



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA “DR. MARIO SHAPIRO”**

T E S I S D E P O S G R A D O

**UTILIDAD DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO PARA DESCARTE DE SEPSIS EN
TERAPIA INTENSIVA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA

Dr. Armando Sánchez Calzada

ASESORES DE TESIS: Dr. Enrique Monares Zepeda

Dr. Armando Torres Gómez

PROFESORES DEL CURSO:

Dr. Juvenal Franco Granillo

Dra. Janet Aguirre Sánchez

Dr. Gilberto Camarena Alejo

MEXICO,DF

AGOSTO 2015.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO

Jefe del departamento de Medicina Crítica

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo en Estado

Crítico Centro Médico ABC

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.

DR. JOSE HALABE CHEREM

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.

DRA. JANET AGUIRRE SÁNCHEZ

Profesor Adjunto del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Subjefe del departamento de Medicina Crítica

Centro Médico ABC.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.

DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO

Profesor Adjunto del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Jefe del departamento de Medicina Crítica Centro Médico ABC campus Santa Fe.
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.

DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA

Médico adscrito del Departamento de Medicina Crítica Centro Médico ABC.
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.
Asesor de Tesis

DR. ARMANDO TORRES GÓMEZ

Médico adscrito del Departamento de Traumatología y Ortopedia Centro Médico ABC.
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.
Asesor de Tesis

DR. ARMANDO SANCHEZ CALZADA

Médico Residente del Departamento de Medicina Critica “Dr. Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

Afronto la vida con alegría porque tengo el amor de dos seres que confían en mí y apoyan mis decisiones, gracias queridos padres por todo lo que hacen por mi, Porque gracias a su apoyo y consejos, he llegado a realizar una de mis grandes metas lo cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir.

A quienes jamás encontraré la forma de agradecer el cariño, comprensión y apoyo brindado en los momentos buenos y malos de mi vida, hago este triunfo compartido, sólo esperando que comprendan que mis ideales y esfuerzos son inspirados en cada uno de ustedes.

Agradezco a Dios Principio de todas las cosas en mi vida.

A mi Maestro y Amigo el Dr. Enrique Monares por su apoyo incondicional en mi formación y pilar fundamental en la realización de este proyecto, al doctor Armando Torres por su tiempo y dedicación durante el desarrollo del presente trabajo.

A mis maestros, el doctor Juvenal Franco, la doctora Janet Aguirre y el doctor Gilberto Camarena por brindarme la oportunidad de ser parte de su equipo de trabajo, por su dedicación y enseñanza.

A todos mis maestros por su amistad , consejos y enseñanzas durante estos tres años.

INDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	39

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La sepsis hoy en día es uno de los principales diagnósticos de ingreso de pacientes en las unidades de terapia intensiva, se ha demostrado que el inicio temprano de los antimicrobianos y el tratamiento oportuno reduce significativamente la mortalidad.

En el futuro cercano, los métodos de diagnóstico rápidos no basados en cultivos pueden resultar útiles para una identificación más rápida de los patógenos y los principales determinantes de resistencia a los antibióticos. Estas metodologías podrían resultar útiles para los patógenos de cultivo difícil o en situaciones clínicas donde los agentes antimicrobianos empíricos se han administrado antes de que se obtengan las muestras de cultivo.

No todas las unidades del sector salud cuentan con marcadores de infección bacteriana, siendo de difícil acceso por altos costos.

Además, el VPM se ve afectado por el envejecimiento de las plaquetas y varía de acuerdo con el equilibrio entre la producción y la destrucción. En varios cuadros clínicos inflamatorios, el grado de inflamación y los cambios en VPM parecen estar correlacionados, sin embargo, el impacto de esto es controversial.

Actualmente no se ha demostrado la utilidad del volumen plaquetario medio como marcador de infección bacteriana.

Se necesitan contar con alternativas de marcadores de infección bacteriana, de fácil acceso y costo bajo en el mercado para detección temprana de infección bacteriana.

OBJETIVO: Utilizar la determinación de Volumen plaquetario medio (VPM), como indicador de infección bacteriana

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se autorizó por el comité de ética de Centro Médico ABC, no se brindó consentimiento informado a cada uno de los pacientes ya que no se realizó ninguna intervención en manejo.

El presente es un estudio: Bicentrico, Prospectivo, Longitudinal, Descriptivo, Observacional. Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Centro Médico ABC en sus dos campus del 1ro de marzo 2013 a 1ro marzo 2014, con estancia mayor a 7 días

Se estudiaron dos grupos, Grupo 1: Pacientes con diagnóstico de choque séptico ingresados a la unidad de terapia intensiva del Centro Médico ABC Campus observatorio y Santa Fe, con estancia mayor a 7 días; Grupo 2: Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva, del Centro Médico ABC Campus observatorio y Santa Fe, con estancia mayor a 7 días sin diagnóstico de sepsis o algún dato de infección.

Se determinó la asociación de volumen plaquetario medio elevado en pacientes con criterios de sepsis y la asociación de volumen plaquetario medio elevado en pacientes sin criterios de sepsis.

RESULTADOS:

Encontramos una elevación significativa del volumen plaquetario medio en todos los días donde se documentó la presencia de sepsis, por arriba de 7,4 FI, en el grupo de sepsis con $p < 0.001$, sin embargo esta permanece significativa con mejor determinación a las 72 horas de ingreso de nuestros pacientes con $p < 0.001$, no así en el grupo de pacientes con ausencia de sepsis en donde el volumen plaquetario medio permanece bajo de manera constante con $P < 0.012$.

Se observó elevación de procalcitonina así como de PCR en el grupo de pacientes con sepsis, por lo que se puede incrementar la sensibilidad y especificidad de dichos

marcadores con el uso del volumen plaquetario medio en pacientes que cuenten con los tres marcadores para diagnóstico de Sepsis .

CONCLUSIONES: El presente estudio demostró la asociación de infección bacteriana con incremento del volumen plaquetario medio VPM a su ingreso y durante la presencia de sepsis observando mayor incremento a las 72 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva.

El volumen plaquetario medio puede ser utilizado como marcador de infección bacteriana en centros donde no se cuente con marcadores como la procalcitonina.

En centros médicos donde se cuente con la determinación de procalcitonina se puede incrementar la sensibilidad así como la especificidad del diagnóstico de sepsis bacteriana con el uso del volumen plaquetario medio.

El volumen plaquetario medio es un marcador de infección bacteriana de fácil acceso y de bajo costo.

PALABRAS CLAVE: Volumen Plaquetario Medio, Sepsis, Marcador de Infección Bacteriana.

