



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**UTILIDAD DEL VOLUMEN MEDIO
PLAQUETARIO COMO PREDICTOR
DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN
PACIENTES SÉPTICOS**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

Jorge Luis Vélez Páez

Lima-Perú

2021

ASESOR

Dr. Pedro Esteban Legua Leiva

JURADO DE TESIS

DR. GUSTAVO FRANCISCO GONZALES RENGIFO

PRESIDENTE

DRA. CORALITH MARLINDA GARCIA APAC

VOCAL

DR. CESAR PAUL EUGENIO CARCAMO CAVAGNARO

VOCAL

DRA. LARISSA OTERO VEGAS

SECRETARIA

DEDICATORIA

**A mi abuelo, que, aunque ya no está conmigo, forjó la disciplina y las ganas
de crecer día a día.**

**A mis hijos y a mi esposa, motor diario y motivo de sobra para conseguir mis
sueños.**

A mi familia, ese núcleo imperdible y necesario.

AGRADECIMIENTOS

**A los docentes, personal administrativo y a todos los que conforman la
Universidad Peruana Cayetano Heredia, que de una u otra forma me
ayudaron en este camino.**

**Al Dr. Pedro Saona, que con su dirección nos llevó al punto final de este reto
académico y personal.**

**Al Dr. Pedro Legua, mi tutor, que con sus recomendaciones puntuales y sus
aportes trascendentales dio forma y fondo a mi investigación.**

**A mis compañeros, con quienes se compartió momentos amargos y felices, y
que con su apoyo se logró caminar y persistir.**

FINANCIAMIENTO

Tesis autofinanciada.

TABLA DE CONTENIDOS.

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
II.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
II.2. JUSTIFICACIÓN.....	3
III. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	5
IV. OBJETIVOS.	17
OBJETIVO PRINCIPAL:	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	17
V. HIPÓTESIS.	18
VI. MATERIALES Y MÉTODOS.	19
VI.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
VI.2. POBLACIÓN.	19
VI.3. TAMAÑO MUESTRAL.	20
VI.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	21
VI.5. VARIABLES.....	22
VI.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	23
VI.7. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS.	24
VI.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.	25
VII. RESULTADOS.....	26
I. DISCUSIÓN.....	52
II. CONCLUSIONES.....	58
III. RECOMENDACIONES.	60
IV. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS	61
ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. CAMBIOS MORFOLÓGICOS PLAQUETARIOS INDUCIDOS POR LA SEPSIS Y SU IMPACTO SISTÉMICO. EN A. PLAQUETA NO ACTIVADA DE FORMA DISCOIDEA; EN B Y C. PLAQUETAS ACTIVADAS QUE INCREMENTAN SU TAMAÑO, MODIFICAN SU MORFOLOGÍA HACIA ESFÉRICAS CON PSEUDÓPODOS.10

ÍNDICE DE GRÁFICOS

<u>GRÁFICO 1. CURVA ROC DE VMP PARA PREDECIR RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS</u>	<u>36</u>
<u>GRÁFICO 2. CURVA ROC DEL COCIENTE VMP/PLAQUETAS PARA PREDECIR RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS. ..</u>	<u>38</u>
<u>GRÁFICO 3. CURVA ROC DEL LACTATO SÉRICO Y PROCALCITONINA PARA PREDECIR RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS.</u>	<u>39</u>
<u>GRÁFICO 4. CURVA ROC DEL VMP PARA PREDECIR CHOQUE SÉPTICO EN PACIENTES SÉPTICOS.</u>	<u>40</u>
<u>GRÁFICO 5. CURVA ROC DEL COCIENTE VMP/PLAQUETAS PARA PREDECIR CHOQUE SÉPTICO EN PACIENTES SÉPTICOS.</u>	<u>41</u>
<u>GRÁFICO 6. CURVA DE SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE PACIENTES CON SEPSIS.....</u>	<u>45</u>
<u>GRÁFICO 7. CURVA DE SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE PACIENTES CON SEPSIS POR PUNTO DE CORTE DEL VMP DE LOS DÍAS A: UNO (1), B: DOS (2) Y C: TRES (3).</u>	<u>46</u>
<u>GRÁFICO 8. CURVA DE SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE PACIENTES CON SEPSIS POR PUNTO DE CORTE DEL COCIENTE VMP/PLAQUETAS DE LOS DÍAS A: UNO (1), B: DOS (2) Y C: TRES (3).</u>	<u>48</u>
<u>GRÁFICO 9. CURVA DE SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE PACIENTES CON SEPSIS POR PUNTO DE CORTE DEL LACTATO SÉRICO.</u>	<u>49</u>

ÍNDICE DE TABLAS.

<u>TABLA 1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON SEPSIS POR CONDICIÓN DE EGRESO NO SOBREVIVIENTE O SOBREVIVIENTE.</u>	28
<u>TABLA 2. COMPARACIÓN PARÁMETROS DE LABORATORIO DE PACIENTES CON SEPSIS POR CONDICIÓN DE EGRESO NO SOBREVIVIENTE O SOBREVIVIENTE.</u>	31
<u>TABLA 3. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON SEPSIS POR CONDICIÓN PRESENCIA O NO DE CHOQUE SÉPTICO.</u>	33
<u>TABLA 4. COMPARACIÓN PARÁMETROS DE LABORATORIO DE PACIENTES CON SEPSIS POR CONDICIÓN PRESENCIA O NO DE CHOQUE SÉPTICO.</u>	35
<u>TABLA 5. COMPARACIÓN VALORES DE SOFA SEGÚN PUNTOS DE CORTE DEL VMP Y EL COCIENTE VMP/PLAQUETAS.</u>	42
<u>TABLA 6. SUPERVIVENCIA ACUMULADA DE PACIENTES CON SEPSIS.</u>	44
<u>TABLA 7. REGRESIÓN DE COX PARA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON SEPSIS.</u>	51

RESUMEN

Introducción. La sepsis es un problema de salud pública de alta prevalencia y mortalidad. Los biomarcadores son una herramienta para determinar diagnóstico, severidad y pronóstico en estos pacientes. El volumen medio plaquetario (VMP), un biomarcador reportado en los hemogramas rutinarios ha sido investigado y se presenta prometedor para determinar desenlaces fuertes en pacientes sépticos

Objetivos. Evaluar si el VMP es un predictor independiente de severidad y mortalidad en pacientes con sepsis. Además, verificar el comportamiento del cociente VMP/plaquetas para las mismas variables desenlace.

Materiales y métodos. Estudio prospectivo de datos secundarios que incluyó a 155 pacientes adultos ingresados en la unidad de terapia intensiva, con diagnóstico de sepsis bajo criterios SEPSIS 3; en los que se midió el VMP en fentolitros (fL) y el cociente VMP/plaquetas en los días 1, 2 y 3. Se consideró como desenlace final a la mortalidad a los 28 días y la severidad clínica (estimada como puntuación de SOFA y presencia de choque séptico). Se realizaron análisis bivariantes para comparar las características clínicas y los parámetros de laboratorio entre no sobrevivientes y sobrevivientes, para las variables categóricas se aplicó el chi cuadrado y para las variables cuantitativas se empleó la prueba de Mann-Whitney. Se realizó análisis de supervivencia comparando las curvas mediante prueba Log Rank (Mantel-Cox), y como análisis multivariado la regresión de Cox

Resultados. Se encontró que en pacientes con sepsis los valores elevados del VMP en el día 3 y del cociente VMP/plaquetas en los días 2 y 3 se asociaron con mortalidad; con puntos de corte en VMP de >9,45fL (día 1) y >9,15fL (día 3) y en cociente de >6,04, >5,53 y >3,95 en todos los días de seguimiento, determinaron

mortalidad en las curvas de supervivencia y fueron predictores independientes de mortalidad al ser analizados de forma individual con la regresión de COX con HR para VMP día 1 de 2,09 (IC95% 1,19-3,70 p: 0,011), VMP día 3 de 2,37 (IC95% 1,13-4,97 p: 0,023) y para el cociente VMP/plaquetas día 1 1,82 (IC95% 1,03-3,21 p: 0,039) y día 3 3,54 (IC95% 1,36-9,26 p: 0,001). El lactato también fue predictor independiente de mortalidad con HR de 1.9 (IC95% 1,08-3,35 p: 0,026)

En la estimación de severidad clínica dada por presencia de choque séptico, el VMP del día 3 (8,55fL) y 3 (8,55fL) y los cocientes de los días 1 (4,42), 2 (4,21) y 3 (6,05), fueron predictores moderados que alcanzaron significancia en las curvas ROC; al igual que; la severidad clínica establecida SOFA, en donde, el VMP y el cociente VMP/plaquetas de los días 1 al 3, fueron siempre superiores en no sobrevivientes con significancia en todas las categorías

Conclusiones. El volumen medio plaquetario y el cociente VMP/plaquetas son predictores de severidad clínica y de mortalidad en sepsis. El VMP y el cociente que deriva de él, son indicadores que marcan el comportamiento biológico de la plaqueta en la sepsis y predicen severidad clínica y mortalidad y que tienen un bajo costo, por ello deberían ser considerados como herramientas que guíen la terapéutica de la sepsis.

Palabras clave. VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO, SEPSIS, MORTALIDAD, CHOQUE SÉPTICO. (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Background. Sepsis is a public health problem with high prevalence and mortality. Biomarkers are a tool to determine diagnosis, severity and prognosis in these patients. Platelet mean volume (MPV), a biomarker reported in routine blood counts, has been investigated and shows promise for determining strong outcomes in septic patients

Objective. To assess whether the VMP is an independent predictor of severity and mortality in patients with sepsis. In addition, verify the behavior of the VMP / platelets ratio for the same outcome variables.

Materials and methods. Prospective study of secondary data that included 163 adult patients admitted to the intensive care unit, diagnosed with sepsis under SEPSIS criteria. 3; in which the MPV in fentoliters (fL) and the MPV / platelet ratio were measured on days 1, 2 and 3. Mortality at 28 days and clinical severity (estimated as SOFA score and presence of septic shock). Bivariate analyzes were performed to compare the clinical characteristics and laboratory parameters between non-survivors and survivors. Chi square was applied for categorical variables and the Mann-Whitney test was used for quantitative variables. Survival analysis was performed comparing the curves using the Log Rank test (Mantel-Cox), and the Cox regression as a multivariate analysis.

Results. It was found that in patients with sepsis, elevated values of MPV on day 3 and of the MPV / platelet ratio on days 2 and 3 were associated with mortality; and with cut-off points in MPV of $> 9.45\text{fL}$ (day 1) and $> 9.15\text{fL}$ (day 3) and a ratio of > 6.04 , > 5.53 and > 3.95 on all follow-up days, determined mortality in the survival curves and were independent predictors of mortality when analyzed individually

with the regression of COX with HR for VMP day 1 of 2.09 (95% CI 1.19-3.70 p: 0.011), VMP day 3 of 2.37 (CI95% 1.13-4.97 p: 0.023) and for the ratio VMP / platelets day 1 1.82 (CI95% 1.03-3.21 p: 0.039) and day 3 3 .54 (95% CI 1.36-9.26 p: 0.001). Lactate was also an independent predictor of mortality with HR of 1.9 (95% CI 1.08-3.35 p: 0.026)

In the estimate of clinical severity given by the presence of septic shock, the MPV on day 3 (8.55fL) and 3 (8.55fL) and the ratios on days 1 (4.42), 2 (4.21) and 3 (6.05), were moderate predictors that reached significance in the ROC curves; like; the established clinical severity SOFA, where the VMP and the VMP / platelet ratio from days 1 to 3 were always higher in non-survivors with significance in all categories

Conclusions. The mean platelet volume and the MPV / platelet ratio are predictors of clinical severity and mortality in sepsis. The VMP and the quotient derived from it are indicators that mark the biological behavior of the platelet in sepsis and predict clinical severity and mortality and have a low cost, therefore they should be considered as tools that guide the treatment of sepsis.

Keywords. MEAN PLATELET VOLUME, SEPSIS, MORTALITY, SEPTIC SHOCK. (Source: MESH-NIH)

I. INTRODUCCIÓN.

La sepsis se define como la respuesta desregulada del organismo a una noxa infecciosa (1), de alta prevalencia, y en la que pocas medidas han podido disminuir su mortalidad, exceptuando el inicio temprano de la antibioticoterapia y el soporte de fallos orgánicos adecuado.

La posibilidad de determinar la severidad de esta entidad es importante y se han conseguido avances con escalas y marcadores fisiológicos (escala APACHE II), bioquímicos (procalcitonina, interleucina 6, proteína C reactiva) y anatómicos, sin embargo, muchos de ellos no son asequibles a la práctica clínica rutinaria ya sea por falta de disponibilidad o alto costo para realizarlos.

Las plaquetas han recibido una atención creciente por su papel en la fisiopatología de las enfermedades infecciosas, inflamatorias e inmunitarias. En la sepsis, un recuento bajo de plaquetas es un indicador bien conocido de mal pronóstico (2,3). El volumen medio plaquetario (VMP) medido en fentolitros (fL) y el cociente (ratio) entre el VMP y el conteo absoluto de plaquetas, son biomarcadores anatómicos derivados de las plaquetas, poco utilizados, pero reportados en los hemogramas rutinarios que están adquiriendo interés creciente como marcadores de evolución a disfunción orgánica múltiple, severidad clínica y mortalidad en estados sépticos (2,3).

Por esta razón, es necesario trabajar sobre este tema, ya que demostrar que el VMP es un biomarcador pronóstico en sepsis, significaría tener una herramienta práctica, costo-efectiva y rápidamente disponible.

El objetivo de este estudio es demostrar la utilidad del volumen medio plaquetario como predictor de mortalidad y severidad en pacientes con sepsis.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

II.1. Planteamiento del problema.

Pregunta clínica: ¿En pacientes con sepsis el incremento del volumen medio plaquetario es un marcador de mortalidad y severidad?

P. Pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis a la unidad de terapia intensiva del hospital Pablo Arturo Suárez.

I. Medición del volumen medio plaquetario (VMP) en pacientes con sepsis no sobrevivientes.

C. Medición del volumen medio plaquetario (VMP) en pacientes con sepsis sobrevivientes.

O. Mortalidad a los 28 días y severidad clínica.

II.2. Justificación.

El estudio se justifica, ya que aborda una temática que genera un alto porcentaje de los ingresos a las unidades de terapia intensiva de Quito-Ecuador, la SEPSIS; y aportará con la investigación de un determinante de severidad/mortalidad de fácil acceso, bajo costo y rápida disponibilidad. Estudios primarios y recientes meta-análisis no son concluyentes sobre la utilidad del VMP en sepsis, por lo que establecer el rol de este indicador con un estudio con una muestra relevante es pertinente.

