pronóstico del paciente. En 2019, se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo por parte de Takada y cols. comparando la alteración de los signos vitales (evaluados por la escala de qSOFA) combinados con alteraciones de laboratorio (incluyendo el VPM) y combinadas predijeron mejor el riesgo de mortalidad en los siguientes 30 días⁵⁸. Kim y colaboradores establecieron que combinar el ancho de distribución de eritrocitos (RDW), el índice delta de neutrófilos y el cociente VPM/plaquetas en una escala, permite predecir la mortalidad en un plazo de 28 días con un cociente de riesgo (HR) de 11.05 (IC 95% 3.37-36.26) y una $p < 0.001$ si el paciente cumple más de 3 criterios⁵⁹; mientras Orak et al. evidenciaron que el VPM junto con otros parámetros (ancho de distribución plaquetaria, índice plaquetas/linfocitos) fueron significativamente más elevados en la población con sepsis que falleció ($p < 0.006$)⁶⁰.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados y genera un impacto en la calidad de vida de los pacientes debido a los procesos de atención que implica.

La identificación oportuna y el tratamiento adecuado permiten a los pacientes mejorar las posibilidades de sobrevivencia y disminuir los días de estancia hospitalaria y, con ello, disminuir los costos económicos que implica la atención de esta patología.

En la actualidad, se han estudiado diversos marcadores inflamatorios para el diagnóstico de sepsis, ejemplo de ello es la procalcitonina, sin embargo, en la mayoría de las unidades hospitalarias no se cuenta con el recurso para su realización, por lo que diversas investigaciones se han dado a la búsqueda de marcadores alternos más tempranos y con mayor disponibilidad en centros hospitalarios.

El volumen plaquetario medio, al ser un recurso con mayor disponibilidad en los centros hospitalarios, ha sido objeto de estudio en fechas recientes, obteniendo resultados que apoyan su uso en unidades hospitalarias para en el diagnóstico de esta entidad nosológica además de que parece ser un predictor de mortalidad.

Se espera demostrar que el VPM, al ser un marcador más accesible y disponible en nuestro hospital, sea útil como marcador de respuesta inflamatoria sistémica y está asociada a infección bacteriana, así como su empleo para diferenciar entre el grupo etiológico responsable del proceso séptico e iniciar de forma temprana un esquema antibiótico más dirigido en tanto se obtienen resultados de cultivos y, de igual manera, impactar en la disminución de los días de estancia en UCIA disminuyendo los costos por estancia en dicho servicio y mejorar el pronóstico del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis, al ser una emergencia médica, requiere un diagnóstico oportuno para el manejo adecuado según el caso. La prueba de detección ideal es aquella que permite un diagnóstico rápido, con umbrales de detección muy bajos, que sean pruebas de alto rendimiento y que permitan una identificación específica y/o resistencia antimicrobiana de una muestra obtenida.

En la actualidad, el gold estándar para el diagnóstico de sepsis siguen siendo los medios de cultivo para el crecimiento del germen responsable del padecimiento pues permiten el aislamiento definitivo del agente, sin embargo, el tiempo de para la recuperación e identificación del patógeno, así como las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, son tardados (en promedio 7-10 días para hemocultivos) y, aunque se puede obtener resultados preliminares, el tiempo sigue siendo amplio (48-72 horas en hemocultivos) por lo que puede repercutir en retrasar un tratamiento que puede salvar la vida del paciente.

De lo anterior, surge la siguiente pregunta; ¿El Volumen plaquetario medio es un marcador bioquímico diferencial en el diagnóstico de infección bacteriana por Gram positivos y Gram negativos en pacientes sépticos de la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Zona Norte?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Correlacionar el VPM como marcador bioquímico en el diagnóstico etiológico diferencial de infección bacteriana (Gram positivos y Gram negativos) en pacientes sépticos adultos de la Unidad de Cuidados Intensivos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Analizar el valor del VPM como indicador de infección bacteriana.
- b. Identificar el agente etiológico responsable del proceso séptico y el sitio del foco infeccioso.
- c. Comparar los valores de VPM y procalcitonina como indicadores de proceso infeccioso en pacientes sépticos.
- d. Determinar el punto de corte del VPM de acuerdo con el grupo bacteriano causante del proceso séptico (Gram negativos y Gram positivos).
- e. Establecer la sensibilidad y especificidad del VPM como marcador de sepsis.
- f. Establecer la sensibilidad y especificidad del VPM como marcador de infección de acuerdo con el grupo bacteriano causante del proceso séptico (Gram negativos y Gram positivos).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- g. Reportar los días de estancia hospitalaria de los pacientes ingresados a la UCI.
- h. Establecer el momento óptimo para medir el VPM.
- i. Determinar las ventajas de la determinación del VPM sobre el diagnóstico microbiológico en pacientes sépticos ingresados a la UCI.
- j. Determinar las ventajas en el pronóstico usando el VPM para el establecimiento del tratamiento en pacientes sépticos ingresados a la UCI.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

El Volumen plaquetario medio es un marcador bioquímico diferencial en el diagnóstico de infección bacteriana por Gram positivos y Gram negativos en pacientes adultos sépticos de la UCI.

HIPÓTESIS NULA:

El Volumen plaquetario medio no es un marcador bioquímico diferencial en el diagnóstico de infección bacteriana por Gram positivos y Gram negativos en pacientes adultos sépticos de la UCI.

MATERIALES Y MÉTODOS

FECHA DE INICIO Y CONCLUSIÓN

Junio de 2020 a diciembre de 2020 previa aprobación del comité de ética y completando la muestra calculada.

ÁMBITO

El estudio se realizará en la ciudad de Puebla, Puebla, en las instalaciones del Hospital General de Zona Norte de Puebla, perteneciente a la secretaria de Salud dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos que cuenta con 6 cubículos con aislamiento individual, monitorización completa, personal médico y de enfermería en todos los turnos y disponibilidad de insumos para toma de paraclínicos.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente es un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, analítico, de casos y controles.

POBLACIÓN/UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Zona Norte.

Grupo caso

Pacientes ingresados la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Zona Norte que cumplirá con la definición de sepsis y este corroborada por cultivo.

Grupo control

Pacientes ingresados la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Zona Norte que ingrese bajo otro motivo diferente

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes que durante su estancia a la Unidad de Cuidados Intensivos que cumplan con la definición de sepsis de acuerdo con las Guías de Sobreviviendo a la Sepsis y el choque séptico 2021 con estancia mínima de 5 días y cultivo positivo para infección bacteriana.
- Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos cuyo motivo de ingreso no cumpla con la definición de sepsis.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que hayan firmado consentimiento informado de hospitalización y toma de laboratorios.