INTRODUCCIÓN:

La sepsis es una respuesta sistémica y perjudicial del huésped a la infección que provoca la sepsis grave (disfunción orgánica aguda secundaria a infección documentada o supuesta) y choque séptico (sepsis grave sumada a hipotensión no revertida con reanimación mediante fluidos). La sepsis grave y el choque séptico son grandes problemas de asistencia sanitaria, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año, una de cada cuatro personas muere a causa de ellos (a veces más); Similar al politraumatismo, el infarto agudo al miocardio o al accidente cerebrovascular, la velocidad y la precisión del tratamiento administrado en las horas iniciales después del desarrollo de sepsis grave tienen grandes posibilidades de influir en el Pronóstico.¹

En el futuro cercano, los métodos de diagnóstico rápidos no basados en cultivos pueden resultar útiles para una identificación más rápida de los patógenos y los principales determinantes de resistencia a los antibióticos. Estas metodologías podrían resultar útiles para los patógenos de cultivo difícil o en situaciones clínicas donde los agentes antimicrobianos empíricos, se han administrado antes de que se obtengan las muestras de cultivo.²

Los síntomas y signos específicos de sepsis pueden no aparecer inicialmente y el diagnóstico microbiológico puede tardar incluso días. Sin embargo, de no iniciar un tratamiento enérgico (fluidoterapia, drogas vasoactivas y antibioterapia empírica) precozmente, incrementa el riesgo de desarrollar Disfunción Orgánica Múltiple (DMO)⁵

El posible rol de los biomarcadores para el diagnóstico de infección en pacientes que presentan sepsis grave permanece indefinido.

El valor diagnóstico de los marcadores de inflamación, podría diferenciar procesos infecciosos de los que no lo son, así como definir pronóstico, predecir la severidad de un proceso patológico o enfermedad, permitiendo iniciar un plan terapéutico adecuado⁶⁻⁷ y midiendo su respuesta⁸⁻⁹

Aún no se ha demostrado la utilidad de los niveles de procalcitonina u otros biomarcadores (como la proteína C reactiva) para distinguir las características inflamatorias agudas de la sepsis de otras causas de inflamación generalizada; No se

puede dar ninguna recomendación acerca del uso de estos marcadores para distinguir entre infección grave y otros estados inflamatorios agudos ⁽³⁻⁴⁾.

Existen una serie de marcadores biológicos de sepsis, su susceptibilidad es variable, así como los costos. Más importante el hecho de que no todos los marcadores señalan lo mismo. . La interleucina IL 6 señala en general la magnitud del proceso inflamatorio, independientemente si hay o no infección, otros como la detección de endotoxinas o proteínas que ligan lipoproteínas, marcan la presencia de infección pero no la respuesta del enfermo infectado.

De los marcadores biológicos, el que más interés ha despertado en los últimos años es la procalcitonina. La procalcitonina está atrayendo atención por su relación estrecha con la magnitud del proceso inflamatorio y en particular con aquel generado por las infecciones bacterianas.

La procalcitonina se produce en las células C de la glándula tiroides. Es la precursora de la calcitonina, y en situaciones normales en el humano, los niveles sistémicos son indetectables o menores a 0.1 ng/mL. La ketalcina es la proteasa encargada de fragmentar la procalcitonina en calcitonina y un residuo n-terminal.

En casos con infecciones graves, los niveles de procalcitonina pueden incrementarse por arriba de 100 ng/mL. Pese a esta elevación, los niveles de calcitonina en sangre o su actividad no se modifican. La vida media de la procalcitonina tiene una vida media en suero de 25 a 30 horas, en contraste con la vida media corta de la calcitonina de tan solo 10 minutos ¹⁰

La inflamación se presenta en el curso de la enfermedad crítica, independientemente de su causa ¹¹ la activación y consumo de plaquetas puede estar asociada a inflamación, disfunción endotelial , y disfunción orgánica ¹²⁻¹³

Por lo tanto, no es sorprendente que el recuento de plaquetas absoluto y tendencias en estas, fuertemente se asocien con el pronóstico en pacientes críticos ¹⁴⁻¹⁵

En condiciones inflamatorias y trombóticas también pueden alterar el tamaño de las plaquetas, que puede ser detectado en el análisis de células de sangre de rutina mediante la evaluación de volumen plaquetario medio (VPM) ¹⁶⁻¹⁷

Además, el MPV se ve afectada por el envejecimiento de las plaquetas y varía de acuerdo con el equilibrio entre la producción y la destrucción. En varios cuadros clínicos inflamatorios, el grado de inflamación y los cambios en MPV parecen estar correlacionados; sin embargo, el impacto de esto es controversial ¹⁶⁻¹⁷.

Un estudio prospectivo de la sepsis neonatal concluye que los recién nacidos sépticos tienen mayores monovolúmenes que aquellos sin sepsis, mientras que un estudio prospectivo en adultos sugiere que los volúmenes bajos de plaquetas se asocian con un peor pronóstico en adultos sépticos ¹⁶⁻¹⁷

Además, dado que existe una fuerte correlación inversa entre el recuento de plaquetas y el VPM en individuos sanos, las tendencias en el recuento de plaquetas deben ser considerados al evaluar MPV ¹⁷

En un estudio publicado recientemente, se informó de la incidencia de trombocitopenia en pacientes con sepsis ¹⁸

El mecanismo de perturbación del sistema hemostático en la sepsis ha sido bien demostrado ¹⁹ Las plaquetas desempeñan un papel complejo en la sepsis. Aunque, las plaquetas activadas secretan componentes clave de la coagulación y las cascadas inflamatorias. ²⁰ Las plaquetas expresan una familia de receptores de señalización, conocidos como receptores de tipo Toll (TLRs), que reconocen una variedad de estructuras moleculares que se encuentran en las bacterias, virus y hongos. El reconocimiento de estas moléculas conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias, expresión de TLR en las plaquetas tiene un papel que desempeñar durante la inflamación infecciosa ²¹.

Algunos estudios in vitro mostraron que los productos bacterianos disminuyeron la agregación plaquetaria humana. Así como liberación muchas sustancias que no sólo son capaces de modular su función, sino también las células alrededor de ellos ²⁰

La relación entre la gravedad de la sepsis y trombocitopenia se ha sugerido en muchos estudios publicados ²²⁻²³. Aunque hay algunos estudios que evalúan las respuestas específicas de plaquetas y MPV a diferentes tipos de microorganismos en recién nacidos

sépticos ²⁴⁻²⁵ , la importancia de la cinética de plaquetas y VPM en respuesta a diferentes tipos de microorganismos en la sepsis en adultos todavía no se ha aclarado. A lo mejor de nuestro conocimiento, este estudio es el primero en investigar las respuestas de plaquetas y MPV en enfermedades bacteriana en pacientes adultos.

Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de los cambios en la MPV en las primeras 24 horas después del ingreso en la UCI en pacientes con diagnóstico de sepsis (corroborado por cultivo) y en ausencia de este con monitoreo durante 7 días nuestra hipótesis es documentar que el aumento del VPM se asocia con infección bacteriana.

Como objetivos secundarios, hemos tratado de evaluar la asociación entre las concentraciones de procalcitonina y VPM apoyando la correlación entre el VPM e infección bacteriana, demostrando que al observar un incremento en el VPM al ingreso en la UCI es indicativo de infección bacteriana, tomando en cuenta que el volumen plaquetario medio se encuentra disponible en todas las unidades médicas siendo un biomarcador de bajo costo y fácil acceso.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

La sepsis hoy en día es uno de los principales diagnósticos de ingreso de pacientes en las unidades de terapia intensiva, se ha demostrado que el inicio temprano de los antimicrobianos y el tratamiento oportuno reduce significativamente la mortalidad.

No todas las unidades del sector salud cuentan con marcadores de infección bacteriana, siendo de difícil acceso por altos costos.

Actualmente no se ha demostrado la utilidad del volumen plaquetario medio como marcador de infección bacteriana.

Se necesita contar con alternativas de marcadores de infección bacteriana, de fácil acceso y costo bajo en el mercado para detección temprana de infección bacteriana.

JUSTIFICACIÓN:

En la actualidad el diagnóstico de choque séptico sigue siendo uno de los primeros motivos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, incrementando la morbi-mortalidad a su ingreso.

La determinación temprana de infección y tratamiento oportuno han demostrado disminuir la tasa de mortalidad en pacientes con este diagnóstico.

En la actualidad el marcador de infección bacteriana, más accesible es la Procalcitonina siendo una proteína asociada a respuesta inflamatoria, dicha proteína no se encuentra disponible, en el total de servicios de salud de la República Mexicana, por lo que mediante la determinación del volumen plaquetario medio siendo un estudio accesible en todas las unidades de atención del sector salud, se espera demostrar que es un marcador de respuesta inflamatoria sistémica y su asociación con infección bacteriana.

HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS NULA:

El volumen plaquetario medio no es un indicador de infección bacteriana.

HIPÓTESIS ALTERNA:

El volumen plaquetario medio es un indicador de infección bacteriana.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la correlación de volumen plaquetario medio en sepsis .

OBJETIVO ESPECIFICO:

Utilizar la determinación de Volumen plaquetario medio, como indicador de infección bacteriana .

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se autorizó por el comité de ética de Centro Médico ABC, no se brindó consentimiento informado a cada uno de los pacientes ya que no se realizó ninguna intervención en manejo.

TIPO DE ESTUDIO.

El presente es un estudio:

Bicentrico, Prospectivo, Longitudinal , Descriptivo, Observacional.

Material:

Universo de trabajo :

Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Centro Médico ABC en sus dos campus del 1ro de marzo 2013 a 1ro marzo 2014, con estancia mayor a 6 días.

Grupos de Estudio:

Grupo Experimental : Pacientes con diagnóstico de choque séptico ingresados a la unidad de terapia intensiva del Centro Médico ABC Campus observatorio y Santa Fe, con estancia mayor a 6 días.

Grupo Control: Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva, del Centro Médico ABC Campus observatorio y Santa Fe, con estancia mayor a 6 días sin diagnóstico de sepsis o algún dato de infección .

METODOLOGÍA:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos; Con Diagnóstico de choque séptico acorde a las Guías de la Campaña sobreviviendo a la sepsis para el manejo de sepsis severa y choque séptico 2012, con estancia superior a 7 días.
- Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos ; Sin diagnostico de infección con estancia superior a 7 días.
- Pacientes mayores de 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con neoplasia en medula ósea.
- Registro de variables incompleto.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

NO APLICA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables continuas fueron sometidas a pruebas de normalidad, todas las variables tuvieron distribución no paramétrica; estas se describen como mediana (Rango Inter-Cuartil –RIC, min - max); las variables categóricas se describen como categóricas como frecuencias relativas y absolutas(porcentaje %) la comparación de variables continuas entre grupos independientes se hizo con una u de Mann Whithney; se calculó el área bajo la curva ROC y se reportan intervalos de confianza de 95%, la comparación entre variables relacionadas en diferentes mediciones se hizo con una prueba de Friedman. El análisis se realizo con el programa SPSS versión 16.0 un valor de p a dos colas <0.05 se considero como significativo.

VARIABLES

VARIABLE	CATEGORIA	UNIDADES DE MEDICIÓN
Volumen Plaquetario Medio	Cuantitativa Continuo	FL. Fentolitros
Edad	Cuantitativa Continua	Años
Dias de Estancia Intrahospitalaria (DEIH)	Cuantitativa Continua Discreto	Dias
Genero	Categoría Nominal	Hombre Mujer
Procalcitonina (PCT)	Cuantitativa Continuo	Ng/dl
Proteina C Reactiva (PCR)	Cuantitativa Continuo	Mg/dl

RECURSOS DISPONIBLES :

Humanos : Medico Residente de Terapia Intensiva.

Medico de Terapia Intensiva adscritos a la Unidad de Terapia intensiva de ambas sedes: Observatorio y Santa Fe de Centro Medico ABC.

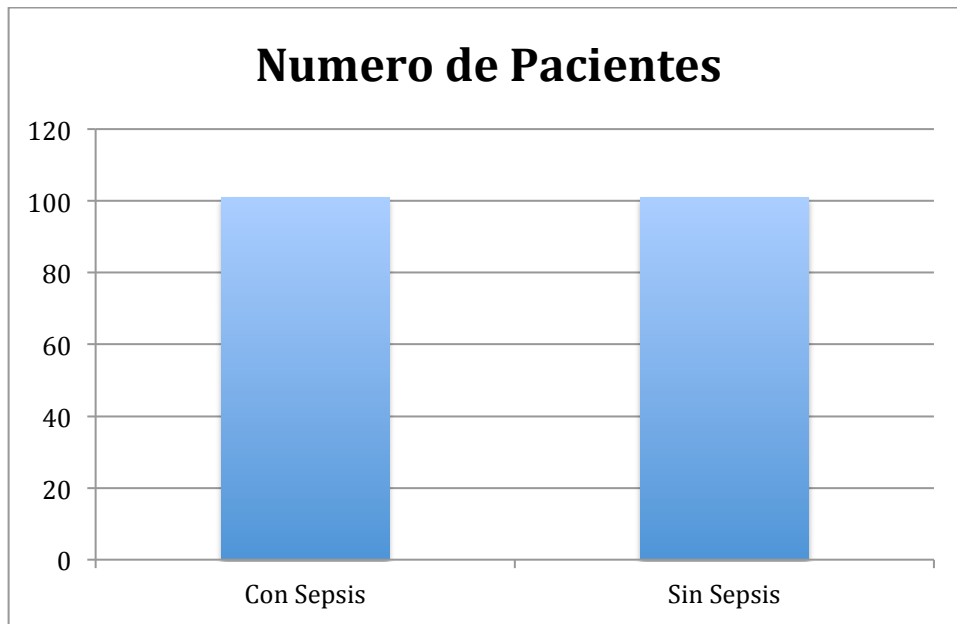
Instalaciones de la Unidad de Terapia Intensiva Campus Santa Fe, Observatorio, de Centro Medico ABC.