Además, desde un punto de vista coste-efectividad; el poder determinar que su disminución luego de un tratamiento antibiótico a las 48 a 72 horas; podría justificar un tiempo más corto de terapia antimicrobiana, convirtiéndose en una medida además fármaco económica. La diferencia de costo entre un hemograma que reporta el VMP versus la determinación sérica de procalcitonina varía entre 70 a 90 dólares por muestra.

III. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.

¿QUE ES EL VMP?

El VMP es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas, es además un indicador de la activación plaquetaria. (4)

El VMP depende de la megacariopoyesis y la trombopoyesis, entonces, está influenciado por los niveles de interleucinas y trombopoyetina. (4)

Mientras más grande es la plaqueta, mayor capacidad tiene de activarse y generar un estado pro trombótico. (4)

No se cuenta con un punto de corte fijo porque los valores son cambiantes y varían de población en población, de acuerdo con la técnica utilizada para medirlo y el tiempo de realización de la prueba; sin embargo, está establecido que los valores superiores a 9,5 (fL) se correlacionan con enfermedades que tienen como sustrato la inflamación, disfunción endotelial y un estado protrombótico. (4)

En el pasado el uso del VMP se limitaba al diagnóstico de alteraciones plaquetarias inusuales (trombocitopenias congénitas o autoinmunes), sin embargo, en la modernidad ha adquirido gran importancia en patología clínica, siendo utilizado para determinar morbilidad y mortalidad en varias entidades nosológicas de diversa fisiopatología (infecciones, cardiovasculares, metabólicas).

La elevación del VMP se asocia con otros marcadores de actividad plaquetaria, incluyendo el incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis del tromboxano, liberación de β -trombomodulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas. (4)

Está demostrado que el incremento del VMP se asocia con mal pronóstico en pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus, sepsis, enfermedades cardiovasculares, embolismo pulmonar, tabaquismo y enfermedades inmuno- inflamatorias. (4,5,6)

MEDICIÓN DEL VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO

Datos científicos han demostrado que la medición del VMP tiene utilidad diagnóstica como marcador de riesgo en varias patologías; sin embargo, muchos clínicos no utilizan este parámetro debido a las dificultades asociadas con la medición de este marcador. (4)

Los problemas técnicos asociados son los siguientes:

a) Las diferentes técnicas para medir VMP dan resultados diferentes. El sistema Beckman-Coulter utiliza impedanciometría y calcula el volumen plaquetario medio a través de una curva plaquetaria ajustada. Los instrumentos de Bayer utilizan la dispersión de láser en dos ángulos; el histograma plaquetario se calcula por el ángulo de dispersión más alto; con base en eso se calcula el VMP. Al correlacionar los resultados

de estos dos instrumentos de medición se observó una diferencia superior a 40%. (4)

b) No existe calibración estandarizada. (4)

c) El VMP en las muestras anti coaguladas con Ácido Etilen Diamino Tetracético (EDTA), muestra incremento progresivo del tamaño plaquetario cuando se mide por impedanciometría. En promedio, el aumento de VMP es de 30% después de cinco minutos de la exposición, y del 10 a 15% en las siguientes dos horas. El efecto de EDTA en el VMP con medición por análisis óptico no está bien documentado, pero es impredecible, disminuyendo en muchas de las muestras de algunos pacientes y aumentando en otras. (4)

Sobre este tema, Agustino AM et al, (7) en 933 pacientes sanos, encontró, que definitivamente el VMP es superior cuando se utiliza EDTA comparado con citrato como anticoagulante, sin embargo, este hallazgo no hace que deje de existir una buena correlación entre estos dos valores (r: 0.91).

Actualmente hay en el mercado tubos con EDTA de diversos tipos, de ellos el EDTA K3, con 7.5 mg de EDTA tripotásico o dipotásico (poca cantidad), reducen la activación plaquetaria protegiendo a las plaquetas durante el contacto de la sangre con la superficie interna de vidrio del tubo. Son ideales para la realización del recuento de leucocitos,

plaquetas, y hematíes y también para la determinación de la fórmula leucocitaria, ya que se conserva la morfología de las células de la sangre, tratando de minimizar el efecto del anticoagulante sobre los índices plaquetarios.

VMP Y SEPSIS.

Van der Lelie y Von dem Borne en 1983, demostraron que el VMP se incrementaba en la enfermedad infecciosa invasiva (sepsis), pero no en la infección local, y que este biomarcador se normalizaba al controlar la enfermedad infecciosa sistémica. (8)

En la sepsis, el daño endotelial activa las plaquetas, produciendo la expresión y liberación de citoquinas, quimioquinas y moléculas de superficie que juegan un rol importante en la hemostasia y a nivel inmunológico promoviendo el reclutamiento de leucocitos al tejido injuriado. Con excepción de la IL-1, las moléculas con funciones inmunes son almacenadas en los gránulos plaquetarios. Las plaquetas poseen tres diferentes tipos de gránulos, gránulos alfa, densos y lisosomas. Recientemente un posible nuevo tipo de gránulos ha sido descrito, denominados gránulos T (9,10).

Aún el rol del VMP en la sepsis no está del todo comprendido, sabemos que al activarse ante la presencia de interleuquinas proinflamatorias, cambian morfológicamente de discoides a esféricas con pseudópodos

(Figura 1), incrementan su tamaño y aumentan su producción (11) y pueden expresar receptores para inmunoglobulina G (IgG) con la consecuente participación en la inmunidad adaptativa (12) y tipo Toll para reconocimiento de patrones moleculares a patógenos bacterianos. (13) Las plaquetas jóvenes son más grandes que las plaquetas viejas y su presencia excesiva indica incremento de la producción plaquetaria, son, más funcionales metabólicamente y enzimáticamente y con mayor efecto protrombótico, por que producen más tromboxano A₂, p-selectina y glicoproteína IIIa. (4,14)

En presencia de trombopoyetina, los megacariocitos, presentan extensiones dependientes de microtúbulos, formando pseudópodos alargados

llamados proplaquetas, que permiten la liberación de plaquetas jóvenes a la sangre, está ya demostrado que estas plaquetas jóvenes tienen un volumen alto (15,16,17). Nishimura y col. (18) demostraron que las plaquetas jóvenes tienen importantes diferencias funcionales debido a una menor organización de sus microtúbulos, contribuyendo a un desenlace negativo en pacientes con sepsis. (18)

VMP y SEPSIS

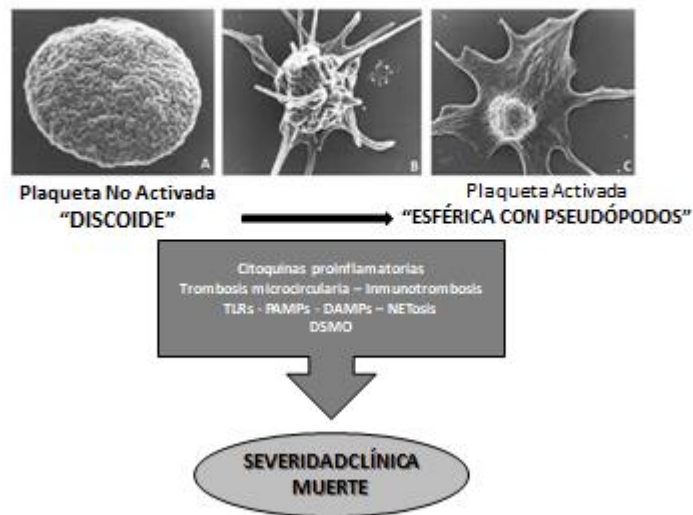


Figura 1. Cambios morfológicos plaquetarios inducidos por la sepsis y su impacto sistémico. En A. plaqueta no activada de forma discoidea; en B y C. plaquetas activadas que incrementan su tamaño, modifican su morfología hacia esféricas con pseudópodos.

Investigadores de la Klinikum St. Georg (Leipzig, Alemania) (19) realizaron un estudio con 191 pacientes (edad media 72 años, 38% mujeres) con sepsis documentada. Los investigadores evaluaron prospectivamente el VMP al momento de la admisión, en el inicio de la sepsis, en el diagnóstico de sepsis, y durante el curso de la enfermedad, como un marcador para la predicción de los resultados. Estos datos fueron comparados con datos de 56 pacientes (edad mediana, 74 años, mujeres, 45,5%) con sangrado agudo gastrointestinal superior e inferior (GI), que sirvieron como controles. Al mismo tiempo, se recolectaron datos sobre otros biomarcadores estándar de laboratorio y de parámetros clínicos. (19) Los resultados mostraron que el VMP en la admisión y al inicio de los síntomas se asoció fuertemente con mortalidad como

desenlace. De 183 pacientes con sepsis, 41 (21,5%) de los que murieron, tenían el VMP mayor al del de los supervivientes (9,6 vs 9,19 fL, respectivamente). En el momento en que los hemocultivos fueron positivos, esos valores habían aumentado (11,2 vs 9,7 fL). Parámetros como la temperatura, el conteo de leucocitos, el lactato, la procalcitonina, y la proteína C-reactiva (PCR), por otro lado, no fueron del todo predictivos del resultado. Luego, los investigadores determinaron que el mejor predictor de muerte o de supervivencia fue cuando se utiliza un valor discriminatorio de VMP 8.7 fL.

Vélez y col, determinaron que el volumen medio plaquetario igual o mayor a 10 (20) y luego en un estudio con mayor número de pacientes, un VMP > 8,7 (AUC: 0,87) (21,22), se asoció con incremento en la mortalidad, los estudios fueron realizados en pacientes críticos con sepsis de cualquier etiología.

Sánchez-Calzada y col (23), en un estudio prospectivo con 202 pacientes, determinaron que el VMP inferior a 7,7 fL es una herramienta útil para descartar etiología infecciosa del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En 2015, Ates y col (24) en un estudio de casos y controles intentaron determinar que el VMP y el cociente entre VMP/contaje plaquetario podía indicar que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se debía a procesos sépticos, sin éxito ya que los valores de sensibilidad y especificidad tanto del VMP y el cociente VMP/contaje plaquetario fueron bajos y sin significancia estadística. (24). Sobre la misma

temática; Oh GH y col (25) en 2016, realizaron un estudio retrospectivo en 120 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico reanimados por una terapia guiada por objetivos y demostraron que el VMP y el conteo plaquetario por sí solos, no eran buenos estimadores de mortalidad; sin embargo, el cociente VMP/ conteo plaquetario a la admisión ($> 3,71$ HR: 4,274; IC95%: 1,228 a 14,874; $p = 0,023$) y a las 24 horas ($> 6,49$ HR: 2,719; IC95%: 1,048-7,051; $p = 0,04$), fueron buenos predictores de mortalidad a los 28 días. (25)

Tajarermmuang y col (14) en 2016, realizaron un meta-análisis de 11 estudios observacionales con 3274 pacientes críticos, el objetivo fue demostrar la utilidad del VMP como predictor de mortalidad, los resultados indicaron que el VMP a partir del tercer día es un buen biomarcador, el rendimiento en el primero y segundo día no alcanzó relevancia estadística. (14)

Wang y col (26), en un estudio retrospectivo en pacientes con pancreatitis aguda, evaluaron el ancho de distribución plaquetario como factor predictor de disfunción orgánica, y encontraron una sensibilidad de 0,867, especificidad de 0,771 y un área bajo la curva (AUC) de 0.87.

En 2018, Yalavarthi y col (27) estudiaron la utilidad de los índices plaquetarios (volumen medio plaquetario, conteo plaquetario, ancho de distribución) en tres tipos de pacientes, el grupo 1 incluye la trombocitopenia inmune, el grupo 2 con trombocitopenia de causas no inmunológicas (sepsis entre otras) y el grupo 3 incluye misceláneas. En

todos los grupos de trombocitopenia debido a destrucción acelerada de plaquetas, el MPV y P-LCR fueron significativamente más altos.

En 2018, Lee et al (28) observaron el comportamiento del volumen medio plaquetario en 235 pacientes con neumonía ingresados en una UCI médica, mediante un análisis retrospectivo entre 2010 y 2017 buscaron la utilidad del delta del VMP entre el día 1 y los días 2, 3, 4 y el alta hospitalaria, Determinaron que para la mortalidad hospitalaria, los valores óptimos de Δ MPV fueron > 0.9 fL, $p = 0.020$; $> 0,9$ fL, $p < 0,001$; $> 0,8$ fL, $p < 0,001$; y > 1.3 fL, $p < 0.001$ en el día 2, día 3, día 4 y al alta, respectivamente. En conclusión, sus hallazgos demostraron que el Δ MPV durante el ingreso en la UCI se puede usar como un marcador pronóstico de la mortalidad en pacientes de la UCI con neumonía.

Orak y cols (29) en 2018 midieron el conteo plaquetario, el ancho de distribución, el VMP y el índice plaquetas / linfocitos; determinaron que un conteo de plaquetas bajo y una elevación de los índices plaquetarios eran un buen biomarcador pronóstico de mortalidad en sepsis.

Kim et al, (30) demostraron que el cambio del tamaño de la plaqueta desde el ingreso a las 72 horas predice mortalidad a los 28 días de forma adecuada en pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Vardon-Bounes F, et al, (31) en un estudio retrospectivo con 301 pacientes con sepsis, determinó que la cinética del MPV fue significativamente diferente entre los sobrevivientes de 90 días y los no sobrevivientes cuando se siguió durante 15 días. El MPV a 10 días $>$

11.6fL fue un factor predictivo independiente de mortalidad a los 90 días (Hazard Ratio (HR) 3.796, IC95% [1.96–7.35], p = 0.0001).

Estrada R, et al (32), demuestran en un estudio retrospectivo realizado en la sala de Emergencias de un hospital mexicano, con 98 pacientes que un VMP > 9,2 fL es un adecuado predictor de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico a los 28 días, (S: 51.4%, S: 77.7%, VPN: 74.2%, VPP: 56.2 y AUC: 0.64). (32)

En cuanto a la severidad clínica, Kucukardali et al, en un estudio con 130 pacientes, demostró que el VMP elevado se correlaciona con un APACHE II más elevado en no sobrevivientes, sin embargo, no logra demostrar esta asociación con mortalidad. (33)

En la tabla siguiente, se resume los estudios publicados sobre el volumen medio plaquetario.

Estudios publicados sobre el volumen medio plaquetario.