Criterios de exclusión

- Pacientes con alguna condición hematológica previamente a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (trastornos mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos, anemias carenciales).
- Pacientes con alguna condición reumatológica previamente a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (lupus eritematoso sistémico).
- Pacientes que estén en tratamiento farmacológico que pueda generar alteraciones a nivel de médula ósea (pacientes con quimioterapia/radioterapia).
- Pacientes ingresan con quemaduras.
- Pacientes con inmunodeficiencias previas.
- Pacientes con enfermedad hepática crónica y esplenomegalia.
- Pacientes que no hayan firmado consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- Aquellos pacientes que fueron trasladados a otras unidades.

VARIABLES

Variables dependientes

- a. Volumen plaquetario medio.
- b. Procalcitonina.

Variables independientes

- c. Sepsis.
- d. Agente etiológico (Gram positivos y Gram negativos).
- e. Edad.
- f. Género.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra se obtuvo en base a la siguiente fórmula:

$$\text{Tamaño de la muestra} = Z^2 * (p) - (1-p) / C^2$$

Donde:

Z= nivel de confianza (en este caso al 95%)

p= variabilidad (en este caso de 0.5)

c= margen de error (en este caso 3.3)

En el caso de la UCI de nuestro hospital, la población promedio en 6 meses es de 77 pacientes, por lo que, sustituyendo los datos a la fórmula anterior, se obtiene una muestra estimada de 72 pacientes para tener dentro de un intervalo de confianza del 95%, con una variabilidad del 0.5 y un margen de error de 3.3

MUESTREO

Casos y controles

DEFINICIONES OPERATIVAS

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Nivel de medición	Unidad de expresión
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Personas mayores de 18 años	Independiente	Cuantitativa continua	Intervalo	Años
Género	Sexo particular de una persona. Grupo taxonómico de especies que poseen uno o varios caracteres diferenciales	Masculino Femenino	Independiente	Cualitativa nominal	Dicotómica	Masculino Femenino
Volumen Plaquetario Medio	Es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas, el valor considerado normal es 7 - 10 fL	Al paciente se le debe tomar muestra sanguínea y medir el volumen plaquetario medio a su ingreso a la UCI y por 5 días posterior al diagnóstico de sepsis mediante citometría de flujo	Dependiente Numérica	Cuantitativa continua	Intervalo	Fentolitros (fL)
Sepsis	Sospecha o documentación de infección y un incremento rápido de al menos 2 puntos de la Secuencia de Evaluación de Falla Orgánica (SOFA, en inglés)	Se tomará hemocultivo, urocultivo o cultivo de secreción bronquial de acuerdo con el foco infeccioso que se sospeche origen de la infección y se mediará SOFA por 5 días posterior al diagnóstico	Independiente	Cualitativa nominal	Dicotómica	Si No

Procalcitonina	Polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina, que ha demostrado ser un biomarcador altamente sensible de ayuda al diagnóstico de la sepsis bacteriana con un valor mayor o igual a 0.5 ug/L	Se medirá valor de procalcitonina a su ingreso a la UCI por 5 días posterior al diagnóstico de sepsis y se considerará valores mayores o iguales a 0.5ug/L como altamente sugestiva de proceso infeccioso	Independiente	Cuantitativa continua	Razón	ug/L
Tinción Gram	Técnica de tinción que se basa en el uso de tinciones especiales que pinta la pared bacteriana de ciertos colorantes de acuerdo con la presencia de peptidoglicano y lipoproteínas. Se crean dos grupos de bacterias de acuerdo con la tinción: Gram positivas (morado) y Gram negativas (rosado/rojo)	De acuerdo con los resultados de cultivos y la tinción de Gram, las bacterias se clasificarán en dos grupos: Gram positivas y Gram negativas	Independiente	Cualitativa nominal	Dicotómica	Gram positivo Gram negativo

MANEJO ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

Las variables continuas fueron sometidas a pruebas de normalidad. Todas las variables tuvieron distribución no paramétrica; éstas se describen como mediana (rango intercuantil -RIC, min. -máx..). Las variables categóricas se describieron como frecuencias relativas y absolutas (porcentaje %); la comparación de variables continuas entre grupos independientes se hizo con una U de Mann Whitney; se calculó el área bajo la curva ROC e Índice de Youden y se reportan intervalos de confianza de 95%, la comparación entre variables relacionadas en diferentes mediciones se hizo con una prueba de Friedman.

Todo el análisis estadístico se realizará con el paquete estadístico SPSS versión 25 para Microsoft. En todos los casos se considerará significativo los valores de p menores a 0.05.

MÉTODO

Fase 1. Reclutamiento

Prevía autorización del comité local de investigación y ética en investigación en salud correspondiente con emisión de No. de registro de autorización CI/R11/2021 en el Comité de Ética e Investigación de la unidad se realizó el estudio de la siguiente manera:

Se llevó un ensayo clínico aleatorizado en la Unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Zona Norte, en la ciudad de Puebla, durante un periodo de 6 meses, para el reclutamiento de pacientes los cuales cumplían los criterios de inclusión y no inclusión.

Fase 2. Obtención de los datos

Una vez ingresado en la Unidad de cuidados intensivo, en nuestro universo de pacientes se establecerán 2 grupos independientes, en los cuales el primero de ellos fue el grupo de pacientes que cumplían con el diagnóstico de sepsis (caso) y el segundo grupo lo formaron de pacientes que ingresaron con algún otro diagnóstico (control).

En ambos grupos se tomó muestra de sangre por medio de punción de vena periférica o de catéter venoso central con técnica estéril mediante sistema de extracción de vacío con equipo BD Vacutainer® Eclipse™ 22G x 1-1/4'' y se ocuparon tubos para muestras sanguíneas BD Vacutainer® K2 EDTA 7.2 mg con 4mL de sangre para tomar el VPM y tubo BD Vacutainer® Serum con 6mL de sangre para tomar Procalcitonina. Se procesaron las muestras en el equipo Sysmex® XN-2000 para la citometría hemática y el VPM y el equipo Thermo Scientific® B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS para medición de procalcitonina por un lapso de 5 días desde el diagnóstico de sepsis (en el caso del grupo caso) y desde el ingreso (en el caso de grupo control).