ASPECTOS ÉTICOS:

Dado que todos los pacientes ingresan a UTI con consentimiento informado Que autoriza la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos durante la estancia en la UTI a todos se les aplico el tratamiento estándar y se les practicaron los estudios de rutina

RESULTADOS:

Se obtuvo una muestra de 202 pacientes, divididos en dos grupos Grupo1 : pacientes con diagnóstico de choque séptico n=101 , Grupo 2 Pacientes sin evidencia de sepsis n= 101.



Grafica 1. Distribución de población,

Se observó las características de nuestra población con determinación de mediana, en edad se observó mediana de 65 años para ambos grupos, con $p < 0.438$, no así en los días de estancia intrahospitalarios donde la mediana fue 23 para el Grupo1, 15 para el Grupo 2: con $p < 0.001$.

Tabla 1. Características de la población

Característica	Gpo 1. (sepsis, n=101)	Gpo. 2 (sin sepsis, n=100)	Diferencia	p*
Edad	65 (28, 16 – 96)	65 (27, 19 – 90)	0	0.438
DEIH	23 (20, 7 – 100)	15 (11, 7 – 120)	8	0.001

Valores expresados en: Mediana (RIC, min – max), frecuencias absolutas (%). * U de Mann-Whitney, Chi al cuadrado.

Distribución de acuerdo a genero :

Se observa predominio en sexo masculino con N=101 (51%) y N=99 (49%) del sexo femenino.

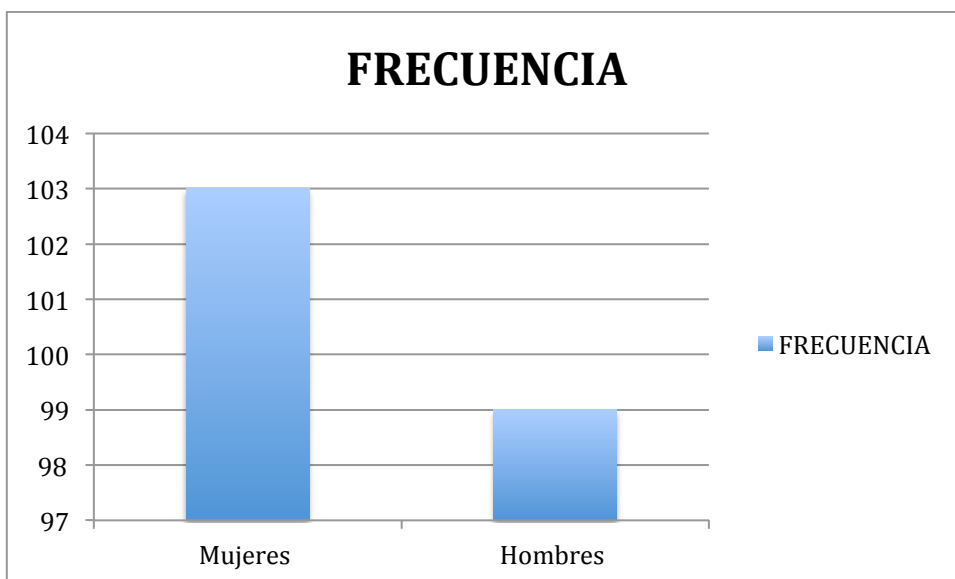


Grafico 2. Distribución de acuerdo a Genero. Mujeres n=103 (51%), Hombres n= 99 (49%).

Tabla 3. Distribución de acuerdo a Genero. Mujeres n=103 (51%), Hombres n= 99 (49%).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Mujeres	103	51 %
Hombres	99	49%
TOTAL	202	100%

Se observo el cambio el volumen plaquetario medio (VPM) en el Grupo1 Pacientes con Sepsis con vigilancia durante 7 días, observamos incremento del volumen plaquetario medio de manera persistente y significativa durante la presencia de sepsis con $p < 0.001$.

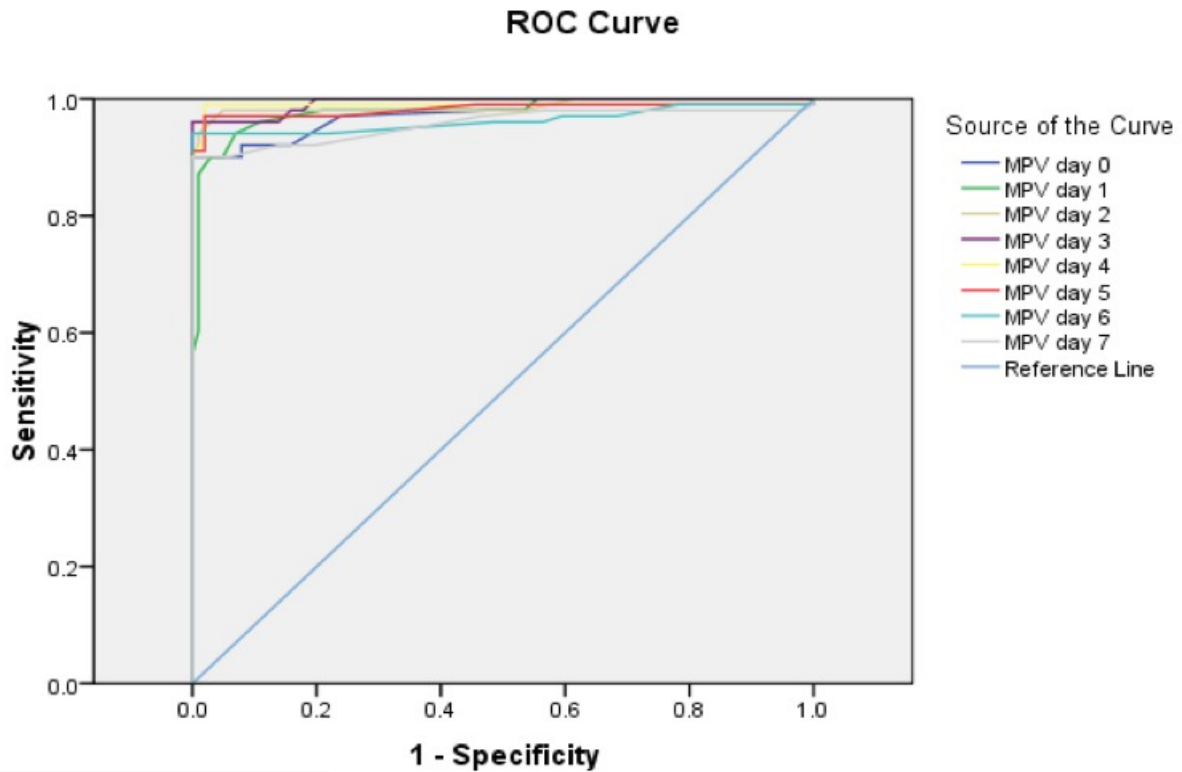


Figura 1. Curva Roc distribución de Volumen plaquetario medio durante 7 días en pacientes con sepsis.