	AÑO	DISEÑO	NÚMERO PACIENTES	PARÁMETRO	DESENLACE
Grupo Klinikum St. George (19)	2012	Cohortes Prospectiva	191	VMP alto (>8,7 fL)	Mortalidad al ingreso y seguimiento.
Tajarernmuang y col (14)	2016	Metanálisis (11 estudios)	3274	VMP elevado al tercer día, no al ingreso.	Mortalidad
Sánchez-Calzada (23)	2015	Prospectivo	202	Útil VMP < 7,7 fL.	Determinar etiología no infecciosa
Vélez JL (20)	2012	Prospectivo	59	Útil VMP de 10 fL al ingreso.	Mortalidad

Vélez JL (21)	2014	Prospectivo	87	Útil VMP de 8,7fL al ingreso.	Mortalidad
Oh GH y col (25)	2017	Retrospectivo	120	No útil el VMP; si el Ratio VMP/contaje ingreso (>) a las 24 horas (>6,4).	Mortalidad
Ates y col (24)	2015	Retrospectivo	135	No útil VMP y VMP/contaje.	Uso para determinar si SIRS es infecciosa.
Wang y col (26)	2017	Retrospectivo	175	Utilidad del ancho de distribución plaquetario (AUC: 0.87).	Progresión a DSMO
Yalavarthi y col (27)	2018	Prospectivo	345	VMP, contaje plaquetario y ancho de distribución.	Determinar etiología de la destrucción plaquetaria.
Orak M y cols (29)	2018	Retrospectivo	72	VMP, ancho de distribución, índice plaquetas/linfocitos.	Mortalidad predicha por los índices plaquetarios
Kim et al (30)	2015	Prospectivo	392	VMP al ingreso y a las 72 horas.	Mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.
Becchi et al (34)	2006	Prospectivo	145	VMP 24, 48, 72 horas.	Mortalidad en pacientes con sepsis.
Djordevic et al (33)	2018	Prospectivo	350	VMP 24 horas.	Mortalidad en pacientes con sepsis.
Guclu, et al (36)	2013	Prospectivo	84	VMP 24 horas.	

						Mortalidad en pacientes con sepsis.
Kitazawa, et al (37)	2013	Prospectivo	235	VMP 24, 48, 72 horas		Mortalidad en pacientes con sepsis.
Zampieri, et al (38)	2014	Prospectivo	124	VMP 24, 48, 72 horas.		Mortalidad en pacientes con sepsis.
Lee et al (28)	2018	Retrospectivo	301	Delta del VMP al ingreso con 48, 72, 96 horas y al alta.		Mortalidad en pacientes con neumonía.
Gao et al (39)	2014	Retrospectivo	98	VMP 24 horas.		Mortalidad en pacientes con sepsis.
Vardon-Bounes F et al (29)	2019	Retrospectivo		Cinética del VMP hasta los 15 días		Mortalidad a los 90 días.
Estrada R, et al. (30)	2019	Retrospectivo		VMP al ingreso.		Mortalidad a los 28 días.

Abrev. VMP: volumen medio plaquetario, AUC: área bajo la curva, DSMO: disfunción multiorgánica. Modificado de Vélez JL RevMed. Herediana, 2018 (17).

IV. OBJETIVOS.

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Determinar si el incremento del volumen medio plaquetario se asocia con mayor riesgo de severidad clínica (presencia de choque séptico y SOFA elevado) y mortalidad a los 28 días en los pacientes con sepsis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar si el valor de VMP se correlaciona con otros indicadores clínicos, analíticos y demográficos. (contaje leucocitario, contaje plaquetario, género, edad, sitio de infección).
- Determinar el comportamiento biológico del VMP en el choque séptico.
- Comparar el comportamiento biológico del volumen medio plaquetario vs el lactato sérico.
- Determinar si el cociente (ratio) VMP/contaje plaquetario se asocia con mayor mortalidad en pacientes con sepsis.

V. HIPÓTESIS.

En los pacientes con sepsis el incremento del volumen medio plaquetario se relaciona con mayor severidad clínica y mortalidad.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS.

VI.1. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional de cohortes, mono céntrico, de datos secundarios.

VI.2. Población.

El estudio se llevó a cabo en la unidad de Terapia Intensiva del Hospital Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito-Ecuador, que se encuentra a 2800 metros sobre el nivel del mar.

Los pacientes al ingreso a Terapia Intensiva con diagnóstico de sepsis, fueron codificados y se recolectaron de los exámenes solicitados en la historia clínica de forma protocolizada, las variables requeridas (lactato, VMP, conteo leucocitario, conteo plaquetario, glucosa sérica, procalcitonina, etc.) en los días 1 (día de ingreso a la unidad de Terapia Intensiva), 2 y 3, no se recolectaron muestras sanguíneas o de otros fluidos de forma específica o puntual para el estudio, todas correspondieron a la analítica de rutina, por ende fue un análisis de datos secundarios.

Los desenlaces a medirse fueron severidad clínica (dada por la existencia de choque séptico y la puntuación de escala SOFA) y mortalidad a los 28 días.

Los pacientes que murieron dentro de los 28 días después de la admisión en la UCI se definieron como "no sobrevivientes".

El VMP fue medido por impedanciometría en una máquina Siemens 21-20, en sangre venosa recogida en tubos de tapa lila EDTA K3. Norma ISO 15189. En promedio las muestras provenientes de la Terapia Intensiva se procesan a los 15 minutos de recibidas en el laboratorio.

Los datos fueron ingresados a una base codificada, a la que sólo tiene acceso el investigador.

VI.3. Tamaño Muestral.

Se empleó el cálculo de tamaños muestrales en estudios de supervivencia el cual permite obtener un n para detectar un efecto (mortalidad) ante la presencia de una característica o exposición determinada. La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$n = \frac{1}{p_A p_B p_E} \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2}{(\ln(\theta))^2}$$

Los parámetros utilizados se encuentran en la tabla siguiente:

Parámetro	Descripción	Valor
θ	Hazard ratio	2
$\ln(\theta)$	Logaritmo natural del hazard ratio, or the log-hazard ratio	0,6931
p_E	Probabilidad del evento en el periodo de estudio	0.4
p_A	Proporciones de tamaño muestral grupo A	0.5
p_B	Proporciones de tamaño muestral grupo B	0.5
Φ	Distribución normal estándar	
Φ^{-1}	Función cuantil de la normal estándar	
α	Error de tipo I	0.05
β	Error de tipo II	0.20
n	Tamaño muestral	164

VI.4. Criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

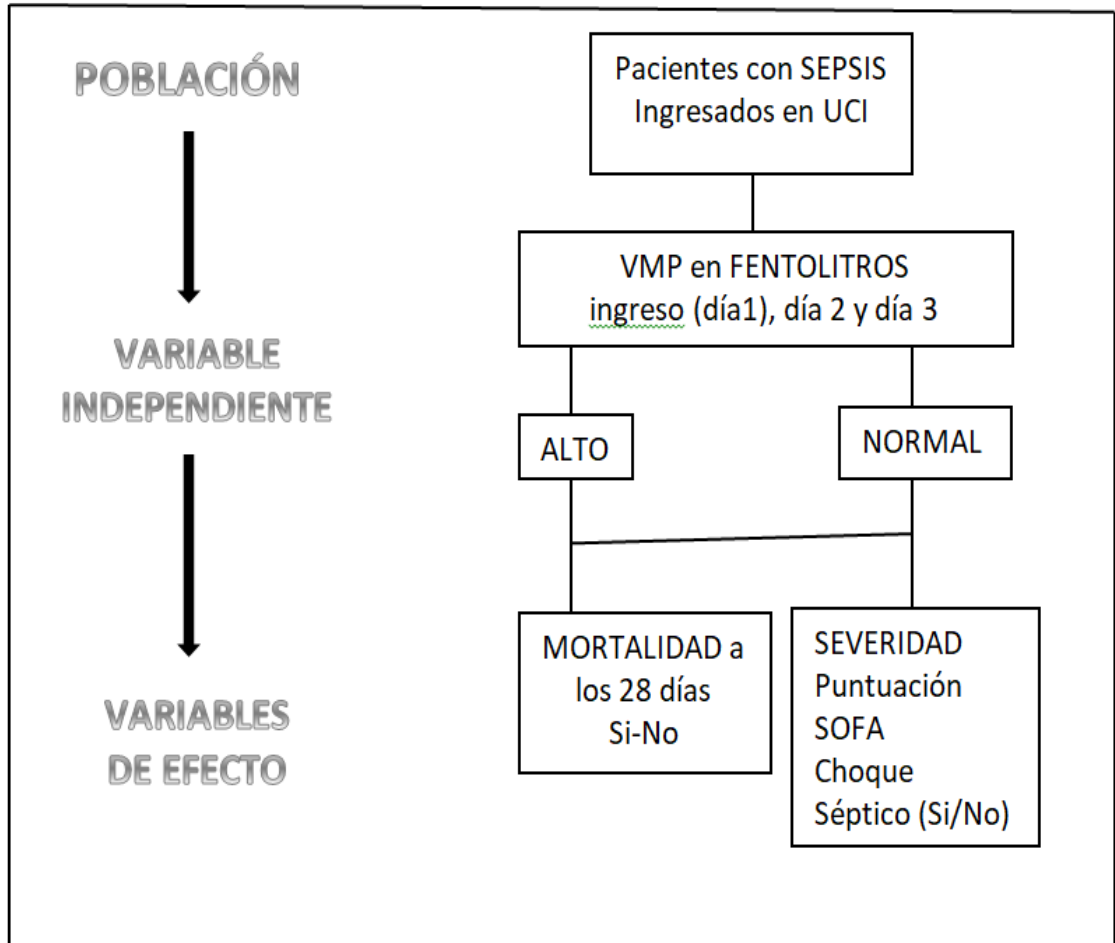
- Ser mayor a 18 años.
- Ingresar con diagnóstico de sepsis bajo los criterios SEPSIS 3.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes sépticos que tengan, además:

- Ser portador de enfermedades hematológicas crónicas.
- Tener diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda y/o enfermedad cerebro vascular embolica aguda.
- Haber recibido transfusión de plaquetas durante la hospitalización.

VI.5. Variables



VI.6 Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	Escala de Medición	DEFINICIÓN	MEDICIÓN
Sepsis	Categoría Dicotómica	Nominal	SEPSIS: Infección confirmada o sospechada + fallo orgánico (SOFA score mayor de 2). CHOQUE SEPTICO: Sepsis + vasopresores para mantener presión arterial media ≥ 65 mmHg y/o niveles de lactato ≥ 4 mmol/L). (Consenso SEPSIS 3. JAMA 2016) (a). Si/No	Porcentajes y Frecuencias
Volumen medio plaquetario	Cuantitativa Continua	De Razón	Valor en hemograma del volumen medio plaquetario medido desde el ingreso a la unidad de terapia intensiva en <u>centolitros</u> , en los días 1, 2, 3 y egreso.	Media DS
Mortalidad	Categoría Dicotómica	Nominal	Si/No	Porcentajes y Frecuencias
Severidad	1. Cuantitativa Discreta	1. De Razón	1. Valor del SOFA score en los días 1, 2, 3 y egreso.	1. Media, DS
	2. Categoría Dicotómica	2. Nominal	2. Presencia de choque séptico. Si/No	2. Porcentajes y Frecuencias
Edad	Cuantitativa Discreta	De Razón	Edad en años	Media DS
Género	Categoría Dicotómica	Nominal	Masculino/Femenino	Porcentajes y Frecuencias
Contaje Leucocitario	Cuantitativa Discreta	De Razón	Valor del conteo leucocitario del hemograma de rutina en los días 1, 2, 3 y egreso.	Media DS
Valor glicémico	Cuantitativa Discreta	De Razón	Valor de la glucosa en mg/dl medido en los días 1, 2, 3 y egreso.	Media DS
Sitio de Infección	Categoría Politémica	Nominal	Sitio sospechado o documentado de la infección inicial. Abdominal: 1 Pulmonar: 2 Ginecológico: 3 SNC: 4 Partes blandas: 5	Porcentajes y Frecuencias
Contaje Plaquetario	Cuantitativa Discreta	De Razón	Contaje plaquetario reportado en el hemograma de rutina desde el ingreso del paciente a la unidad de Terapia Intensiva en los días 1, 2, 3 y egreso.	Media DS
Procalcitonina	Cuantitativa Continua	De Razón	Valores medidos de procalcitonina al ingreso.	Media DS
Lactato sérico	Cuantitativa Continua	De Razón	Valores medidos de lactato en mmol/l al ingreso a la unidad de Terapia Intensiva.	Media DS
Saturación venosa central	Cuantitativa Continua	De Razón	Valores medidos de saturación venosa central en porcentaje al ingreso	Media DS
Ratio VMP/contaje plaquetario	Cuantitativa Continua	De Razón	Cociente entre el VMP y el conteo de plaquetas en los días 1, 2, 3 y egreso. Fórmula: $VMP / \text{contaje plaquetario} \times 100000$	Media DS

VI.7. Técnicas y procedimientos.

Los análisis se realizaron con el software R (`library(pROC)`, `library(survival)`, `library(KMsurv)`, `library(survMisc)`, `library(survminer)`, `library(ggfortify)`, `library(flexsurv)`, `library(dplyr)`, `library(haven)`, `library(car)`, `library(foreign)`, `library(ggplot2)`, `library(GGally)`, `library(ggstatsplot)`), para lo cual se empleó estadísticas descriptivas, utilizando cuadros y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para comparar las características clínicas y los parámetros de laboratorio entre los no sobrevivientes y sobrevivientes, en este sentido para las variables categóricas se aplicó la prueba chi cuadrado, para las variables cuantitativas dado que no pasaron las pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov), se empleó la prueba de Mann-Whitney para comparar dos medías.

Se realizó análisis de supervivencia comparando las curvas mediante prueba Log Rank (Mantel-Cox), y como análisis multivariado la regresión de Cox

La significancia estadística para comparar proporciones y medias se estableció con una $p < 0,05$; el Hazard Ratio (HR) se consideró

significativo observando los límites del intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el límite inferior >1 .

VI.8. Consideraciones éticas.

- En este estudio se tomaron datos secundarios, de los valores del volumen medio plaquetario, conteo plaquetario y otros de los exámenes de rutina realizados en los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva y que se anotan en la bitácora de seguimiento y en la historia clínica, por ende, no se realizaron intervenciones adicionales de ningún tipo en los participantes.
- Se guardó la confidencialidad de los pacientes no utilizando el nombre, ni datos personales (DNI); sino un código asignado por el investigador, que sólo lo conoce él y se guardó en una computadora personal con código de seguridad que lo conoce sólo el investigador.
- El protocolo fue presentado al Comité Institucional de Ética del hospital y al Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su evaluación, siendo autorizado bajo la categoría de EXCENTO. (ver en ANEXOS).

VII. RESULTADOS.

Para determinar si el incremento del volumen medio plaquetario se asocia con mayor riesgo de severidad clínica (evolución a choque séptico y SOFA elevado) y mortalidad en los pacientes con sepsis la muestra quedó conformada 155 pacientes atendidos en la unidad de terapia intensiva del Hospital Pablo Arturo Suárez en el periodo abril 2017 - agosto 2018.