La toma de cultivos fue de la siguiente forma:

1. Hemocultivo: para la toma de hemocultivo central y periférico se preparó el sitio de toma (vena periférica o catéter venoso central) con técnica estéril, posteriormente se tomó de 5-10ml y se inocularon en los medios de cultivo BD BACTEC® Plus Aerobic/F y BD BACTEC® Plus Anaerobic/f.
2. Urocultivo
 - a. Paciente con sonda urinaria: se pinzó el extremo proximal de la sonda por 30 minutos. Se realizó técnica estéril en el sitio de unión entre la bolsa recolectora y el sitio distal de la sonda. Posteriormente se introdujo una jeringa estéril de 10mL y se despinzó la sonda, aspirando la orina con la jeringa y su contenido se vertió en un frasco estéril para muestra de examen general de orina.
 - b. Pacientes que no tengan sonda urinaria: los pacientes notificaron al personal de enfermería cuando presenten urgencia de miccionar. Posteriormente, se realizó antisepsia de la región genitourinaria (labios menores y meato urinario en mujeres y glande en el caso de hombres). Se le pidió al paciente que orine, desechando entre 10-15mL de orina y después se le solicitó contener la micción y depositar la muestra en un frasco estéril para toma de examen general de orina (15-20mL).
3. Cultivo de secreción bronquial

- a. Por expectoración: Se le pidió al paciente que deposite dentro de un recipiente estéril la expectoración, preferentemente, de la mañana y en ayuno.
- b. Por aspirado traqueal (pacientes intubados): se conectó una trampa de aspiración traqueal estéril y se procedió a introducir mediante una sonda de aspiración por el tubo endotraqueal hasta alcanzar secreciones bronquiales. Se desconectó la trampa de secreciones cuando se haya finalizado con el aspirado.

Se extrajo muestras de los cultivos positivos para la tinción de Gram y se sembraron en medios sólidos para su análisis. Los microorganismos se identificaron mediante observación microscópica por sistema óptico de transmitancia, así como detección e CO₂ por fluorescencia y difusión en Agar por Kirby Bauer. Los resultados de los cultivos dependerán del agente aislado y de los procedimientos de identificación del laboratorio.

Se registró los días totales de estancia en la Unidad de cuidados intensivos hasta su egreso, independientemente de la causa de éste.

Se registró en una hoja de recolección de datos todas las variables antes mencionadas (Apéndice 1).

Los dos grupos de pacientes recibieron el tratamiento estándar de acuerdo con el protocolo de tratamiento de la UCI basado en las guías internacionales vigentes.

RECURSOS

Recursos humanos

- Investigador responsable: elaboración de protocolo, recolección de datos y análisis y reporte de resultados
- Investigador colaborador: elaboración de protocolo y revisiones
- Investigador colaborador: asesoría metodológica y análisis estadístico

Recursos físicos

- El proyecto de investigación se realizará en el servicio de terapia intensiva del Hospital General de Zona Norte de Puebla, Puebla y en la Coordinación clínica de educación e investigación en salud.

Recursos materiales y financieros

- No existe impedimento ni demanda de mayor financiamiento, ya que el equipo necesario para procesar las biometrías hemáticas y, por ende, para la medición del VPM, así como los medios de cultivo para identificación del agente etiológico bacteriano para la identificación del proceso séptico. Los demás datos clínicos se tomarán de los expedientes clínicos.

PATROCINIOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS

- Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.
- Todo el financiamiento ha sido con recursos propios de los investigadores.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	Actividad	Programada	Realizada
Febrero 2020	Realización de protocolo de investigación	X	X
Marzo 2020	Realización de protocolo de investigación	X	X
Abril 2020	Realización de protocolo de investigación	X	X
Mayo 2020	Modificación de acuerdo a minuta de comité de investigación local	X	X
Junio 2020	Recolección de información	X	X
Julio 2020	Recolección de información	X	X
Agosto 2020	Recolección de información	X	X
Septiembre 2020	Recolección de información	X	X
Octubre 2020	Recolección de información	X	X
Noviembre 2020	Recolección de información	X	X
Diciembre 2020	Recolección de información	X	X
Enero 2021	Análisis de resultados y escritura de tesis	X	X
Febrero 2021	Análisis de resultados y escritura de tesis	X	X
Marzo 2021	Análisis de resultados y escritura de tesis	X	X
Abril 2021	Discusión de resultados	X	X
Mayo 2021	Discusión de resultados	X	X
Junio 2021	Conclusiones	X	X
Julio 2021	Conclusiones	X	X

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos por realizar están de acuerdo con las normas éticas y el instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Hospital General de Zona Norte y han sido aprobados por los mismos. Se encuentra de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en seres humanos y con la declaración de Helsinki de 1975 (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica).

La presente investigación se apegó a lo establecido en el decálogo de principios de experimentación médica con seres humanos del Código Internacional de Ética, conocido como Código de Nuremberg y por lo tanto se evitará todo sufrimiento físico y mental innecesario a las personas que se incluya en el estudio.

Los investigadores se comprometen a respetar la confidencialidad en lo referente a la identidad y cualquier otra característica de los sujetos en estudio y para ello solamente se manejarán datos por los investigadores.

El presente proyecto cumple con las normas establecidas por el Comité Nacional y Local de Investigación en Salud de la secretaria de Salud de Puebla, en lo que se refiere a proyectos de elaboración en sujetos humanos.

Comprometiéndose el autor a guardar la confidencialidad de los datos obtenidos en el presente estudio. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y su enmienda, así como los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia incluidos en el Informe Belmont.

En este caso, los pacientes que ingresan a UCI tienen consentimiento informado que autoriza la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Durante su estancia, todos recibiendo tratamiento estándar.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 72 individuos, divididos en dos grupos: grupo 1, pacientes sin sepsis ($n=36$) y grupo 2, pacientes con sepsis ($n=36$) (cuadro 1).

Características	Grupo 1 (control, $n = 36$)	Grupo 2 (sepsis, $n = 36$)	Diferencia	P*
Edad	32.08 $\pm$ 13.45 (rango 16-81)	34.5 $\pm$ 15.25 (rango 17-74)	2.502 $\pm$ 3.365	0.4595
DEIH	6.44 $\pm$ 2.10	9.40 $\pm$ 3.41	2.956 $\pm$ 0.6710	<0.0001

Cuadro I. Características de la población.

Valores expresados en: mediana (RIC, mín.-máx.), frecuencias absolutas (%).

Las características generales de nuestra población con las siguientes: edad mediana de 32.08 años para el grupo 1 y 34.5 años en el grupo 2, con $p < 0.4595$; los días de estancia intrahospitalaria fueron: mediana de 6.44 en el grupo 1 y 9.40 en el grupo 2 con una $p < 0.001$ (figura I).

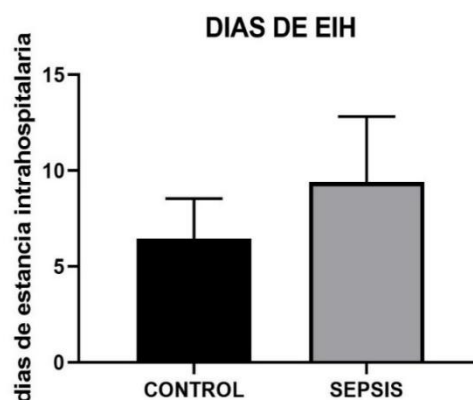


Figura I. Días de estancia intrahospitalaria en ambos grupos

En cuanto al género, se observó predominio femenino ($n= 42$ mujeres, 58.33%) sobre el masculino ($n=30$ hombres, 41.66%).