Tabla medición del Volumen plaquetario medio.

VPM	AUC	P
DIA 0	0.974 (0.955 – 0.994)	<0.001
DIA 1	0.979 (0.961 – 0.997)	<0.001
DIA 2	0.987 (0.971 – 1.003)	<0.001
DIA 3	0.993 (0.986 – 1.000)	<0.001
DIA 4	0.989 (0.960 – 1.004)	<0.001
DIA 5	0.982 (0.960 – 0.960)	<0.001
DIA 6	0.963 (0.932 – 0.994)	<0.001
DIA 7	0.957 (0.925 – 0.989)	<0.001

VPM Dia 0 ,VPM Dia 1, VPM Dia 2, VPM Dia 3, VPM Dia 4, VPM Dia 5, VPM Dia 6, VPM Dia 7

La elevación del volumen plaquetario medio permanece constante durante la evolución de la sepsis, se observó elevación significativa a las 72 horas de ingreso encontrando que los pacientes del grupo de sepsis el volumen plaquetario medio es superior de 7.4 fl

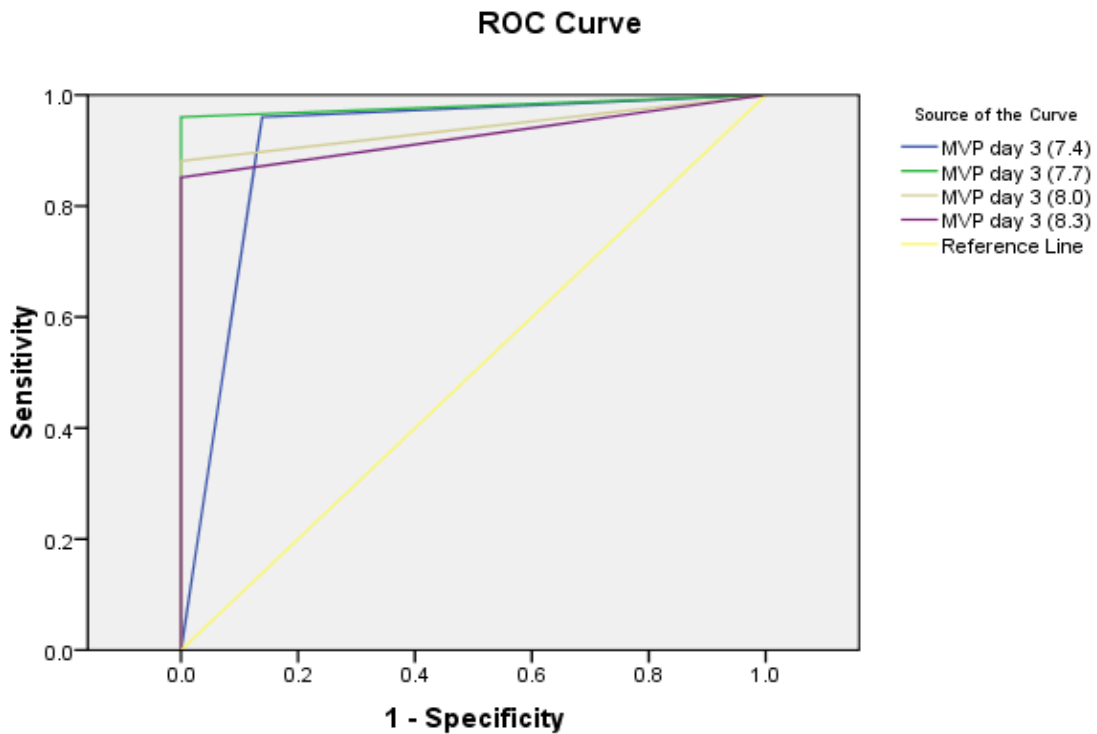


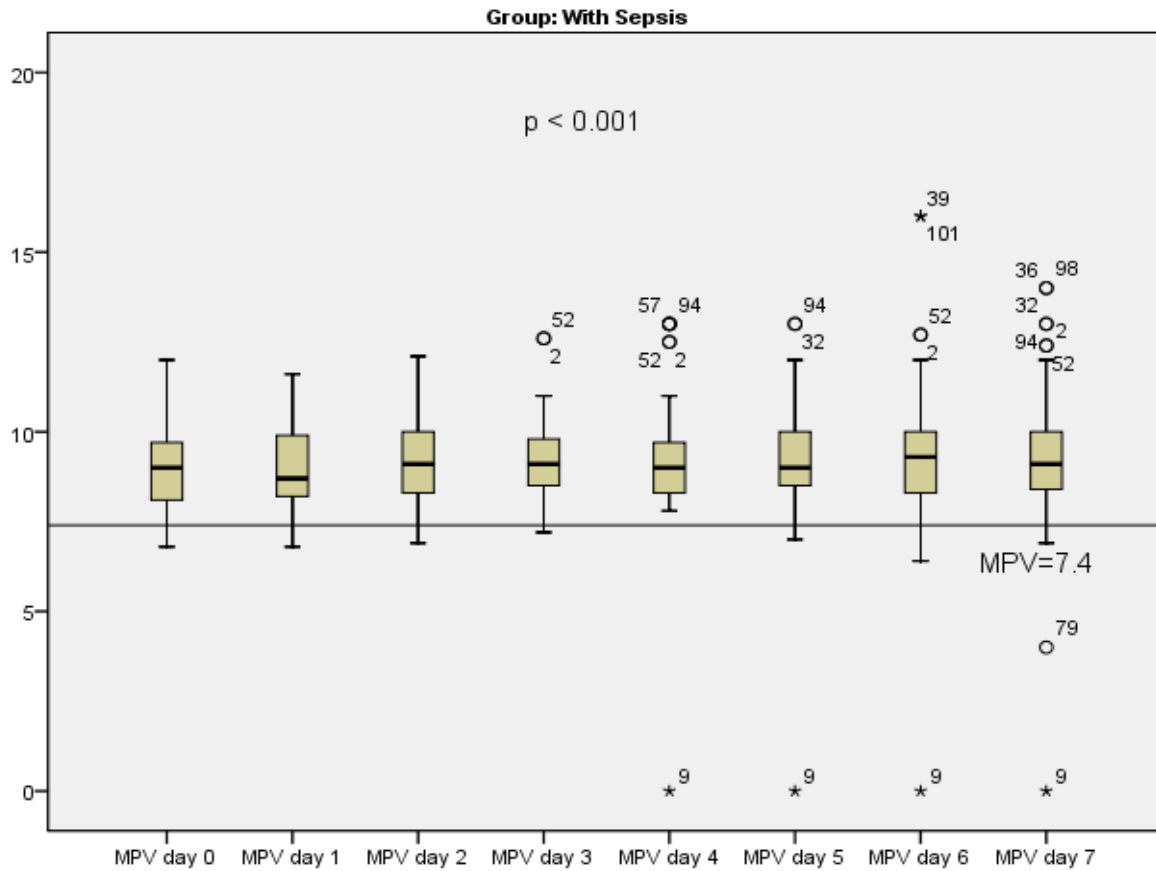
Figura 2. Curva Roc Elevación de VPM durante las 72 horas a su ingreso.