Se realizó el seguimiento durante 28 días de los pacientes con sepsis contando a partir del ingreso a UCI, se observó que 48 (30,97%) no sobrevivieron y 107 (69,03%) sobrevivieron, las características clínicas fueron las siguientes.

La edad promedio de los pacientes se ubicó en 60,86 años, en relación al sexo se observó 38,71% masculino y 61,29% femenino, no observándose diferencias entre los no sobrevivientes y sobrevivientes.

La escala SOFA presentó media de 8,66 en el día uno (1), 8,13 día dos (2) y 6,65 día tres (3), al comparar la escala entre los no sobrevivientes y sobrevivientes se observó diferencias significativas en las distintas etapas de evaluación con una $p < 0,001$, las medias fueron para el día uno (1) 10,15 en no sobrevivientes vs 7,99 en sobrevivientes, día dos (2) 10,30 en no sobrevivientes vs 7,19 en sobrevivientes, día tres (3) 10,71 no sobreviviente vs 5,07 en sobreviviente,

La media del APACHE fue de 18,47, al comparar entre los no sobrevivientes y sobrevivientes no se observó diferencias.

La proporción de pacientes con choque séptico fue del 65,81%, al comparar entre no sobrevivientes y sobrevivientes se observó diferencias significativas con una p de 0,007, siendo las proporciones de pacientes con choque séptico de 81,25% en no sobrevivientes vs 58,88% en sobrevivientes.

Sobre el sitio de infección se observó con mayor frecuencia en el área abdominal 42,20%, seguido de pulmonar 30,30%, urinario 16,80% y en otras áreas 9,70%, no se observó diferencias en la proporción de los sitios de infección al comparar entre no sobrevivientes y sobrevivientes.

El 73,55% de los pacientes recibieron ventilación mecánica, al comparar entre no sobrevivientes y sobrevivientes se observaron diferencias significativas en la proporción de ventilación mecánica con $p < 0,001$, siendo las proporciones 93,755% en no sobrevivientes vs 64,49% en sobrevivientes.

Por otra parte 55,56% de los pacientes recibieron sedación, observándose diferencias significativas en la proporción de pacientes sedados entre no sobrevivientes y sobrevivientes con $p < 0,001$, siendo las proporciones de 80,85% en no sobrevivientes vs 44,34% sobrevivientes.

La media de días de hospitalización en UCI de los pacientes con sepsis fue de 6,68, al comparar entre los no sobrevivientes y sobrevivientes no se observó diferencias significativas.

Características clínicas	Total	Condición a los 28 días		p
		No sobreviviente (n=48)	Sobreviviente (n=107)	
Edad (media (DE)) ^{1/} años	60,86 (21,22)	65,5 (18,95)	58,79 (21,92)	0,082
Sexo (n (%)) ^{2/}				
Masculino	60 (38,71)	19 (39,58)	41 (38,32%)	0,881
Femenino	95 (61,29)	29 (60,42)	66 (61,68%)	
Sofa (media (DE)) ^{1/}				
Día 1	8,66 (3,74)	10,15 (3,08)	7,99 (3,83)	<0,001*
Día 2	8,13 (3,75)	10,3 (3,33)	7,19 (3,54)	<0,001*
Día 3	6,65 (4,2)	10,71 (3,78)	5,07 (3,18)	<0,001*
Apache inicial (media (DE)) ^{1/}	18,47 (8,12)	20,17 (8,32)	17,72 (7,95)	0,185
Choque séptico (n (%))				
Sí	102 (65,81)	39 (81,25)	63 (58,88)	0,007*
No	53 (34,19)	9 (18,75)	44 (41,12)	
Sitio de infección (n (%)) ^{2/}				
Abdominal	67 (42,20)	21 (43,80)	46 (43,00)	0,997
Pulmonar	47 (30,30)	15 (31,30)	32 (29,90)	
Urinario	26 (16,80)	7 (14,60)	19 (17,80)	
Otro	15 (9,70)	5 (10,40)	10 (9,30)	
Ventilación mecánica (n (%)) ^{2/}				
Sí	114 (73,55)	45 (93,75)	69 (64,49)	<0,001*
No	41 (26,45)	3 (6,25)	38 (35,51)	
Sedación (n (%)) ^{2/}				
Sí	85 (55,56)	38 (80,85)	47 (44,34)	<0,001*
No	68 (44,44)	9 (19,15)	59 (55,66)	
Días de hospitalización (media (DE)) ^{1/}	6,68 (4,66)	6,92 (5,03)	6,58 (4,51)	0,705

Nota: DE= Desviación Estándar; 1/=basada en la prueba Mann-Whitney de muestras independientes; 2/= basada en la prueba de homogeneidad del estadístico Chi-cuadrado; * diferencia significativa en las medias p<0,05, ** diferencias significativas en las proporciones p<0,05

Tabla 1. Comparación de las características clínicas en pacientes con sepsis por condición de egreso no sobreviviente o sobreviviente.

Al comparar los parámetros de laboratorio en la condición de no sobreviviente o sobreviviente de los pacientes con sepsis se observó lo siguiente:

Las medias del VMP de los días uno (1), dos (2) y tres (3) fueron 9,07 fL, 8,85 fL y 9,05 fL respectivamente, se observó diferencias

significativas entre los no sobrevivientes y sobrevivientes para VMP del día tres (3) con p de 0,026, siendo las medias 9,60 fL en no sobrevivientes vs 8,88 fL en sobrevivientes.

La media de las plaquetas de los días uno (1), dos (2) y tres (3) fueron 223.026/mm³, 206.318/mm³ y 213.610 /mm³ respectivamente; se observaron diferencias significativas para las plaquetas del día dos (2), las medias fueron 171.791/mm³ en no sobrevivientes vs 221.953/mm³ en sobrevivientes; mientras que en el día tres (3) las medias fueron 159.324/mm³ en no sobrevivientes vs 233.899 /mm³ en sobrevivientes.

La media del cociente VMP/plaquetas de los días uno (1), dos (2) y tres (3) fueron 7,25, 8,59 y 9,81 respectivamente, se observaron diferencias significativas para el cociente VMP/plaquetas del día dos (2) p de 0,039 y día tres (3) p de 0,027 al comparar entre no sobrevivientes y sobrevivientes; siendo las medias del día dos (2) 12,82 en no sobrevivientes vs 7,04 en sobrevivientes, mientras para el día tres las medias fueron 16,51 en no sobrevivientes vs 7,77 en sobrevivientes.

El lactato sérico presentó media de 2,76 mmol/L, al comparar entre no sobrevivientes y sobrevivientes se observó diferencias significativas en la media de lactato sérico con p de 0,042, siendo las medias de 3,18 mmol/L para no sobrevivientes vs 2,57 mmol/L en sobrevivientes.

La procalcitonina presentó media de 30,07 ng/ml, la media de SatO₂VC fue de 66,32%, la media de leucocitos de los días uno (1), dos (2) y tres (3) fue de 15.148/mm³, 14.306/mm³ y 13.929/mm³; no se observaron diferencias de estos parámetros al comparar entre no sobrevivientes y sobrevivientes.

Parámetros de laboratorio	Total	Condición de egreso		p
		No sobreviviente	Sobreviviente	
VMP (media (DE)) ^{1/} fL				
Día 1	9,07 (1,46)	9,38 (1,5)	8,93 (1,43)	0,086
Día 2	8,85 (1,39)	9,17 (1,46)	8,73 (1,28)	0,190
Día 3	9,05 (1,42)	9,6 (1,65)	8,88 (1,35)	0,026*
Plaquetas/mm3 (media (DE)) ^{1/}				
Día 1	223026 (131349)	204208 (134079)	231467 (129853)	0,143
Día 2	206318 (131411)	171792 (116964)	221953 (135084)	0,024*
Día 3	213610 (208470)	159324 (101794)	233899 (233523)	0,024*
VMP/plaquetas (media (DE)) ^{1/}				
Día 1	7,25 (10,16)	8,59 (11,32)	6,65 (9,58)	0,093
Día 2	8,59 (12,12)	12,82 (17,94)	7,04 (9,24)	0,039*
Día 3	9,81 (17,83)	16,51 (30,84)	7,77 (10,93)	0,027*
Leucocitos/mm3 (media (DE)) ^{1/}				
Día 1	15148 (10499)	14500 (10593)	15439 (10493)	0,345
Día 2	14306 (8106)	13173 (7977)	14819 (8149)	0,108
Día 3	13929 (9012)	13690 (7598)	14019 (9520)	0,998
Lactato (media (DE)) ^{1/} mmol/L	2,76 (2,06)	3,18 (2,18)	2,57 (1,98)	0,042*
SatO ₂ VC ingreso (media (DE)) ^{1/} %	66,32 (13,1)	69,36 (12,78)	64,84 (13,09)	0,191
Procalcitonina (media (DE)) ^{1/} ng/ml	30,07 (46,98)	34,14 (46,8)	28,22 (47,19)	0,297

Nota: DE= Desviación Estándar; 1/=basada en la prueba Mann-Whitney de muestras independientes; * diferencia significativa en las medias p <0,05

Tabla 2. Comparación parámetros de laboratorio de pacientes con sepsis por condición de egreso no sobreviviente o sobreviviente.

En cuanto a la relación entre choque séptico y las características clínicas se observó lo siguiente:

Al comparar la escala SOFA entre los pacientes con o sin choque séptico se observó diferencias significativas en las distintas etapas de evaluación con una p <0,001, las medias fueron para el día uno (1) 9,89 con choque séptico vs 6,25 sin choque séptico, día dos (2)

9,56 con choque séptico vs 5,29 sin choque séptico, día tres (3) 7,63 con choque séptico vs 4,59 sin choque séptico.

El APACHE presentó diferencias significativas con $p < 0,001$, donde las medias fueron 20,53 con choque séptico vs 14,46 sin choque séptico.

La proporción de pacientes que utilizaron ventilación presentó diferencias significativas con $p < 0,001$, siendo estas de 85,29% pacientes con choque séptico vs 50,94% pacientes sin choque séptico.

La proporción de pacientes que recibieron sedación también presentaron diferencias significativas al comparar entre pacientes con y sin choque séptico con $p < 0,001$; estas proporciones fueron 69,60% pacientes con choque séptico vs 27,50% pacientes sin choque séptico.

Características clínicas	Choque Séptico		p
	Si (n=109)	No (n=54)	
Edad (media (DE)) ^{1/} años	62,01 (21,15)	58,66 (21,38)	0,337
Sexo (n (%)) ^{2/}			
Masculino	41 (40,20)	19 (35,80)	0,598
Femenino	61 (59,80)	34 (64,20)	
Sofa (media (DE)) ^{1/}			
Día 1	9,89 (3,5)	6,25 (2,96)	<0,001*
Día 2	9,56 (3,48)	5,29 (2,44)	<0,001*
Día 3	7,63 (4,35)	4,59 (2,98)	<0,001*
Apache inicial (media (DE)) ^{1/}	20,53 (8,08)	14,46 (6,59)	<0,001*
Sitio de infección (n (%)) ^{2/}			
Abdominal	46 (45,10)	21 (39,62)	0,236
Pulmonar	34 (33,33)	13 (24,53)	
Urinario	13 (12,75)	13 (24,53)	
Otro	9 (8,82)	6 (11,32)	
Ventilación mecánica (n (%)) ^{2/}			
Sí	87 (85,29)	27 (50,94)	<0,001**
No	15 (14,71)	26 (49,06)	
Sedación (n (%)) ^{2/}			
Sí	71 (69,60)	14 (27,50)	<0,001**
No	31 (30,40)	37 (72,50)	
Días de hospitalización (media (DE)) ^{1/}	7,15 (5,02)	5,79 (3,78)	0,158

Nota: DE= Desviación Estándar; 1/=basada en la prueba Mann-Whitney de muestras independientes; 2/= basada en la prueba de homogeneidad del estadístico Chi-cuadrado; * diferencia significativa en las medias p<0,05, ** diferencias significativas en las proporciones p<0,05

Tabla 3. Comparación de las características clínicas en pacientes con sepsis por condición presencia o no de choque séptico.

Al comparar los parámetros de laboratorio entre pacientes con o sin choque séptico se observó lo siguiente:

Para el VMP del día tres (3) se observó diferencias significativas con p de 0,001, siendo las medias 9,35 fL en pacientes con choque séptico vs 8,47 fL en pacientes sin choque séptico.

Las plaquetas de los días dos (2) y tres (3) presentaron diferencias significativas al comparar entre pacientes con y sin choque séptico con p de 0,012 y p de 0,003 respectivamente; las medias del día dos (2) fueron 186.764,71 /mm³ pacientes con choque séptico vs 244.673,08 /mm³ en pacientes sin choque séptico; mientras que en el día tres (3) las medias fueron 192.604,4 /mm³ en pacientes con choque séptico vs 256.088,89 /mm³ en pacientes sin choque séptico.

El cociente VMP/plaquetas presentaron diferencias significativas entre pacientes con o sin choque séptico con p de 0,049, 0,012 y 0,001 respectivamente; siendo las medias del día uno (1) 7,90 en pacientes con choque séptico vs 5,99, pacientes sin choque séptico; para el día dos (2) las medias fueron 10,50 en pacientes con choque séptico vs 5,18 en pacientes sin choque séptico; mientras para el día tres (3) las medias fueron 12,09 en pacientes con choque séptico vs 5,39 en pacientes sin choque séptico.

El lactato sérico presentó diferencias significativas entre pacientes con o sin choque séptico con p de 0,002, siendo las medias de 3,13 mmol/L en pacientes con choque séptico vs 2,03 mmol/L en pacientes sin choque séptico.

La procalcitonina presentó diferencias significativas entre pacientes con o sin choque séptico con p de 0,021, siendo las medias de 35,46 ng/ml en pacientes con choque séptico vs 18,93 ng/ml en pacientes sin choque séptico.

Parámetros de laboratorio	Choque Séptico		p
	Si (n=109)	No (n=54)	
VMP (media (DE)) ^{1/} fL			
Día 1	9,2 (1,44)	8,82 (1,49)	0,180
Día 2	9,04 (1,4)	8,51 (1,16)	0,075
Día 3	9,35 (1,44)	8,47 (1,31)	0,002*
Plaquetas/mm3 (media (DE)) ^{1/}			
Día 1	208921,57 (123570,53)	250169,81 (142459,95)	0,090
Día 2	186764,71 (121281,05)	244673,08 (142870,12)	0,012*
Día 3	192604,4 (230635,2)	256088,89 (147583,69)	0,003*
VMP/plaquetas (media (DE)) ^{1/}			
Día 1	7,9 (10,73)	5,99 (8,9)	0,049*
Día 2	10,5 (14,9)	5,18 (3,94)	0,012*
Día 3	12,09 (21,25)	5,39 (6,49)	0,001*
Leucocitos/mm3 (media (DE)) ^{1/}			
Día 1	15687,06 (12086,02)	14110 (6406,4)	0,985
Día 2	14698,63 (8763,05)	13536,92 (6642,45)	0,621
Día 3	14656,92 (10234,26)	12457,78 (5622,96)	0,457
Lactato (media (DE)) ^{1/} mmol/L	3,13 (2,33)	2,03 (1,1)	0,002*
SatO2VC ingreso (media (DE)) ^{1/} %	66,82 (12,62)	64,61 (14,79)	0,601
Procalcitonina (media (DE)) ^{1/} ng/ml	35,46 (51,28)	18,93 (34,42)	0,021*

Nota: DE= Desviación Estándar; 1/=basada en la prueba Mann-Whitney de muestras independientes; * diferencia significativa en las medias p <0,05

Tabla 4. Comparación parámetros de laboratorio de pacientes con sepsis por condición presencia o no de choque séptico.