Se registró el cambio de volumen plaquetario medio (VPM). En el grupo 2, los pacientes con sepsis durante 5 días presentaron incremento del VPM de forma significativa ($p < 0.0001$) respecto al grupo 1 (figura II).

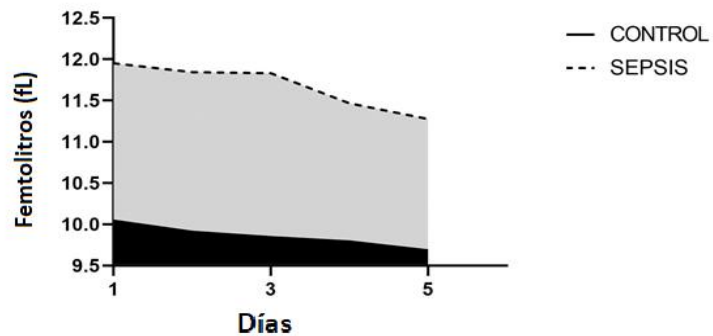


Figura II. Niveles de VPM en ambos grupos de acuerdo con el número de días.

El VPM permaneció constante durante la evolución de la sepsis, observándose una elevación significativa a las 24 hrs del ingreso con un AUC 0.9981 (0.9933 - 1.000) $p < 0.0001$ (Figura III).

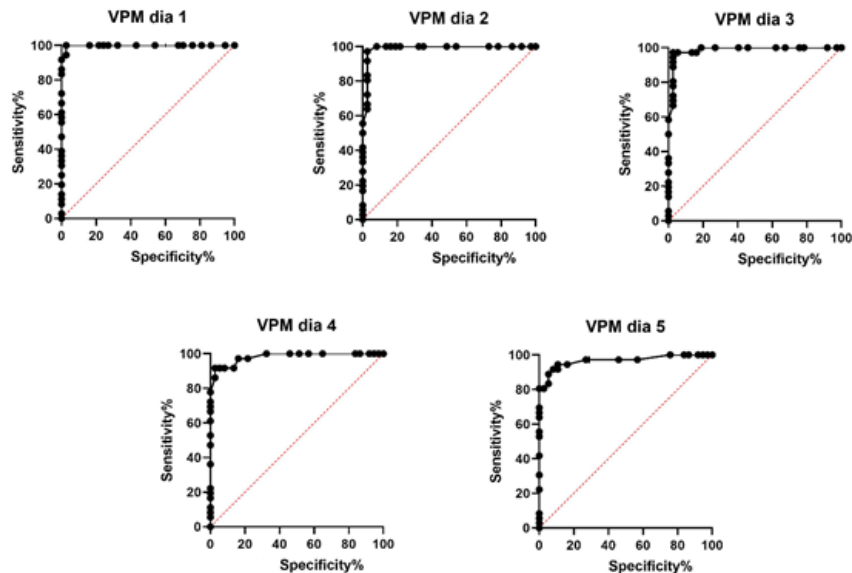


Figura III. Curvas ROC, distribución del VPM durante cinco días en pacientes sépticos.

Dentro del grupo 2, se encontró mediante curvas ROC e índice de Youden, que un VPM > 10.8 fL tiene una sensibilidad de 100% (IC 95% 90.36 - 100%) y una especificidad de 97.3% (IC 95% 86.18 - 99.86%) con $p < 0.001$ para predecir sepsis dentro de las primeras 24 hrs de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (cuadro II).

Día	VPM (fL)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	P
1	10.8	100 (90.36 - 100)	97.3 (86.18 - 99.86)	<0.001
2	10.8	97.22 (85.83 - 99.89)	97.3 (86.16 - 99.86)	<0.001
3	10.7	97.22 (85.83 - 99.86)	97.3 (86.18 - 99.86)	<0.001
4	10.65	91.67 (78.17 - 97.13)	97.3 (86.18 - 99.86)	<0.001
5	10.35	91.67 (78.17 - 97.13)	91.89 (78.7 - 97.2)	<0.001

Cuadro II. Comparación de la sensibilidad y especificidad de VPM en pacientes sépticos de acuerdo al día de evolución de la sepsis.

En referencia a la procalcitonina, se encontró que en el grupo 2 los pacientes presentaron valores $> 0.1\text{ng/dL}$ (media 12.5 ng/dL $p < 0.0001$) y en el grupo 1 la procalcitonina permaneció normal (media 0.08 ng/dL $p < 0.0001$) (Figura IV).

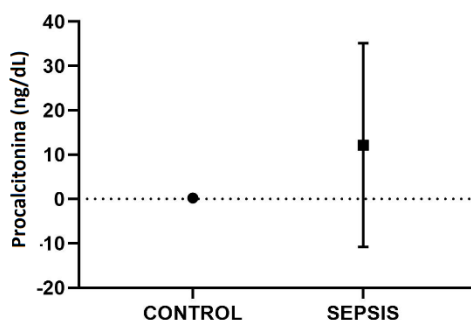


Figura IV. Comparación de procalcitonina en grupo control y sépticos.

En cuanto a la etiología bacteriana de la sepsis en el grupo 2, se encontró que las bacterias responsables eran Gram negativas en un 55.55% y Gram positivas en un 44.44%. De lo anterior, en el grupo de Gram positivas se aisló *Staphylococcus epidermidis* en un 50% y en el grupo de Gram negativos se aisló *Klebsiella pneumoniae* en un 50% de las muestras.

Se realizaron curvas ROC y se encontró que un valor de $>10.63\text{ fL}$ tiene una sensibilidad de 91.25% y una especificidad de 94.57% para predecir infección por Gram positivos (figura V) y un valor de >11.05 tiene una sensibilidad de 97% y especificidad de 97.84% para predecir infección por Gram negativos, siendo más notable en el día 1 en los dos grupos de tinción de Gram (Figura VI, Cuadro III).