Tabla medición del Volumen Plaquetario medio a las 72 horas del Ingreso

MPV Day 3	AUC	P
7.4	0.911 (0.865 – 0.956)	<0.001
7.7	0.980 (0.958 – 1.002)	<0.001
8.0	0.941 (0.903 – 0.978)	<0.001
8.3	0.926 (0.884 – 0.968)	<0.001

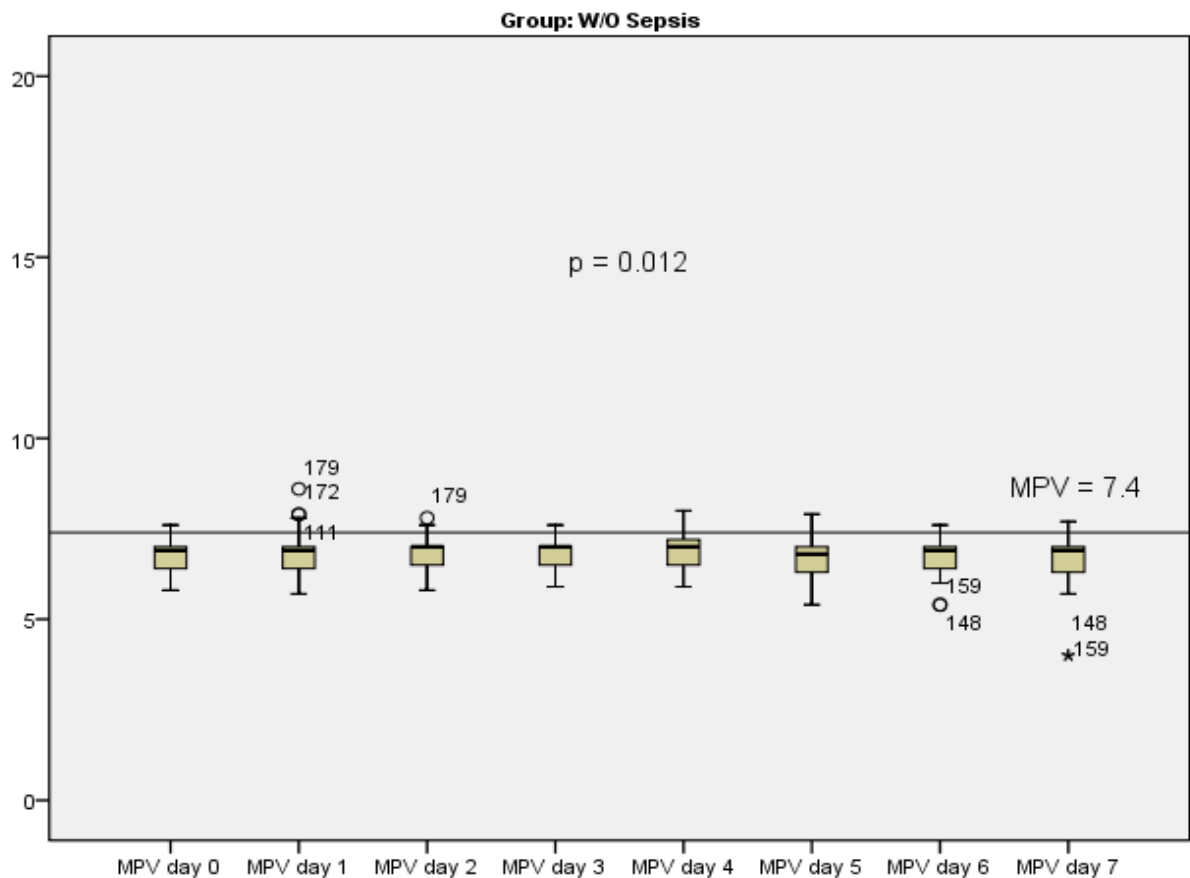
VPM DIA 3 7.4, VPM DIA 3 7.7, VPM DIA 3 8.0, VPM DIA 3 8.3,

En el grupo 1, se muestra el cambio es significativo y persistente la elevación del volumen plaquetario medio por arriba de 7.4 fl. Siendo constante durante la presencia de sepsis con $p < 0.001$.



Grafica 3. Elevación de Volumen Plaquetario medio en Pacientes con sepsis.