Predictores de mortalidad y severidad clínica.

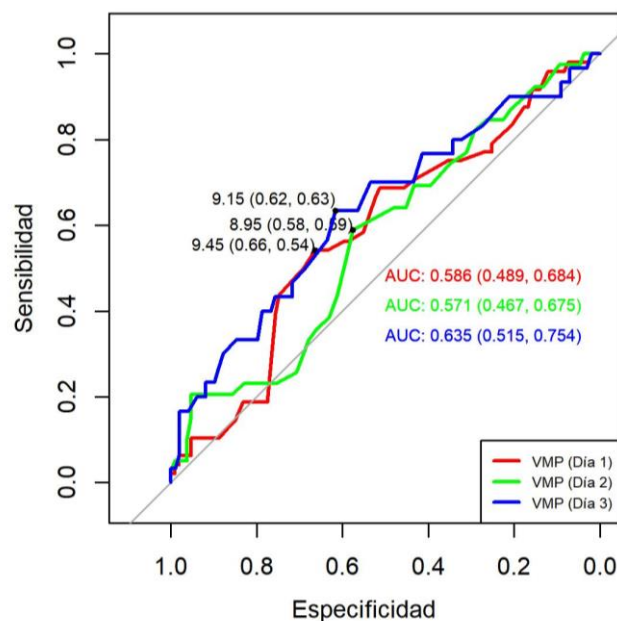
Para determinar si el VMP o el cociente VMP/plaquetas son predictores de mortalidad y severidad en pacientes con sepsis, se utilizó el análisis de la curva ROC para determinar los posibles puntos de corte, se consideraron las distintas etapas de medición del VMP.

Predictores de mortalidad

La estimación puntual del área bajo la curva para estimar mortalidad en pacientes con sepsis con VMP fue para el día uno (1) de 0,586 (0,489 – 0,684), día dos (2) 0,571 (0,467 – 0,675) y día tres (3) 0,635 (0,515 – 0,754), las curvas ROC para del día tres (3) presentó intervalos de confianza para el área bajo la curva superiores a 0,5; por lo tanto, se afirma que el área bajo la curva ROC es significativa.

Los puntos de corte para el VMP obtenidos mediante el índice de Younden fueron para el día uno (1) 9,45 con especificidad del 66% y sensibilidad del 54%, el día dos (2) el punto de corte fue 8,95 con especificidad 58% y sensibilidad 59%, mientras para el día tres (3) el punto de corte fue de 9,15 con especificidad del 62% y sensibilidad del 63%.

Gráfico 1. Curva ROC de VMP para predecir riesgo de mortalidad en pacientes sépticos

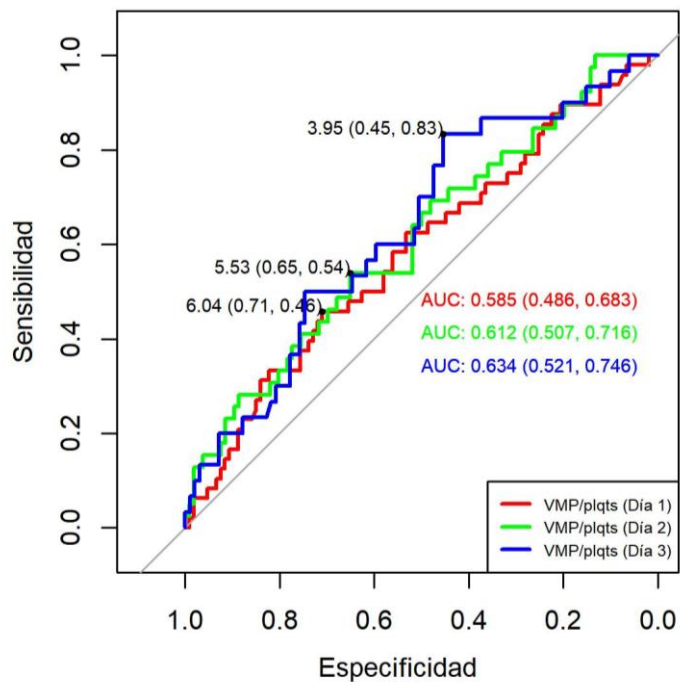


La estimación puntual del área bajo la curva para estimar mortalidad en pacientes con sepsis con el cociente VMP/plaquetas fue para el día uno (1) de 0,585 (0,486 – 0,683), día dos (2) 0,612 (0,507 – 0,716) y día tres (3) 0,634 (0,521 – 0,746), los intervalos de confianza para el área para la curva de los días dos (2) y tres (3) fueron superiores a 0,5; por lo tanto, se afirma que el área bajo la curva ROC es significativa.

Los puntos de corte para el cociente VMP/plaquetas fueron para el día uno (1) 6,04 con especificidad del 71% y sensibilidad del 46%, el día dos (2) el punto de corte fue 5,53 con especificidad 65% y sensibilidad 54%, mientras para el día tres (3) el punto de corte fue de 3,95 con especificidad del 45% y sensibilidad del 83%

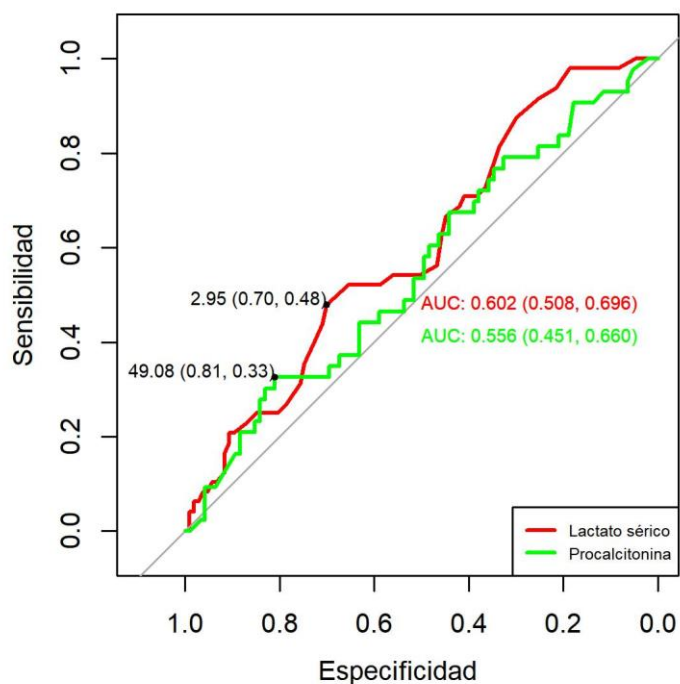
Al comparar por pares las curvas ROC basadas en el cociente VMP/plaquetas en los distintos momentos de medición para predecir mortalidad no se observaron diferencias significativas.

Gráfico 2. Curva ROC del cociente VMP/plaquetas para predecir riesgo de mortalidad en pacientes sépticos.



Se realizaron las curvas ROC para lactato y procalcitonina que por referencia son posibles predictores de mortalidad en pacientes sépticos; los resultados mostraron que el lactato sérico presentó un área bajo la curva ROC de 0,602 (0,508 – 0,696) donde los intervalos de confianza fueron superiores a 0,5; por lo tanto se afirma que el área bajo la curva ROC es significativa, siendo el punto de corte de 2,95 con especificidad del 70% y sensibilidad del 48%; para procalcitonina el área de la curva ROC fue de 0,556 (0,451 – 0,660), donde el intervalo de confianza incluye el valor 0,5, por tanto no es un predictor de mortalidad.

Gráfico 3. Curva ROC del lactato sérico y procalcitonina para predecir riesgo de mortalidad en pacientes sépticos.



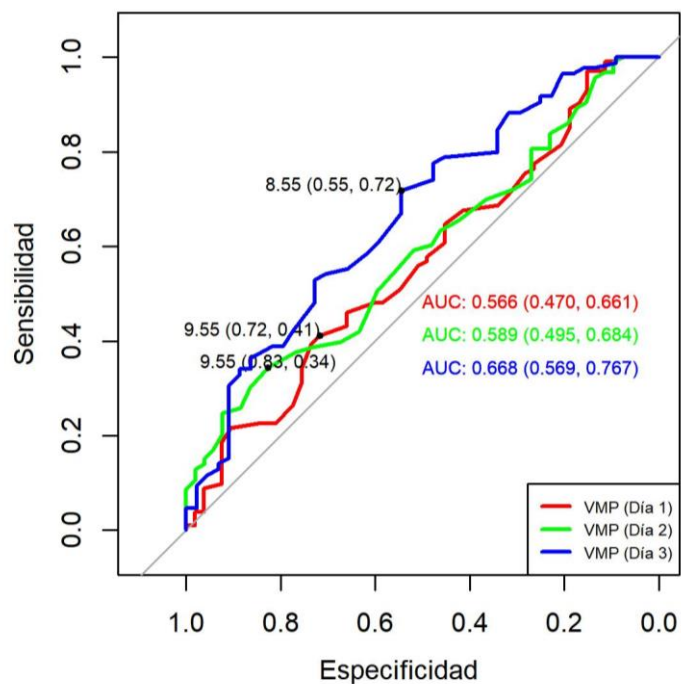
Predictores de choque séptico

La estimación puntual del área bajo la curva para predecir choque séptico en pacientes con sepsis con VMP fue para el día uno (1) de 0,566 (0,470 – 0,661), la cual no es significativa al igual que la del día dos (2) 0,589 (0,495 – 0,684); mientras para el día tres (3) 0,668 (0,569 – 0,767) los intervalos de confianza son mayores a 0,5 por tanto se afirma que el área bajo la curva ROC es significativa.

Al comparar las curvas ROC para predecir choque séptico utilizando el VMP de los días dos (2) y tres (3) no se observó diferencias significativas, siendo los puntos de corte para el día dos (2) de 9,55 con especificidad del 83% y sensibilidad de 49%, mientras par el día

tres (3) el punto de corte fue 8,55 con especificidad de 55% y sensibilidad del 72%; aunque no se haya presentado diferencias en las curvas la de mejor comportamiento correspondió a la del día tres con un área más amplia 0,672 y mejor relación entre especificidad y sensibilidad.

Gráfico 4. Curva ROC del VMP para predecir choque séptico en pacientes sépticos.



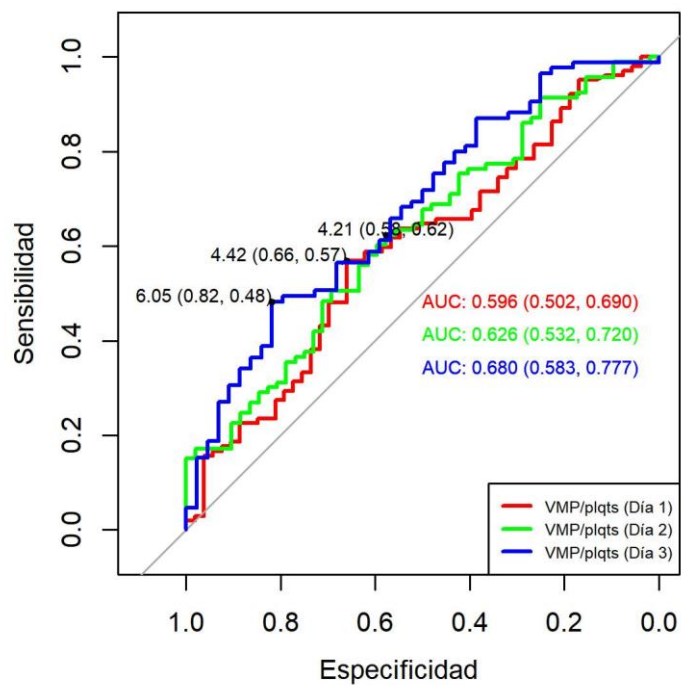
El área bajo la curva ROC para estimar choque séptico con el cociente VMP/plaquetas fue para el día uno (1) de 0,596 (0,502 – 0,689), para el día dos (2) 0,626 (0,532 – 0,720) y día tres (3) 0,680 (0,583 – 0,777), siendo los intervalos de confianza significativos.

Los puntos de corte para el cociente VMP/plaquetas fueron para el día uno (1) 4,42 con especificidad del 66% y sensibilidad del 57%,

el día dos (2) el punto de corte fue 4,21 con especificidad 58% y sensibilidad 62%, mientras para el día tres (3) el punto de corte fue de 6,05 con especificidad del 82% y sensibilidad del 48%.

No se observaron diferencias significativas en la comparación por pares de las curvas ROC para predecir choque séptico basado en el cociente VMP/plaquetas.

Gráfico 5. Curva ROC del cociente VMP/plaquetas para predecir choque séptico en pacientes sépticos.



Asociación con Disfunción Multiorgánica.

Se comparó los valores del SOFA de los días uno (1), dos (2) y tres (3) con respecto a los puntos de corte del VMP y del cociente del VMP/plaquetas, los resultados obtenidos mostraron diferencias significativas en las medias del SOFA para todos los días y todos los puntos de corte del VMP y del cociente del VMP/plaquetas con $p < 0,05$, donde las medias del SOFA fueron siempre superior para valores mayores o iguales a los distintos puntos de corte.