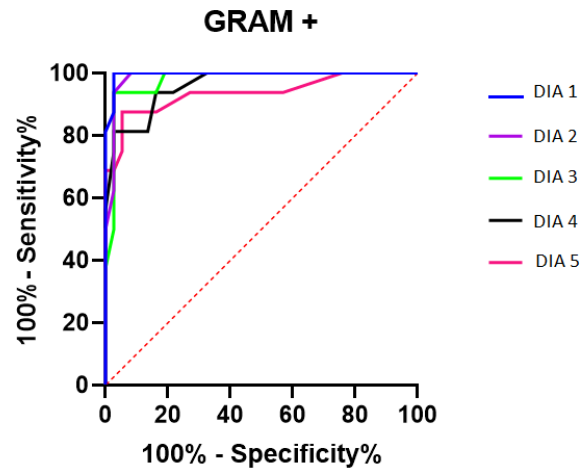


Figura V. Curvas ROC, distribución del VPM durante cinco días en pacientes sépticos por Gram positivos

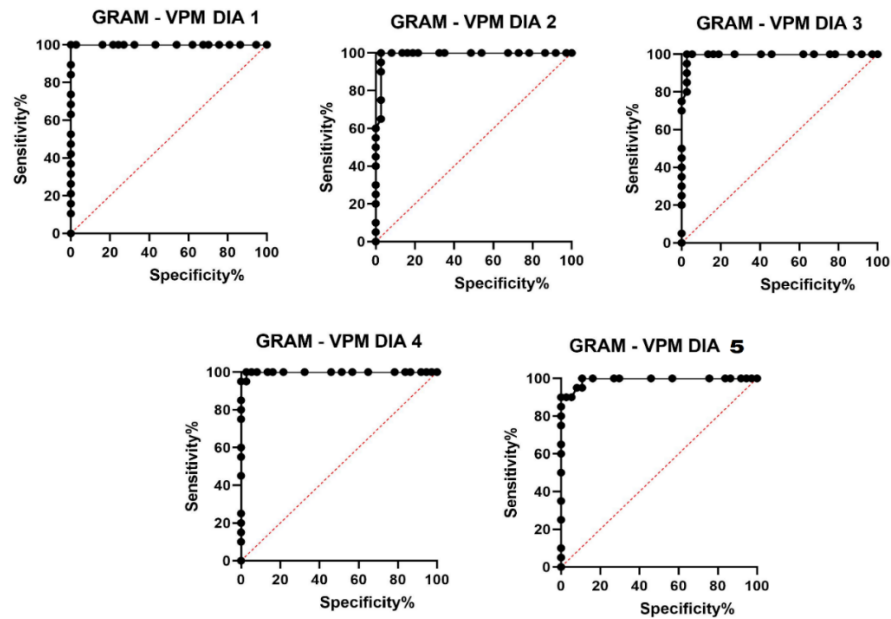


Figura VI. Curvas ROC, distribución del VPM durante cinco días en pacientes sépticos por Gram negativos.

Grupo	Día	VPM (fL)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	P
Gram positivos	1	>10.7	100 (80.64-100)	97 (86.18-99.86)	<0.001
	2	>10.35	93.75 (71.67-99.68)	97.3 (86.18-99.86)	<0.001
	3	>10.70	93.75 (71.67-99.68)	97.3 (86.18-99.86)	<0.001
	4	>10.35	81.25 (56.99-93.41)	86.49 (72.02-94.09)	<0.001
	5	>10.45	87.5 (63.98-97.78)	94.59 (82.3-99.04)	<0.001
Gram negativos	1	>11.05	100 (83.18-100)	100 (90.59-100)	<0.001
	2	>10.85	100 (83.89-100)	97.3 (86.18-99.86)	<0.001
	3	>10.90	100 (83.89-100)	97.3 (86.18-99.86)	<0.001
	4	>10.75	95 (76.39-99.74)	97.3 (86.18-99.86)	<0.001
	5	>10.65	90 (69.9-98.22)	97.3 (86.18-99.86)	<0.001

Cuadro III. Comparación de sensibilidad y especificidad del VPM en grupo de Gram positivos y Gram negativos.

DISCUSIÓN

La sepsis representa una de las principales causas de ingreso a las unidades de cuidados intensivos con una alta mortalidad, incluso si el tratamiento oportuno se ha instaurado, por lo que el diagnóstico lo más temprano posible mejora la probabilidad de supervivencia del paciente.

Las diversas guías internacionales, como el Surviving Sepsis y las guías de Cleveland, han dado importancia la identificación temprana del estado séptico mediante el uso de diversas escalas (como el qSOFA, SOFA, SIRS, APACHE) y marcadores bioquímicos, de los cuales, la procalcitonina es el más usado⁵⁻⁷.

El uso de dichos marcadores bioquímicos indicativos de infección en las Unidades de Cuidados Intensivos permitiría impactar en el pronóstico de los pacientes, sin embargo, dichos parámetros son en su mayoría costosos y poco accesibles para la mayoría de las unidades hospitalarias, lo que impacta de forma negativa en la evolución del paciente y acrecienta la mortalidad al retrasar el diagnóstico y, por ende, el tratamiento adecuado.

El presente estudio trató de evaluar el valor diagnóstico del VPM para la identificación de un proceso séptico de origen bacteriano, así como en su etiología de acuerdo con la clasificación por tinción de Gram (positivos y negativos).

Los hallazgos fueron los siguientes. Se encontró que el VPM permaneció elevado de forma constante por los 5 días en el cual se evaluó el proceso séptico bacteriano empleando criterios de Surviving Sepsis. En nuestro estudio, se encontró que el VPM mostró su mayor elevación en el día 1 de haber iniciado el proceso séptico y que un punto de corte >10.8 fL tiene una buena sensibilidad y especificidad para la identificación de la sepsis, además, que al transcurrir el tiempo (al menos en un periodo de 5 días), los valores de VPM siguen teniendo buen valor diagnóstico, pudiéndose emplear para el seguimiento de la evolución clínica de los pacientes. Respecto al día con mayor elevación del VPM, nuestros resultados contrastan con los encontrados por

Vélez-Páez en 2014 y por Tajarernmuang en 2016 donde se encontró que el VPM tenía un incremento más significativo al tercer día, siendo que, en nuestro estudio, fue al primer día donde se encontró mayor elevación del VPM, lo que apoyaría como herramienta bioquímica para la detección inicial y oportuna de sepsis en Unidades de Cuidados Intensivos en las que no cuenten con otras herramientas como la procalcitonina y, en unidades donde si cuenten con el insumo, el utilizar ambos parámetros como herramientas complementarias ^{55 56}. Autores como Guclu et al. ya habían propuesto desde el 2013 el uso de este parámetro bioquímico en centros hospitalarios donde no se contaran con otras herramientas bioquímicas diagnósticas, así que, con nuestros resultados, se soporta aún más esta idea al demostrar la utilidad para los fines mencionados³⁷.