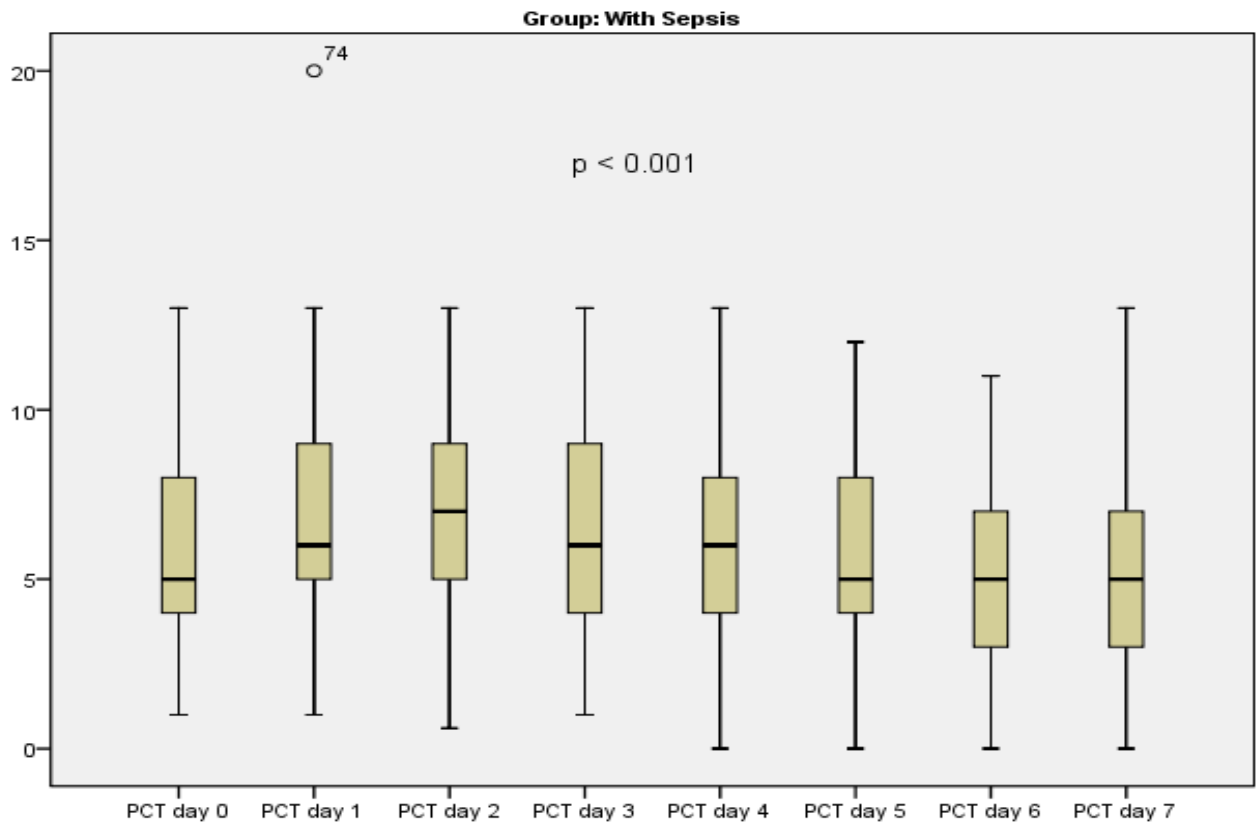
En el Grupo 2 en quienes se descarto la presencia de sepsis y ausencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se observó un cambio en el volumen plaquetario medio, este permanece inferior a 7.4 siendo de este valor constante con $p < 0.012$.



Grafica 4. Volumen Plaquetario medio en pacientes con ausencia de sepsis.

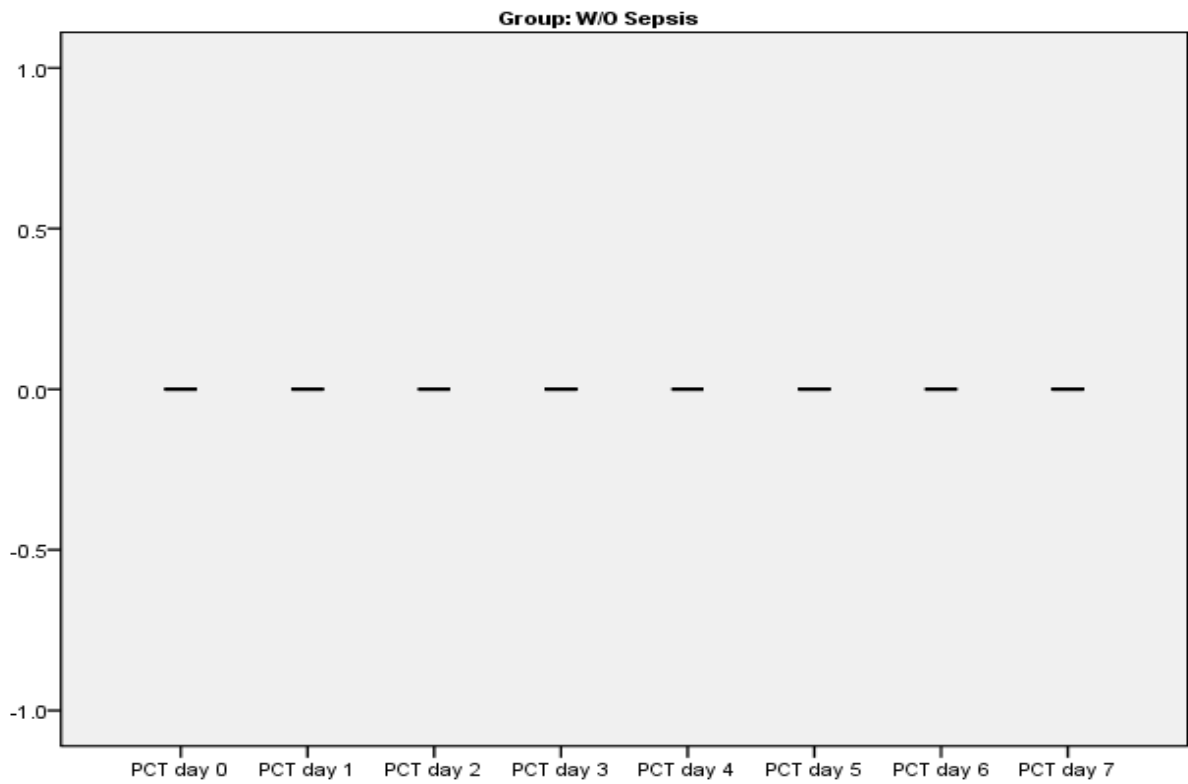
Podemos determinar mediante los resultados mostrados, que en pacientes con el volumen plaquetario medio permanece constante durante la enfermedad y en pacientes con ausencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se observa con determinación constante pero inferior a 7.4 fl con $p < 0.012$

Observamos el cambio de la procalcitonina, en nuestros pacientes en el Grupo 1, de sepsis en donde se observó elevación significativa teniendo valores superiores a 0.005 con $p < 0.001$.