Variables	SOFA					
	Día 1		Día 2		Día 3	
	Media (DE)	p	Media (DE)	p	Media (DE)	p
VMP día 1						
$\geq 9,45$	9,69 (3,61)	$<0,001^*$	9,59 (3,87)	$<0,001^*$	8,18 (4,68)	0,002*
$< 9,45$	7,99 (3,68)		7,15 (3,35)		5,73 (3,61)	
VMP día 2						
$\geq 8,95$	9,3 (3,86)	0,037*	8,91 (3,81)	0,016*	7,41 (4,34)	0,021*
$< 8,95$	8,04 (3,53)		7,4 (3,56)		5,97 (3,98)	
VMP día 3						
$\geq 9,15$	9,75 (3,61)	$<0,001^*$	9 (3,40)	0,001*	7,59 (4,11)	$<0,001^*$
$< 9,15$	7,47 (3,30)		7,03 (3,17)		5,10 (3,36)	
VMP/plaquetas día 1						
$\geq 6,04$	10,67 (3,26)	0,001*	9,84 (3,47)	0,001*	8,28 (4,36)	$<0,001^*$
$< 6,04$	7,64 (3,56)		7,29 (3,61)		5,89 (3,92)	
VMP/plaquetas día 2						
$\geq 5,53$	10,12 (3,67)	$<0,001^*$	9,00 (3,54)	0,002*	8,07 (4,26)	$<0,001^*$
$< 5,53$	7,33 (3,29)		7,11 (3,43)		5,54 (3,78)	
VMP/plaquetas día 3						
$\geq 3,95$	9,45 (3,71)	0,001*	8,81 (3,48)	0,001*	7,62 (4,51)	$<0,001^*$
$< 3,95$	7,18 (3,06)		6,78 (3,16)		4,71 (2,6)	

Nota: DE= Desviación Estándar; basada en la prueba Mann-Whitney de muestras independientes; * diferencia significativa en las medias $p < 0,05$

Tabla 5. Comparación valores de SOFA según puntos de corte del VMP y el cociente VMP/plaquetas.

Análisis de supervivencia

Para los pacientes con sepsis el tiempo de supervivencia evaluado correspondió entre la toma de la muestra del VMP hasta la ocurrencia o no del evento (muerte), en este sentido se consideraron tres mediciones del tiempo de supervivencia para las distintas mediciones del VMP.

Para el VMP del día uno (1) se observó supervivencia para un día de antelación de la medición del 94,20%, mientras para mediciones con 27 días de antelación la supervivencia fue de 69,00%; para VMP del día dos (2) la supervivencia para un día de antelación de la medición fue de 94,50%, mientras para mediciones con 26 días de antelación fue 73,30%; para VMP del día (3) la supervivencia con un día de antelación fue 98,60%, mientras para 25 días de anticipación la supervivencia fue 77,50%.

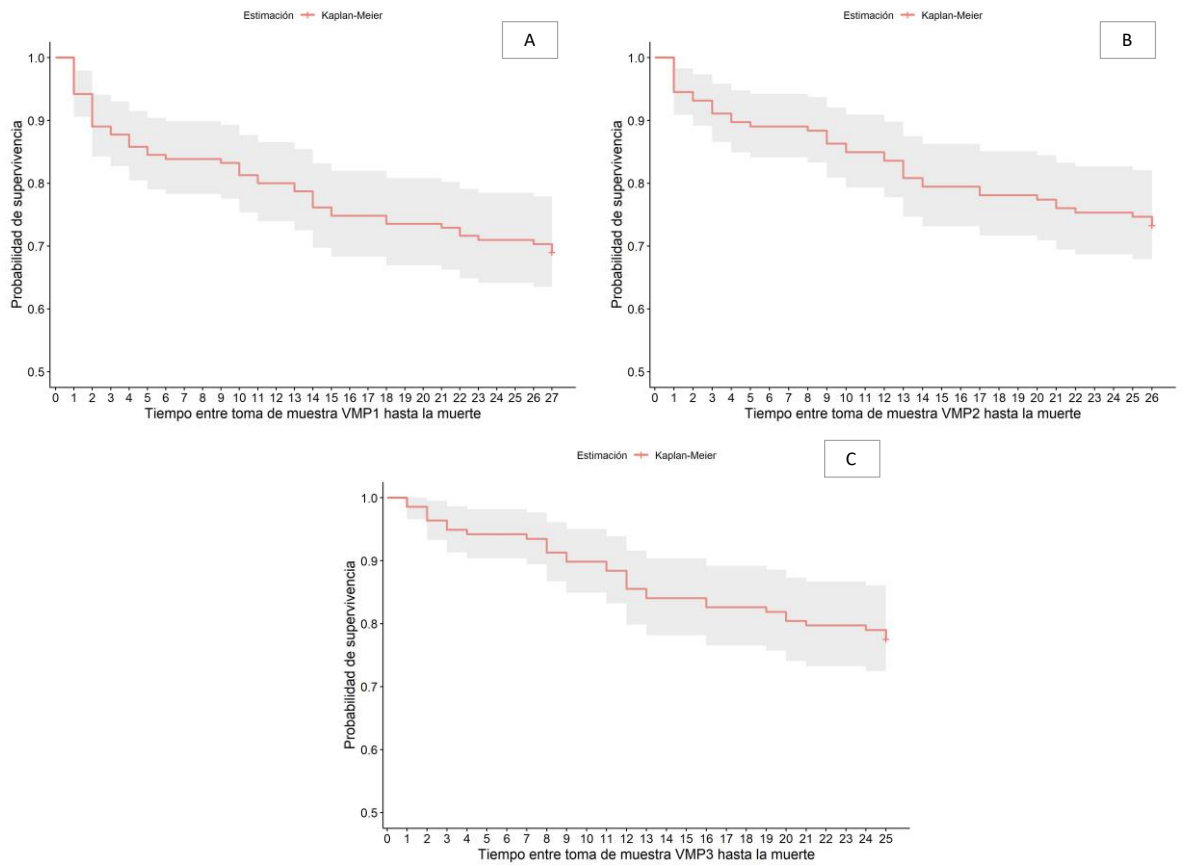
Para el VMP del día (1) se registraron 17 fallecimientos en las dos primeras mediciones representando el 35,42% del total de muertes.

No se observó mediana de supervivencia para las mediciones del VMP.

Día ocurrencia del evento	Tiempo desde la toma de muestra hasta la ocurrencia evento			Pacientes en riesgo	Evento	Supervivencia acumulada		
	VMP1	VMP2	VMP3			VMP1	VMP2	VMP3
2	1			155	9	94,20%		
3	2	1		146	8	89,00%	94,50%	
4	3	2	1	138	2	87,70%	93,20%	98,60%
5	4	3	2	136	3	85,80%	91,10%	96,40%
6	5	4	3	133	2	84,50%	89,70%	94,90%
7	6	5	4	131	1	83,90%	89,00%	94,20%
10	9	8	7	130	1	83,20%	88,40%	93,50%
11	10	9	8	129	3	81,30%	86,30%	91,30%
12	11	10	9	126	2	80,00%	84,90%	89,90%
14	13	12	11	124	2	78,70%	83,60%	88,40%
15	14	13	12	122	4	76,10%	80,80%	85,50%
16	15	14	13	118	2	74,80%	79,50%	84,10%
19	18	17	16	116	2	73,50%	78,10%	82,60%
22	21	20	19	114	1	72,90%	77,40%	81,90%
23	22	21	20	113	2	71,60%	76,00%	80,40%
24	23	22	21	111	1	71,00%	75,30%	79,70%
27	26	25	24	110	1	70,30%	74,70%	79,00%
28	27	26	25	109	2	69,00%	73,30%	77,50%

Tabla 6. Supervivencia acumulada de pacientes con sepsis.

Gráfico 6. Curva de supervivencia acumulada de pacientes con sepsis



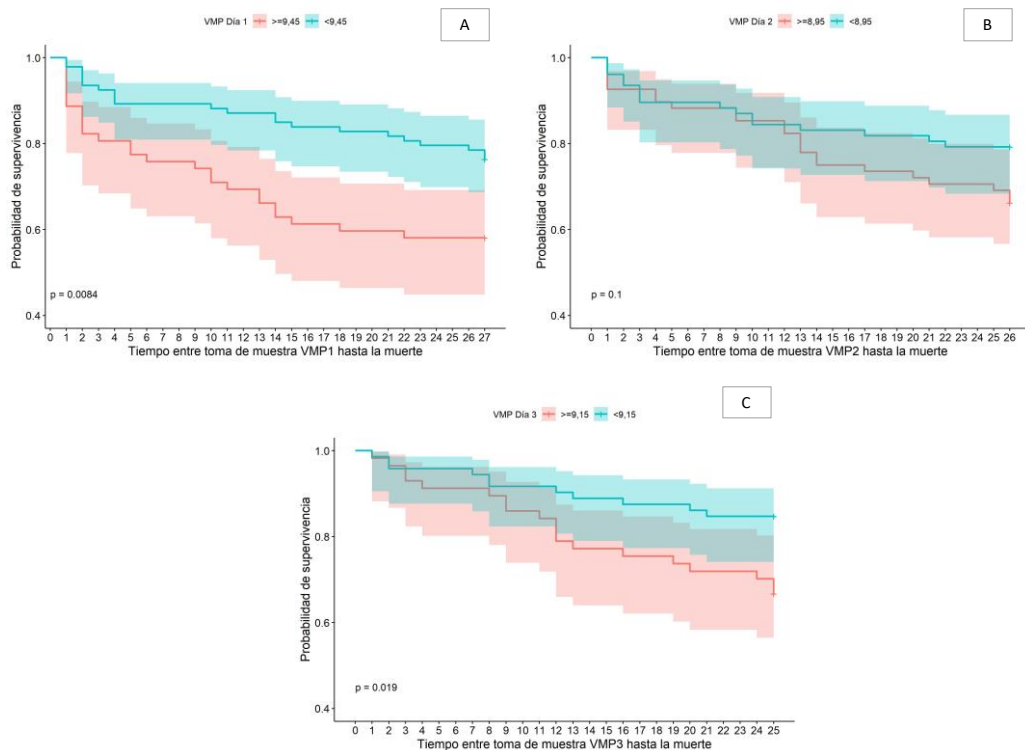
Se compararon las curvas de supervivencia por los puntos de corte para el VMP y el cociente VMP/plaquetas de los días uno (1), dos (2) y tres (3), así como para el lactato sérico.

Al comparar las curvas de supervivencia para el punto de corte de VMP del día uno (1) $\geq 9,45$ y $< 9,45$ se observó diferencias significativas con p de 0,0084, observándose mejor comportamiento para valores $< 9,45$. (gráfico 7A)

Las curvas de supervivencia para el punto de corte de VMP del día dos (2) $\geq 8,95$ y $< 8,95$ no presentaron diferencias significativas. (gráfico 7B)

Las curvas de supervivencia para el punto de corte de VMP del día tres (3) $\geq 9,15$ y $< 9,15$ presentaron diferencias significativas con p de 0,019, observándose mejor comportamiento para valores $< 9,15$. (gráfico 7C)

Gráfico 7. Curva de supervivencia acumulada de pacientes con sepsis por punto de corte del VMP de los días A: uno (1), B: dos (2) y C: tres (3).



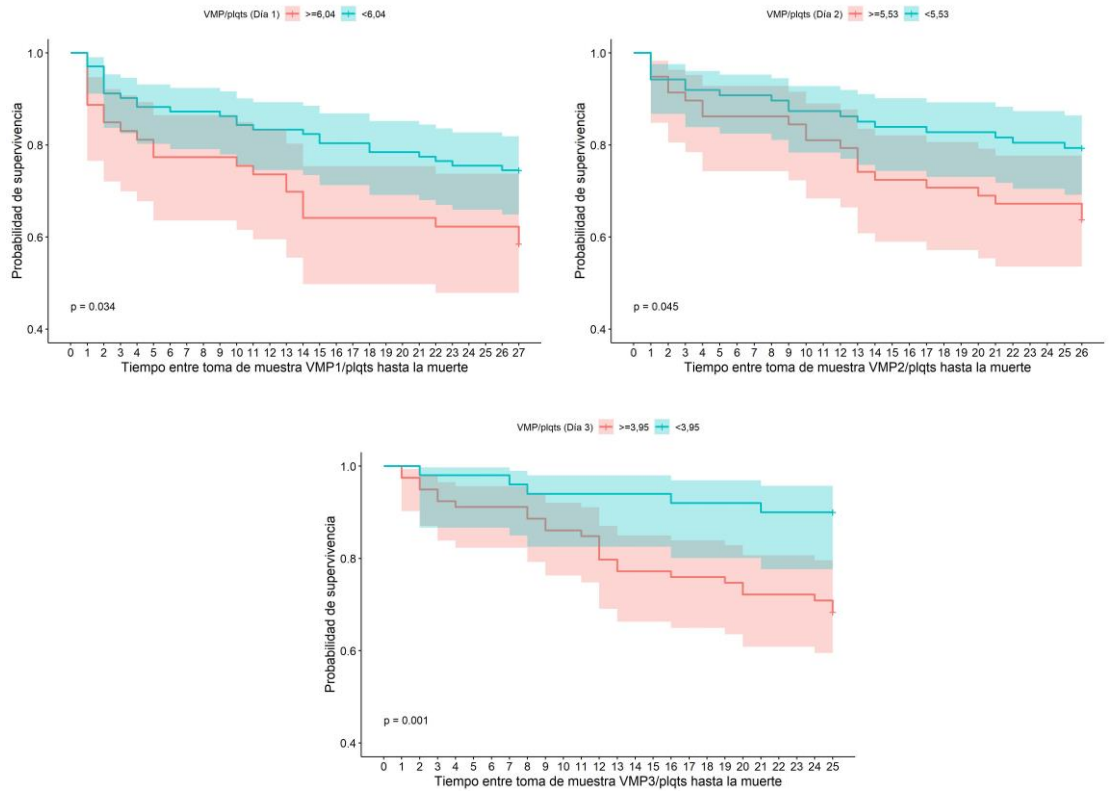
Nota: Prueba Log Rank para comparar curvas de supervivencia, significativo $p < 0,05$.