Los valores de procalcitonina mostraron significancia estadística para la demostración de infección bacteriana en procesos sépticos, por lo que el uso de ambos parámetros permite la identificación de la sepsis además de poder sumarse como herramienta diagnóstica en otras mediciones de parámetros bioquímicos propuestos para sepsis como los estudiados por Orak en 2018 (ancho de distribución plaquetaria e índice plaquetas/linfocitos) y Kim en 2021 (ancho de distribución eritrocitaria, índice delta de neutrófilos y cociente VPM/plaquetas) para acrecentar la certeza al momento del diagnóstico y mejorar el pronóstico del paciente con la detección oportuna^{59 60}.

El aumento del VPM puede estar asociado a la propia respuesta inflamatoria del estado séptico. Se ha descrito que las plaquetas juegan un rol importante en la coagulopatía por sepsis, generando una mayor activación plaquetaria y posterior trombosis intravascular, lo que conlleva a un agotamiento plaquetario y aumento en su producción por parte de la médula ósea, con generación de plaquetas más grandes y con mayor actividad enzimática como lo demostró Gucyetmez y cols. en 2016²⁸. Además de favorecer la respuesta inmune mediante la interacción entre las plaquetas y los leucocitos con la expresión de TREM-1 en los neutrófilos y TLR-4 en las plaquetas ^{9 14 16}.

En referente al agente etiológico, de acuerdo con su clasificación por tinción de Gram, en los pacientes sépticos de nuestra unidad, el agente Gram positivo más frecuente fue *Staphylococcus epidermidis* y de los Gram negativos fue *Klebsiella pneumoniae*. Se encontró que un valor de corte de VPM >10.63 fL y >11.05 fL tienen una buena sensibilidad y especificidad para predecir infección por Gram positivos y Gram negativos respectivamente. Lo anterior refuerza las investigaciones de diversos autores como Tang, Gao, Djordjevic e Irvem quienes, en sus respectivos estudios, usando como criterio el VPM, tenían diferencias significativas entre Gram positivos y Gram negativos, aunque en nuestro estudio se encontraron puntos de corte mas elevados pero con significancia estadística⁵⁰⁻⁵³. Lo anterior permitiría de una forma más pronta el inicio de una antibioticoterapia más dirigida contra los posibles agentes causales del proceso séptico de acuerdo al contexto clínico del paciente, incluso desde el primer día de inicio del proceso séptico, lo que impactaría de forma positiva en el pronóstico y en la utilización de los antibióticos, en tanto se tienen algunos otros parámetros de laboratorio como lo son los cultivos y los antibiogramas para una terapia específica (que tienen un tiempo más prolongado hasta la obtención de resultados) y contribuir a evitar el surgimiento de resistencias bacterianas por el uso indiscriminado de antibióticos. Si bien en los estudios mencionados se enfocaron en la medición del VPM en muestras de hemocultivos de pacientes sépticos, nuestro estudio logró demostrar que, independientemente del sitio infeccioso primario, el empleo de este parámetro tiene una sensibilidad y especificidad aceptable para la identificación del grupo bacteriano causal (de acuerdo a la tinción de Gram).

Si bien autores como Ates y Aydemir, ambos en 2015, publicaron que la medición del VPM tenían poco soporte para ser empleados como marcador bioquímico para el diagnóstico de sepsis, diversos autores, en fechas más recientes, ha demostrado su utilidad tanto para el momento diagnóstico como para la determinación de la mortalidad^{42 43}. Ejemplo de ello es Montero-Chacón, quien, en 2018, encontró que la elevación del VPM durante el choque séptico por más de 72 hrs se asoció a mayores requerimientos de vasopresores y mayores días de ventilación mecánica⁴⁴. Nuestro estudio demostró que nuestra población con el diagnóstico de sepsis tiene una mayor estancia intrahospitalaria dentro de la Unidad de cuidados intensivos, por lo que el

empleo del VPM, tanto como marcador bioquímico en el diagnóstico de sepsis y el uso para identificar el tipo de agente bacteriano responsable del proceso infeccioso, favorecerían el empleo de una conducta terapéutica más adecuada, que no sólo impactaría en el pronóstico del paciente, sino también disminuiría los costos económicos que implica la hospitalización en UCI al reducir los días de estancia intrahospitalaria, siendo un incentivo que permitiría la optimización de los recursos en nuestro hospital.

CONCLUSIONES

El estudio que presentamos demostró que el uso del VPM tiene una adecuada sensibilidad y especificidad para la identificación del proceso séptico, siendo mas útil en el primer día desde que se cumplen los criterios diagnósticos de la sepsis. Debido a lo anterior, consideramos que su uso en los hospitales que no cuenten con otros parámetros bioquímicos, como procalcitonina, es una herramienta útil, de bajo costo y accesible que permite al personal de salud establecer la terapéutica indicada en las guías internacionales de una forma más oportuna y repercutir en el pronóstico del paciente.

Por otro lado, en unidades hospitalarias donde cuenten con más recursos en cuanto a las herramientas bioquímicas para el diagnóstico de la patología mencionada, tales como procalcitonina, el incorporar la medición del VPM permitirá incrementar la certeza diagnóstica en el paciente críticamente enfermo.

Además, el diagnóstico más temprano y por ende, el tratamiento, reduciría la estancia intrahospitalaria en las unidades de cuidado intensivo, lo que impactaría de forma positiva en el coste económico que genera la estancia de un paciente séptico en dichas unidades para los sistemas de salud. Aunado a lo anterior, la identificación lo más temprana posible de la sepsis y de su posible agente causal utilizando como criterio los niveles séricos de VPM, favorece el inicio de tratamiento antibiótico más dirigido y enfocado a tratar la enfermedad con mayor precisión, evitando efectos secundarios al paciente por el uso de múltiples antibióticos de amplio espectro así como prevenir la resistencia bacteriana ante su uso, cada vez más frecuente en la UCI.

RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones cabe mencionar el tamaño de muestra y el tiempo de seguimiento de los pacientes durante su estancia en UCI.

La pandemia por SARS-CoV2 también impactó en nuestro estudio, ya que, al ser nuestra unidad reconvertida para el tratamiento de estos pacientes, el tiempo del estudio tuvo que ser limitado, además de que las características de los pacientes no eran compatibles con nuestro estudio como para ser incluidas.