El punto de corte del cociente VMP/plaquetas del día uno (1) $\geq 6,04$ y $< 6,04$ presentó diferencias significativas en las curvas de supervivencia con p de 0,034, con mejor comportamiento para valores $< 6,04$. (gráfico 8A)

Para el punto de corte del cociente VMP/plaquetas del día dos (2) $\geq 5,53$ y $< 5,53$ se observó diferencias significativas en las curvas de supervivencia con p de 0,045, con mejor comportamiento para la curva con valores $< 5,53$. (gráfico 8B)

El punto de corte del cociente VMP/plaquetas del día tres (3) $\geq 3,95$ y $< 3,95$ presentó diferencias significativas en las curvas de supervivencia con p de 0,001, el mejor comportamiento se observó para valores $< 3,95$. (gráfico 8C)

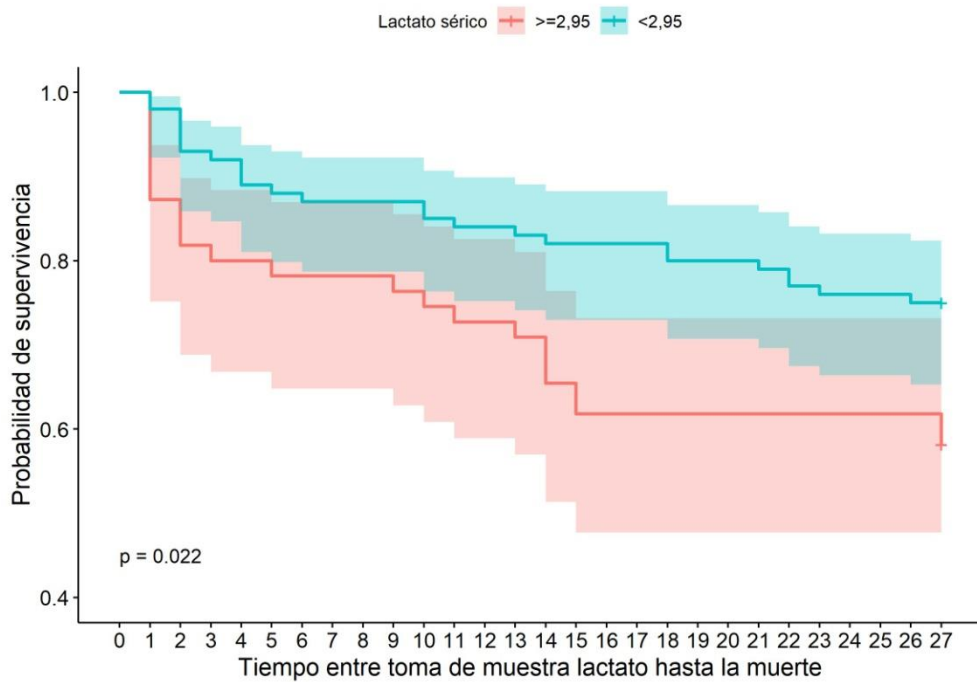
Gráfico 8. Curva de supervivencia acumulada de pacientes con sepsis por punto de corte del cociente VMP/plaquetas de los días A: uno (1), B: dos (2) y C: tres (3).



Nota: Prueba Log Rank para comparar curvas de supervivencia, significativo $p < 0,05$.

Al comparar las curvas de supervivencia para el punto de corte del lactato sérico $\geq 2,95$ y $< 2,95$ se observó diferencias significativas con p de 0,022, observándose mejor comportamiento en la curva de supervivencia con valores $< 2,95$.

Gráfico 9. Curva de supervivencia acumulada de pacientes con sepsis por punto de corte del lactato sérico.



Nota: Prueba Log Rank para comparar curvas de supervivencia, $p=0,022<0,05$

El VMP y el cociente VMP/plaquetas de los días uno (1), dos (2) y tres (3) se correlacionó mediante Spearman desagregando por condición de egreso; los resultados mostraron correlación para casi todos los pares de combinaciones, menos para el VMP del día (1) de los no sobrevivientes que no se relacionó con el cociente VMP/plaquetas de los días dos (2) y tres (3), así como el VMP del

día dos (2) que no se relacionó con el cociente VMP/plaquetas del día tres (3)

Al confirmar que los valores del VMP y del cociente de un mismo individuo están relacionados, se procedió a realizar la regresión de Cox para cada una de las variables de manera cruda y no ajustada.

A excepción del VMP/plaquetas del día dos (2), las demás variables resultaron significativas con $p < 0,05$ para pronóstico de supervivencia; el VMP día uno (1) $\geq 9,45$, y día tres (3) $\geq 9,15$ presentaron riesgo de 2,09, y 2,37 veces más elevado con respecto a los que presentaron valores menores al punto de corte. Por otra parte, el cociente VMP/plaquetas del día uno (1) $\geq 6,04$, y día tres (3) $\geq 3,95$ presentaron riesgo de 1,82 y 3,54 veces más elevado con relación a los que presentaron valores menores al punto de corte. Por último, el lactato sérico $\geq 2,95$ presentó 1,90 más riesgo con relación a los que presentaron valores menores al punto de corte.

Variables	β	Hazard Ratio (HR)	IC-HR 95%		p	Test riesgo proporcional p-valor
			LI	Ls		
VMP día uno (1) $\geq 9,45$	0,74	2,09**	1,19	3,70	0,011*	0,160***
VMP día tres (3) $\geq 9,15$	0,86	2,37**	1,13	4,97	0,023*	0,350***
VMP/plaquetas día uno (1) $\geq 6,04$	0,60	1,82**	1,03	3,21	0,039*	0,720***
VMP/plaquetas día dos (2) $\geq 5,53$	0,63	1,88	0,99	3,52	0,052	0,370***
VMP/plaquetas día tres (3) $\geq 3,95$	1,26	3,54**	1,36	9,26	0,001*	0,730***
Lactato sérico $\geq 2,95$	0,64	1,90**	1,08	3,35	0,026*	0,380***

Nota: * Variable predictora de la supervivencia $p < 0,05$; **Riesgo significativo IC no incluye el valor uno (1); *** hipótesis de riesgos proporcionales aceptada $p > 0,05$

Tabla 7. Regresión de Cox para supervivencia de pacientes con sepsis.

VIII. DISCUSIÓN.

Nuestros resultados indican que el VMP del día uno y tres y los cocientes en todas sus mediciones se asociaron con mortalidad y fueron significativos en las curvas de supervivencia individuales en todo el seguimiento. Al realizar una regresión de Cox analizando las variables de forma independiente; el VMP del día uno ($1 \geq 9,45$ y del día tres ($3 \geq 9,15$ presentaron riesgo de 2,09 y 2,37 y los cocientes VMP/plaquetas del día uno ($1 \geq 6,04$ y día tres ($3 \geq 3,95$ presentaron riesgo de 1,82 y 3,54 veces más elevado de no sobrevivir, siendo indicadores pronósticos de mortalidad. Además se encontró asociación y predicción de severidad clínica dada por disfunción multiorgánica medida por SOFA score y presencia de choque séptico de los índices plaquetarios evaluados.

La sepsis es una respuesta inflamatoria desregulada ante la agresión de un agente infeccioso (1). Se considera un proceso sistémico con alta probabilidad de impacto orgánico. El sistema hemostático no es una excepción y se altera con frecuencia (24). Está demostrado que la coagulación y la activación plaquetaria puede ocurrir en una fase temprana de este síndrome, cumpliendo un rol determinante en su fisiopatología (8).

La razón por la cual la plaqueta, y estrictamente el volumen medio plaquetario marcan el comportamiento biológico de la sepsis, se debe a que la inflamación causada por los patógenos infecciosos, induce una respuesta sistémica con producción de citoquinas proinflamatorias, trombopoyetina y otras sustancias que estimulan la producción masiva

de plaquetas jóvenes, las mismas que son morfológicamente distintas en forma (esféricas con pseudópodos) y tamaño (más grandes), pero funcionalmente poco competentes induciendo actividad trombogénica y desenlaces clínicos adversos. (17,18) Activan el inflamasoma NLRP3 en las células inmunes, lo que induce la expresión de IL-1 (18, 42). Las plaquetas activadas por inmunoglobulina, trombina, colágeno o acetato de miristato de forbol (PMA) también pueden liberar mitocondrias libres que se comportan con un patrón molecular asociado a daño que amplifica la respuesta inflamatoria. (18, 43,44)

Varios estudios han demostrado la utilidad predictiva del VMP en sepsis (17, 32, 35, 36, 37, 38, 39), de ellos destaca el de Vardon-Bouines F, et al (31), que estudia la cinética del VMP y determina significancia en supervivencia a los 90 días del VMP con HR 3,79 y el metanálisis realizado por Tajarermmuang P. et al. (14), en 11 estudios (n=3724), que tuvo como objetivo determinar si existe asociación entre el VMP y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, encontraron asociación significativa con los valores del día 3. En nuestro estudio los valores de VMP de los días 1 y 3 con puntos de corte de >9,45fL, y >9,15fL respectivamente, determinaron mortalidad en las curvas individuales de supervivencia y fueron factores predictores al ser analizadas de forma independiente en la regresión de Cox.

Pese al fracaso de Ates y cols (24) para determinar que el cociente VMP/plaquetas, era un buen estimador de mortalidad en sepsis; en nuestro estudio los cocientes de los días 1 (>6,04), 2 (>5,53) y día 3 (>3,95);

alcanzaron significancia individual en las curvas de supervivencia y los valores del día 1 y 3 fueron predictores independientes de mortalidad en el análisis individual en la regresión de Cox. Esto demuestra la capacidad predictiva de este marcador y ratifica su utilidad; al igual que el estudio de Oh (25) en 2016, pero difiriendo del mismo, que encontró utilidad pronóstica del cociente al ingreso y 24 horas con HR significativos ambos. Esto es explicable ya que el cociente depende del VMP (numerador) y el conteo plaquetario (denominador); entonces, mientras más grande es la plaqueta y la trombocitopenia más acentuada, la sepsis será más grave y evidentemente el cociente más alto.

En la estimación de severidad clínica dada por presencia de choque séptico, el VMP del día 3 (8,55fL) y los cocientes de los días 1 (4,42), 2 (4,21) y 3 (6,05), fueron predictores moderados que alcanzaron significancia en las curvas ROC; al igual que; la severidad clínica establecida por la disfunción multiorgánica medida con SOFA, en donde, el VMP y el cociente VMP/plaquetas de los días 1 al 3, fueron siempre superiores en no sobrevivientes con significancia en todas las categorías, esto indicó que éstos biomarcadores plaquetarios son buenos estimadores biológicos de gravedad en sepsis, hallazgos similares a los reportados en otros estudios sobre el tema. (13,27)

La edad, el género y el sitio de infección, en nuestro estudio no se asociaron con la mortalidad; una variable que no se midió y que pudo tener importancia en los resultados fue el retraso en acudir a urgencia por parte del paciente, situación común en nuestro medio ligada a las

condiciones culturales y socioeconómicas y los días de hospitalización previos en la emergencia o servicio clínico-quirúrgico de origen antes de ingresar a terapia intensiva, ya que si éstos fueron amplios y/o los manejos complementarios como el tratamiento antibiótico no adecuados pudieron impactar desfavorablemente en la citometría inicial y los desenlaces medidos.

La relevancia de nuestros hallazgos radica en que el VMP es reportado en los hemogramas rutinarios y su cociente es calculado con datos del mismo examen, con coste bajo y disponibilidad global, esto los convierte en biomarcadores anatómicos rentables y con aplicabilidad clínica inmediata.

Dentro de las limitaciones del estudio, encontramos que el VMP se midió con impedanciometría y utilizó EDTA como anticoagulante, con su conocido incremento del tamaño de las plaquetas (3), sin embargo, al utilizar tubos K3 se minimizó este efecto, añadido a que las muestras de la terapia intensiva fueron procesadas dentro de los primeros 15 minutos de recibidas, lo que disminuyó el sesgo de medición. Hay que recordar que Agustino et al (7), encontró una adecuada correlación del VMP medido con EDTA comparado con citrato, lo que mejora aún más la confiabilidad de los resultados.

Además, aunque se cumplió con los pacientes calculados para la muestra, hubo que prescindir para el análisis de supervivencia de los pacientes fallecidos en el día 1 (8 pacientes), para cumplir con el requerimiento de temporalidad entre la variable estudiada y el efecto.

Otra punto controversial, es que en las investigaciones sobre el tema y en nuestro trabajo, el VMP alto se asocia con severidad y mortalidad, pero, no se dispone de un punto de corte generalizado, situación en parte explicada por la heterogeneidad en técnicas y anticoagulantes; sin embargo; tal vez haya un componente racial, ya que los valores reportados en países orientales, específicamente en China muestran puntos de corte de VMP superiores a 11 (39,40,41) comparados con países occidentales; además, el estudio se realizó en un centro ubicado a 2800 metros sobre el nivel del mar; sobre éste tema, estudios reportan que en las grandes alturas, la hipoxia en no aclimatados genera hiperreactividad y mayor agregación plaquetaria en respuesta al difosfato de adenosina (ADP) y podría incrementar otros índices como el VMP. (45,46)

Pese a lo escrito en líneas anteriores, en la bibliografía consultada el VMP siempre es mayor a 8,7 para predecir desenlaces adversos; en nuestro estudio los valores de VMP superaron ese estimado en todo el seguimiento.

Finalmente, en la pandemia actual del COVID-19, las formas graves o las sobreinfecciones bacterianas en enfermos críticos se vuelven difíciles de diagnosticar, ya que los corticoesteroides se han vuelto fármacos de usual prescripción en pacientes dependientes de altas concentraciones de O₂ y en ventilación mecánica, con evidencia fuerte basada en ensayos clínicos y metanálisis que indica disminución de

mortalidad y mejoría de otros desenlaces con estos fármacos (47) Los corticosteroides pueden enmascarar signos clínicos propios de la infección como la fiebre por su efecto anti inflamatorio y producir cambios analíticos en el hemograma como leucocitosis y neutrofilia. En estos casos se está usando los índices plaquetarios, fundamentalmente el cociente VMP/ plaquetas y otros índices citométricos como el índice neutrófilo linfocito para determinar formas graves de neumonía por COVID-19 o sobreinfección bacteriana. (48)

IX. CONCLUSIONES.

- El volumen medio plaquetario es un predictor de severidad clínica y de mortalidad en sepsis con valores mayores de 9 fL en el día 1 y 3.
- Tanto el VMP y el cociente que no descienden sus valores hasta el día 3 evidencian inflamación persistente y pronostican desenlaces desfavorables en los días posteriores.
- Hay una relación inversa en el VMP y el conteo de plaquetas, a mayor tamaño de la plaqueta su conteo es menor, pero no con otras variables.
- Tanto el VMP, como el cociente VMP/plaquetas, se asociaron con severidad clínica medida por SOFA.
- El comportamiento del VMP en choque séptico, indicó que un valor mayor de 8,55fL en el día 3 fue predictor. El cociente tuvo un mejor comportamiento, siendo predictor de choque séptico en todas sus mediciones.
- El VMP y el lactato se asociaron con una mayor mortalidad en el análisis univariado de supervivencia, y fueron predictores de muerte en el modelo de regresión.
- El cociente VMP/plaquetas, fue un predictor de mortalidad en sus mediciones del día 1 y 3 con riesgos de 1,8 y 3,5 veces más riesgo de muerte respectivamente.
- El VMP y el cociente que deriva de él, son indicadores que marcan el comportamiento biológico de la plaqueta en la sepsis y predicen severidad clínica y mortalidad y que tienen un bajo costo, por ello

deberían ser considerados como herramientas que guíen la terapéutica de la sepsis.

X. RECOMENDACIONES.

El VMP y el cociente VMP/plaquetas son biomarcadores asequibles tanto por disponibilidad como por costo, con base en ello y con los resultados de las investigaciones actuales, debe plantearse una línea de investigación en este campo que genere estudios con mayor número de pacientes y más centros implicados para fortalecer o desestimar la evidencia actual.

XI. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287> PMID: 26903338
2. Greco E, Lupia E, Bosco O. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2200; doi:10.3390/ijms18102200
3. Yun S, Sim F, Goh R. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *BioMed Research International* Volume 2016, Article ID 9060143, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9060143>.
4. Gutierrez-Romero A, Gutierrez-Grobe Y, Cariilo-Esper R. Volumen Plaquetario Medio: el tamaño sí importa. *MedIntMex*. 2013; 29: 3017-310.
5. Takatoshi K, Yusuque Y, Keita T. Changes in the Mean Platelets Volume Levels after bloodstream infections have pronostic Value. *InternMed*. 52: 1487-1493, 2013.
6. Pabón P, Ballesteros F, Moríñigo JL. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. *Revista Española de Cardiología*. 1998. 51 (10): falta números de páginas.
7. Agustino, AM. et al. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en una población sana. *RevDiagnBiol* [online]. 2002, vol.51, n.2 [cited 2019-11-17], pp.51-53. Available from:

<http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732002000200002&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0034-7973.

8. Thon JN, Peters CG, Machlus KRy col., T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *The Journal of cell biology* 2012; 198: 561-74.
9. D'Atri I. Funciones inmunoreguladoras de las plaquetas y su rol en la enfermedad autoinmune. *HEMATOLOGÍA*, Vol 19: 239 – 244 Número Extraordinario XXII CONGRESO Octubre 2015.
10. J. Van der Lelie and A. E. G. K. Vondem Borne, “Increased mean platelet volume in septicemia,” *Journal of Clinical Pathology*, vol. 36, no. 6, pp. 693–696, 1983.
11. Pigozzi L, Aron JP, Ball J, Cecconi M. Understanding platelet dysfunction in sepsis. *Intensive care medicine*. 2016;42(4):583-6.
12. Hampton T. Platelets’ role in adaptive immunity may contribute to sepsis and shock. *JAMA*, abril 2018, vol 319, num 13, págs 1311. doi:10.1001/jama.2017.12859
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2677421>
13. Monares-Zepeda E, Ríos-Ayala MA. Clinical evaluation of hematic cytometry in critical ill patient. *The intensivist point of view*. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 2019; 66 (2): 100-106.
14. Pattaporn Tajareernmuang, Arintaya Phrommintikul, Atikun Limsukon, Chaicharn Pothirat, and Kaweesak Chittawatanarat, “The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis,”

CriticalCareResearch and Practice, vol. 2016, Article ID 4370834, 8 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4370834>.

15. Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE. Thebiogenesis of plateletsfrommegakaryocyteproplatelets. *J ClinInvest*. 2005; 115: 3348–3354. <https://doi.org/10.1172/JCI26891> PMID: 16322779
16. Thon JN, Montalvo A, Patel-Hett S, Devine MT, Richardson JL, Ehrlicher A, et al. Cytoskeletalmechanics of proplateletmaturation and plateletrelease. *J Cell Biol*. 2010; 191: 861–874. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006102> PMID: 21079248
17. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE. Interpretingthedevelopmental dance of themegakaryocyte: a review of thecellular and molecular processesmediatingplateletformation. *Br J Haematol*. 2014; 165: 227–236. <https://doi.org/10.1111/bjh.12758> PMID: 24499183
18. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, et al. IL-1 α induces thrombopoiesisthroughmegakaryocyterupture in response to acuteplateletneeds. *J Cell Biol*. 2015; 209: 453–466. <https://doi.org/10.1083/jcb.201410052> PMID: 25963822.
19. Grunewald T, et al. Tamaño de plaquetas predice mortalidad en sepsis. *Revista Hospimedica*. Disponible en: www.hospimedica.es/cuidados-criticos/articles/294742277/tamano-de-plaquetas-predice-mortalidad-en-sepsis.html.

20. Vélez JL, Bucheli R, Ramírez V. Volumen medio plaquetario: predictor de mortalidad en sepsis de pacientes críticos. *Revista Metrociencia*. 2015; 23: 40-43.
21. Vélez JL, Jara A, Vélez P. ¿Es el volumen medio plaquetario un predictor de mortalidad en sepsis de pacientes críticos? *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2017; 42 (1); 84-90.
22. Vélez JL. ¿El volumen medio plaquetario es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos? Revisión de la literatura. *RevMedHered*. 2018; 29:116-119. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v29n2/a10v29n2.pdf>
23. Sánchez-Calzada A, Navarro JL, Delgado L. Mean platelet volume a marker of sepsis in patients admitted to intensive therapy. *IntensiveCare Medicine Experimental*. 2015; 3(suppl 1):A871.
24. Ates S, Okzus H, Dogu B. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systematic inflammatory response syndrome?. *SaudiMed J*. 2015 Oct;36(10):1186-90. doi: 10.15537/smj.2015.10.10718.
25. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock (Augusta, Ga)*. 2017;47(3):323-30.
26. Feiyang Wang, Zibo Meng, Shoukang Li, Yushun Zhang, and HeshuiWu, "PlateletDistributionWidthLevels Can Be a Predictor in

- the Diagnosis of Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis,” Gastroenterology Research and Practice, vol. 2017, Article ID 8374215, 6 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8374215>.
27. Yalavarthi S, Rasaily N, Pagidikalava A. Utility of platelet indices in diagnosing the underlying cause of thrombocytopenia due to accelerated platelet destruction. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine* 2018. 5(4): 296-300. <https://www.pacificjournals.com/journal/index.php/apalm/article/view/1717DOI:10.21276/APALM.1717>
28. Lee JH, Park M, Han S, Hwang JJ, Park SH, Park SY. An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognosis of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208715>
29. Orak M, Karakoc Y, Ustundag M, Yildirim Y, Celen MK, Guloglu C. 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*. 2018;21(5):667-71.
30. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. (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. doi:10.1371/journal.pone.0119437.

31. Vardon-Bouines F, Gratacap MP, Groyer S, et al. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223553. Published 2019 Oct 17. doi:10.1371/journal.pone.0223553
32. Estrada-Escobar R, Santillán-Santos D, Merinos-Sánchez G. Volumen medio plaquetario como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en urgencias. *RevEducInvestigEmer*. 2019; 1(2):47-53.
33. Kucukardali Y, Yalcin O, Hakan T. Mean Platelet Volumen (MPV) in Intensive Care Unit (ICU) patients: Is it a useful parameter in assessing prediction for mortality?. *Journal of Medicine and Medical Science*. 2010; 1(3): 061-064.
34. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva anesthesiologica*. 2006;72(9):749-56.
35. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators of inflammation*. 2018;2018:3758068.

36. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African health sciences*. 2013;13(2):333-8.
37. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013;52(13):1487-93.
38. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V, de Souza HP, Barbeiro H, da Neto LMC, et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):1-8.
39. Gao Y, Li L, Li Y, Yu X, Sun T, Lan C. [Change of platelet parameters in septic shock patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(1):28-32.
40. Z. Zhang, X. Xu, H. Ni, and H. Deng, "Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients," *Journal of Critical Care*, vol. 29, no. 5, pp. 885.e1–885.e6, 2014.
41. S. Zhang, Y. L. Cui, M. Y. Diao, D. C. Chen, and Z. F. Lin, "Use of platelet indices for determining illness severity and predicting prognosis in critically ill patients," *Chinese Medical Journal*, vol. 128, no. 15, pp. 2012–2018, 2015.
42. Rolfes, V., Ribeiro, L.S., Hawwari, I., Böttcher, L., Rosero, N., Maaserd, S., Santos, M.L.S., Próchnicki, T., Silva, C.M. de S., Wanderley, C.W. de S., Rothe, M., Schmidt, S.V., Stunden, H.J.,

- Bertheloot, D., Rivas, M.N., Fontes, C.J., Carvalho, L.H., Cunha, F.Q., Latz, E., Arditi, M., Franklin, B.S., 2020. Platelets fuel the inflammasome activation of innate immune cells. *Cell Rep.* 31, 107615. doi:10.1016/j.celrep.2020.107615
43. Boudreau, L.H., Duchez, A.-C., Cloutier, N., Soulet, D., Martin, N., Bollinger, J., Paré, A., Rousseau, M., Naika, G.S., Lévesque, T., Laflamme, C., Marcoux, G., Lambeau, G., Farndale, R.W., Pouliot, M., Hamzeh-Cognasse, H., Cognasse, F., Garraud, O., Nigrovic, P.A., Guderley, H., Boilard, E., 2014. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood* 124, 2173–2183. doi:10.1182/blood-2014-05-573543
44. Miliotis, S., Nicolalde, B., Ortega, M., Yepez, J., Caicedo, A., 2019. Forms of extracellular mitochondria and their impact in health. *Mitochondrion* 48, 16–30. doi:10.1016/j.mito.2019.02.002
45. Figallo M. Estudios sobre plaquetas. Tesis Doctoral. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1972.
46. Rocke AS, Paterson GG, Barber MT, et al. Thromboelastometry and Platelet Function during Acclimatization to High Altitude [published correction appears in *Thromb Haemost.* 2018 Apr;118(4):801. MacInnis, Martin [added]; Main, Shona [corrected to Main, Shona E]; Horne, Elizabeth H [corrected to Horn, Elizabeth

H]]. *ThrombHaemost.* 2018;118(1):63-71. doi:10.1160/TH17-02-0138.

47. RECOVERY. University of Oxford [Internet]. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 16 June 2020. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>
48. Zhong Q, PENG J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal* 2020;00:e23607. <https://doi.org/10.1002/jcla.23607>

ANEXOS



CONSTANCIA

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el comité institucional de ética en investigación aprobó de manera expedita la ENMIENDA/MODIFICACIÓN del proyecto de investigación señalado a continuación.

Título del Proyecto : "Utilidad del volumen medio plaquetario y el ratio volumen medio plaquetario/contaje plaquetario como predictor de severidad y mortalidad en pacientes sépticos".

Código de inscripción : 100424

Investigador principal : Vélez Paez, Jorge Luis

La **enmienda/modificación** corresponde al cambio de título siguiente:

Debe decir: Utilidad del volumen medio plaquetario como predictor de severidad y mortalidad en pacientes sépticos.

Lima, 04 de junio del 2019.

Dra. Frine Samalvides Cúba
Presidenta
Comité Institucional de Ética en Investigación

/20



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
Vicerrectorado de Investigación
Dirección Universitaria de Investigación,
Ciencia y Tecnología (DUICT)

CONSTANCIA 061-04-17

El Presidente del Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité de Ética, bajo la categoría de revisión **EXENTO**. La aprobación será informada en la sesión más próxima del comité.

Título del Proyecto : **"Utilidad del volumen medio plaquetario y el ratio volumen medio plaquetario/contaje plaquetario como predictor de severidad y mortalidad en pacientes sépticos".**

Código de inscripción : **100424**

Investigador principal : **Vélez Paez, Jorge Luis**

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

- 1. Protocolo de investigación**, versión recibida en fecha 30 de enero del 2017.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la Confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La categoría de **EXENTO** es otorgado al proyecto por un periodo de cinco años en tanto la categoría se mantenga y no existan cambios o desviaciones al protocolo original. El investigador esta exonerado de presentar un reporte del progreso del estudio por el periodo arriba descrito y solo alcanzará un informe final al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **30 de enero del 2022**.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 31 de enero del 2017.

Dra. Inés Bustamante Chávez
Presidenta (i)
Comité Institucional de Ética en Investigación

/gso



Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez

COMITÉ DE ETICA

Quito DM. 20 de Julio de 2016

Doctor
Jorge Luis Vélez

Presente

Reciba un cordial saludo de los miembros del Comité de Ética del Hospital General Provincial Pablo Arturo Suárez.

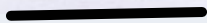
A través de la presente le informamos que, una vez analizado por parte de los miembros del Comité de Ética **“Utilidad del volumen medio plaquetario como predictor de severidad y mortalidad en pacientes sépticos”**.

Se le comunica que al no encontrar ningún criterio que vaya en contra de las normas de ética, este comité aprueba la realización de dicho proyecto.

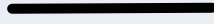
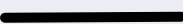
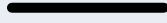
Atentamente,


Dra. Gabriela Vélez

PRESIDENTE


MSc. Sandra Aguilera

SECRETARIA




MIEMBRO DEL COMITE

Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 04-jun.-2019 08:31 -05
 Identificador: 1139890202
 Número de palabras: 7418
 Entregado: 1

UTILIDAD DEL VOLUMEN
 MEDIO PLAQUETARIO COMO
 P... Por Jorge Luis Velez

Índice de similitud 11%	Similitud según fuente Internet Sources: 9% Publicaciones: 2% Trabajos del estudiante: 2%
--	---

[excluir citas](#) [Excluir bibliografía](#) [excluyendo las coincidencias < 4 de las palabras](#)
[descargar](#) [actualizar](#) [imprimir](#)
 modo: ver informe en vista quickview (vista clásica) ▼ Change mode

- 4% match (Internet desde 28-oct.-2013) ✖
<http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx>
- 3% match (Internet desde 26-nov.-2015) ✖
<http://repositorio.usfq.edu.ec>
- 1% match (Internet desde 28-jun.-2016) ✖
<http://revespcardiol.org>
- <1% match (trabajos de los estudiantes desde 22-abr.-2018) ✖
[Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia on 2018-04-22](#)
- <1% match (Internet desde 22-abr.-2019) ✖
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0208715>
- <1% match (trabajos de los estudiantes desde 30-ene.-2017) ✖
[Submitted to Universidad Ricardo Palma on 2017-01-30](#)
- <1% match (Internet desde 20-sept.-2018) ✖
<https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i19/1176.htm>
- <1% match (Internet desde 30-sept.-2018) ✖
<http://www.nietoeditores.com.mx>
- <1% match (trabajos de los estudiantes desde 09-feb.-2018) ✖
[Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia on 2018-02-09](#)
- <1% match (trabajos de los estudiantes desde 25-oct.-2018) ✖
[Submitted to Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra PUJMM on 2018-10-25](#)
- <1% match (Internet desde 31-may.-2016) ✖



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

CAR-210 - RMH -2019

San Martín de Porres, 16 de diciembre del 2019

Señor Doctor
Jorge Luis Vélez Paez
Presente.-

De mi consideración.

Con respecto a vuestra consulta sobre la utilización del contenido del artículo publicado en la Revista con el título: ¿El volumen medio plaquetario es un es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos? Revisión de la literatura, del cual Usted es autor, debemos indicarle que la Revista Médica Herediana publica en acceso abierto a texto completo, todos los artículos publicados en la misma, los cuales están protegido con la Licencia Creative Commons que permite a terceros utilizar lo publicado siempre que mencionen la autoría del trabajo.

Por lo que no existe problema en que Usted utilice dicho artículo de su autoría, para la elaboración de su Tesis de Grado siempre y lo cite en las referencias del mismo.

Como citarlo: Vélez JL. ¿El volumen medio plaquetario es un es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos? Revisión de la literatura Rev Med Hered. 2018; 29:116-119.

Atentamente,

Dr. Juan Miyahira Arakaki
Editor Jefe
Revista Médica Herediana