Con los resultados obtenidos, hace falta mayor investigación futura con mayor cantidad de muestra para una recomendación más robusta, además de estudios más dirigidos enfocados a identificar la utilidad del VPM en cada sitio del foco infeccioso primario de la infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 414-417.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
3. Gorordo-Delsol, L. A. (2017). Sepsis: el enemigo oculto entre líneas. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(4), 423.
4. Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Estrada-Escobar RA, Medveczky-Ordoñez NI, Amezcua-Gutiérrez MA, Morales-Segura MA, et al. Sepsis and septic shock in emergency departments of Mexico: a multicenter point prevalence study. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):486-92.
5. Napolitano, L. M. (2018). Sepsis 2018: definitions and guideline changes. *Surgical infections*, 19(2), 117-125.
6. Dugar, S., Choudhary, C., & Duggal, A. (2020). Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(1), 53-64.
7. Chen, A. X., Simpson, S. Q., & Pallin, D. J. (2019). Sepsis guidelines. *New England Journal of Medicine*, 380(14), 1369-1371.
8. Dewitte, A., Lepreux, S., Villeneuve, J., Rigotherier, C., Combe, C., Ouattara, A., & Ripoche, J. (2017). Blood platelets and sepsis pathophysiology: a new therapeutic prospect in critical ill patients?. *Annals of intensive care*, 7(1), 1-18.
9. Gutiérrez-Romero, A., Gutiérrez-Grobe, Y., & Carrillo-Esper, R. (2013). Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex*, 29(3), 307-10.
10. Gómez-Gómez, B., Rodríguez-Weber, F. L., & Díaz-Greene, E. J. (2018). Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Medicina interna de México*, 34(2), 244-263.
11. van der Poll, T., & Parker, R. I. (2020). Platelet activation and endothelial cell dysfunction. *Critical care clinics*, 36(2), 233-253.

12. SA de Hematología, S. A. (2018). *Hematología: Volumen 22-Número Educacional-II Jornadas Latinoamericanas de la SAH* (Vol. 6). Sociedad Argentina de Hematología
13. de Hematología, S. A. (2017). *Hematología: Volumen 21-Número Educacional-Fisiología de la Hemostasia Normal* (Vol. 4). Sociedad Argentina de Hematología.
14. Iba, T., & Levy, J. H. (2018). Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(2), 231-241.
15. Schattner, M. (2019). Platelet TLR4 at the crossroads of thrombosis and the innate immune response. *Journal of Leukocyte Biology*, 105(5), 873-880.
16. Claushuis, T. A., Van Der Veen, A. I., Horn, J., Schultz, M. J., Houtkooper, R. H., Van'T Veer, C., & Van Der Poll, T. (2019). Platelet Toll-like receptor expression and activation induced by lipopolysaccharide and sepsis. *Platelets*, 30(3), 296-304.
17. Noris, P., Melazzini, F., & Balduini, C. L. (2016). New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets*, 27(7), 607-612.
18. Carrillo-Esper, R., Carrillo-Córdova, D. M., Carrillo-Córdova, C. A., & Carrillo-Córdova, L. D. (2013). Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica. *Médica Sur*, 20(1), 17-20.
19. Korniluk, A., Koper-Lenkiewicz, O. M., Kamińska, J., Kemon, H., & Dymicka-Piekarska, V. (2019). Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators of inflammation*, 2019.
20. Farré, A. L., & Macaya, C. (2013). Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista española de cardiología suplementos*, 13, 2-7.
21. Chen J, Wei H. Immune intervention in sepsis. *Front Pharmacol*. 2021;12:718089.
22. Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, Novick D, Rubinstein M, Moldawer LL, et al. Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun*. 2003;71(10):5803-13.
23. Tunjungputri RN, van de Heijden W, Urbanus RT, de Groot PG, van der Ven A, de Mast Q. Higher platelet reactivity and platelet-monocyte complex formation

- in Gram-positive sepsis compared to Gram-negative sepsis. *Platelets*. 2017;28(6):595-601.
24. Shannon O. The role of platelets in sepsis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(1):27-37.
 25. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-negative bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2).
 26. Surewaard, B. G., Thanabalasuriar, A., Zeng, Z., Tkaczyk, C., Cohen, T. S., Bardoel, B. W., ... & Kubes, P. (2018). α -Toxin induces platelet aggregation and liver injury during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Cell host & microbe*, 24(2), 271-284.
 27. Wu, X., Li, Y., & Tong, H. (2020). Research Advances in the Subtype of Sepsis-Associated Thrombocytopenia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620959467.
 28. Gucyetmez, B., & Atalan, H. K. (2016). C-reactive protein and hemogram parameters for the non-sepsis systemic inflammatory response syndrome and sepsis: What do they mean?. *PLoS One*, 11(2), e0148699.
 29. Eubank TA, Long SW, Perez KK. Role of rapid diagnostics in diagnosis and management of patients with sepsis. *J Infect Dis*. 2020;222(Suppl 2):S103-9.
 30. Mangioni D, Peri AM, Rossolini GM, Viaggi B, Perno CF, Gori A, et al. Toward rapid sepsis diagnosis and patient stratification: What's new from microbiology and omics science. *J Infect Dis*. 2020;221(7):1039-47.
 31. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2019;7(1):22.
 32. Lee, J. H., Park, M., Han, S., Hwang, J. J., Park, S. H., & Park, S. Y. (2018). An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognoses of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PloS one*, 13(12).
 33. Amal, A., Mahmoud, A., Zeinab, H., Zeinab, A., & Eman, A. (2017). Mean Platelet Volume is a Promising Diagnostic Marker for Systemic Inflammation in Cirrhotic Patients with Ascitic Fluid Infection. *J Mol Biomark Diagn*, 8(354), 2.

34. Vélez, J. L. (2018). ¿El volumen medio plaquetario es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos?: Revisión de la literatura. *Revista Medica Herediana*, 29(2), 116-120.
35. Thorup, C. V., Christensen, S., & Hvas, A. M. (2020, June). Immature platelets as a predictor of disease severity and mortality in sepsis and septic shock: a systematic review. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 41, No. 03, pp. 320-327). Thieme Medical Publishers.
36. Becchi, C., Al Malyan, M., Fabbri, L. P., Marsili, M., Boddi, V., & Boncinelli, S. (2006). Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva anestesiológica*, 72(9), 749.
37. Guclu, E., Durmaz, Y., & Karabay, O. (2013). Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African health sciences*, 13(2), 333-338.
38. Kim, C. H., Kim, S. J., Lee, M. J., Kwon, Y. E., Kim, Y. L., Park, K. S., ... & Kang, S. W. (2015). An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PloS one*, 10(3), e0119437.
39. Vélez Paez, J. L. (2014). *Volumen medio plaquetario predictor de mortalidad en sepsis en pacientes críticos* (Bachelor's thesis, Quito: USFQ, 2014).
40. Vélez, P. A., Baldeón, L., & Vélez-Paez, J. L. (2021). Behavior of mean platelet volume in critical care patients with and without sepsis.
41. Lee, J. H., Park, M., Han, S., Hwang, J. J., Park, S. H., & Park, S. Y. (2018). An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognoses of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PloS one*, 13(12), e0208715.
42. Ates, S., Oksuz, H., Dogu, B., Bozkus, F., Ucmak, H., & Yanit, F. (2015). Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi medical journal*, 36(10), 1186.
43. Aydemir, H., Piskin, N., Akduman, D., Kokturk, F., & Aktas, E. (2015). Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*, 26(4), 331-335.

44. Montero-Chacón, L. B., Padilla-Cuadra, J. I., Chiou, S. H., & Torrealba-Acosta, G. (2018). High-density lipoprotein, mean platelet volume, and uric acid as biomarkers for outcomes in patients with sepsis: an observational study. *Journal of intensive care medicine*, 0885066618772825.
45. Vardon-Bounes, F., Gratacap, M. P., Groyer, S., Ruiz, S., Georges, B., Seguin, T., ... & Minville, V. (2019). Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PloS one*, 14(10), e0223553
46. Fogagnolo, A., Taccone, F. S., Campo, G., Montanari, G., Capatti, B., Ferraro, G., ... & Spadaro, S. (2020). Impaired platelet reactivity in patients with septic shock: a proof-of-concept study. *Platelets*, 31(5), 652-660.
47. Gao, Y., Li, Y., Yu, X., Guo, S., Ji, X., Sun, T., ... & Li, L. (2014). The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One*, 9(8), e103761
48. Li, X. T., Yan, Z., Wang, R. T., & Yu, K. J. (2019). Preoperative Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width Predict Postoperative Sepsis in Patients with Colorectal Cancer. *BioMed research international*, 2019.
49. Mangalesh, S., Dudani, S., & Malik, A. (2021). Platelet Indices and Their Kinetics Predict Mortality in Patients of Sepsis. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 37(4), 600-608.
50. Tang, W., Zhang, W., Li, X., Cheng, J., Liu, Z., Zhou, Q., & Guan, S. (2020). Hematological parameters in patients with bloodstream infection: A retrospective observational study. *Journal of Infection in Developing Countries*, 14(11).
51. Gao, Q., Li, Z., Mo, X., Wu, Y., Zhou, H., & Peng, J. (2021). Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. *Journal of clinical laboratory analysis*, 35(9), e23927.
52. Djordjevic, D., Rondovic, G., Surbatovic, M., Stanojevic, I., Udovicic, I., Andjelic, T., ... & Vojvodic, D. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients:

which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia?. *Mediators of inflammation*, 2018.

53. İrvem, A., & Aksaray, S. (2018). Procalcitonin, c-reactive protein, leukocyte, mean platelet volume levels in bloodstream infections. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 9(5), 391-395.
54. Tajarernmuang, P., Phrommintikul, A., Limsukon, A., Pothirat, C., & Chittawatanarat, K. (2016). The role of mean platelet volume as a predictor of mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical care research and practice*, 2016.
55. Vélez-Paez, J. L., Velarde-Montero, C., Irigoyen-Mogro, E., Vélez-Páez, P., Cifuentes-López, P., Vélez, J. W., ... & Barboza, J. J. (2020). Volumen plaquetario medio como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis: revisión sistemática y metanálisis. *Infectio*, 24(3), 162-168.
56. Vélez-Páez JL, Legua P, Vélez-Páez P, Irigoyen E, Andrade H, Jara A, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262356
57. Sánchez Calzada, A., Navarro Adame, J. L., Delgado Ayala, L. Y., Torres Aguilar, O., Franco Granillo, J., Aguirre Sánchez, J., ... & Torres Gómez, A. (2016). Utilidad del volumen plaquetario medio para descartar sepsis. *Medicina Crítica*, 30(2), 87-94.
58. Takada, T., Hoogland, J., Yano, T., Fujii, K., Fujiishi, R., Miyashita, J., ... & Moons, K. G. (2020). Added value of inflammatory markers to vital signs to predict mortality in patients suspected of severe infection. *The American journal of emergency medicine*, 38(7), 1389-1395.
59. Kim, J. H., Lee, Y., Cho, Y. S., Sohn, Y. J., Hyun, J. H., Ahn, S. M., ... & Song, Y. G. (2021). A modified simple scoring system using the red blood cell distribution width, delta neutrophil index, and mean platelet volume-to-platelet count to predict 28-day mortality in patients with sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36(8), 873-878.
60. Orak, M., Karakoç, Y., Üstündag, M., Yildirim, Y., Celen, M. K., & Güloğlu, C. (2018). An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality

in patients with sepsis who applied to the emergency department. *Nigerian journal of clinical practice*, 21(5), 667-671.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS						
		VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR BIOQUÍMICO DIFERENCIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA POR GRAM POSITIVOS Y GRAM NEGATIVOS EN PACIENTES SÉPTICOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS				
DATOS DEL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS						
NOMBRE:						
EDAD:				GÉNERO:		
TA:		FC:		FR:		
DÍAS TOTALES DE ESTANCIA EN UCI						
DATOS DURANTE SU ESTANCIA EN UCI				CULTIVO		
DÍA/PARÁMETRO	SOFA	VPM	PROCALCITONINA	SITIO	GRAM	GÉNERO/ESPECIE
1						
2						
3						
4						
5						
NOTAS						



Secretaría
de Salud

Gobierno de Puebla

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HGZNP "BI"

ASUNTO: AUTORIZACION DE TESIS

DRA. LIS ROSALES BÁEZ

SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO FMBUAP
P R E S E N T E.

Por Medio del presente, hago de su conocimiento que el C. Carlos Enrique López Rodríguez, Médico Residente de la Especialidad de Medicina Interna, realizó su Tesis con título: "VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR BIOQUÍMICO DIFERENCIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES SEPTICOS DE LA UCI", realizado en el Hospital General Zona Norte de Puebla, "Bicentenario de la Independencia", bajo la dirección de la Dra. Laura Leticia Soriano Orozco y Química Moncerrat Fernández Candelario, ha sido revisada en su contenido y estructura, por lo que se autoriza para su impresión.

Sin más por el momento y agradeciendo su apoyo, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

H. PUEBLA DE ZARAGOZA A 14 SEPTIEMBRE DE 2022

"SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN"

AUTORIZA
DRA. MARIANA L. MIGUEL
SARDANETA
JEFA DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HGZNP "BI"

DRA. LAURA LETICIA SORIANO
OROZCO
ASESOR EXPERTO

Dra. María Elena Luna Ruiz
Ced. Prof. 3503827
Vb. Bo.
DRA. MARIA ELENA LUNA RUIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN
DEL HGZNP "BI"
COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN
HGZN

QFB. MONCERRAT FERNÁNDEZ
CANDELARIO
ASESOR METODOLÓGICO

Calle 88 poniente y 7 norte Inf. San Pedro
Tel. 222228452, CP. 72230
Correo: investigacionhgzn2020@gmail.com

DENUNCIAS E INCONFORMIDADES
800 466 37 86
PROINTEGRIDAD
prointegridad.puebla.gob.mx