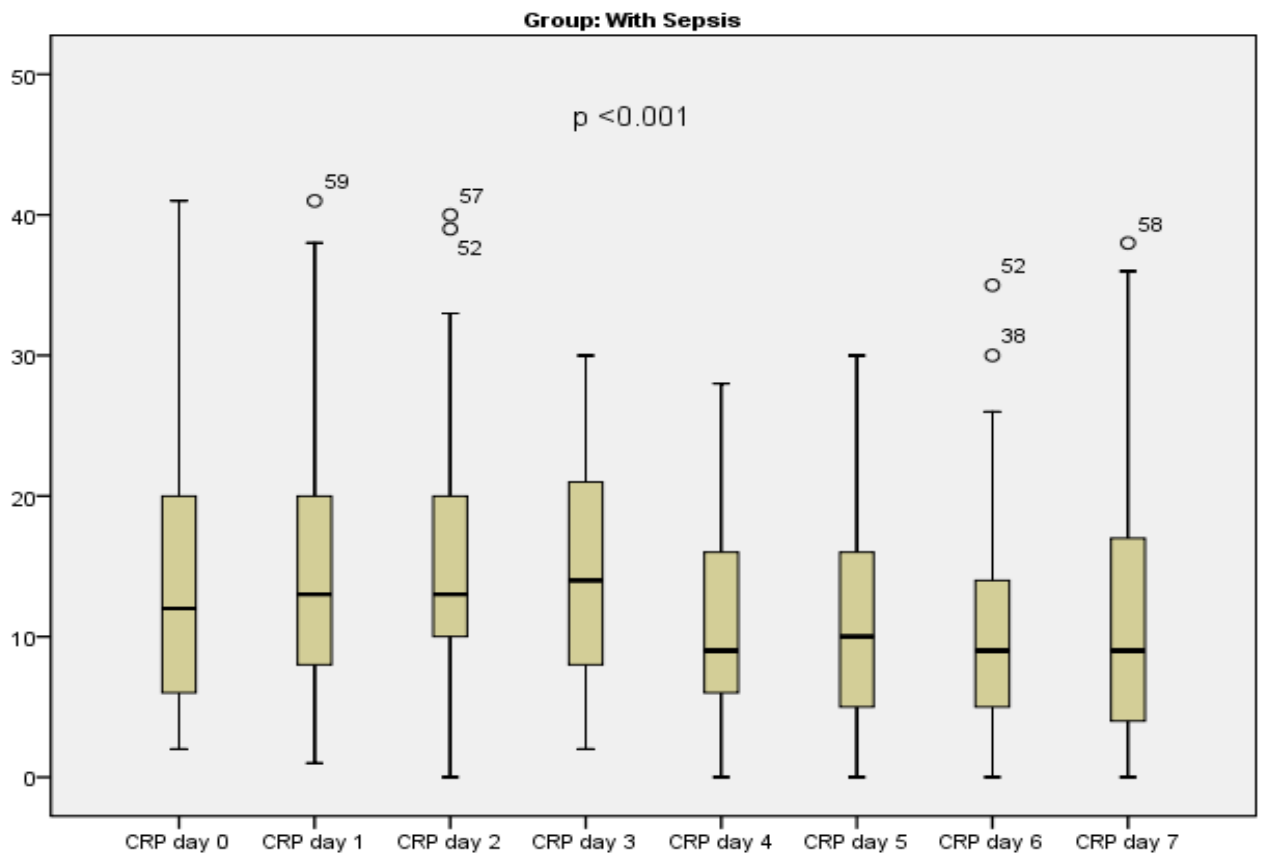
Grafica 5. Procalcitonina en pacientes del grupo 1 con Diagnostico de Sepsis.

Se determino el cambio en la procalcitonina en el grupo 2 , de pacientes sin diagnostico de sepsis en donde se observo ausencia de la misma teniendo valores inferiores a 0.005 que apoya la ausencia de infección de origen bacteriana



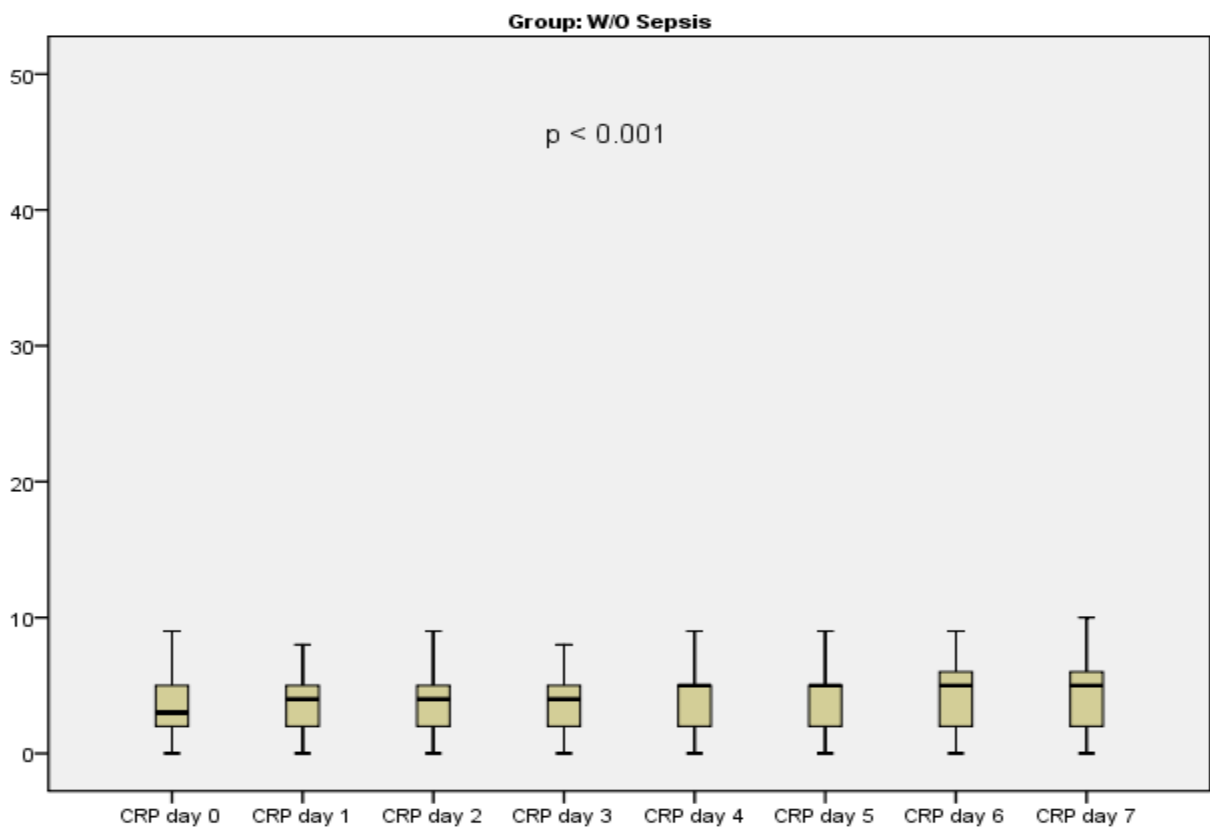
Grafica 6. Determinación de PCT en pacientes del Grupo 2.

Se determino el cambio de la PCR en pacientes del Grupo 1, con sepsis en donde observamos una correlación al observarse incremento durante el proceso de la enfermedad, tomando este marcador como dato de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con $p < 0.001$.



Grafica 7. Determinación de procalcitonina en pacientes con Sepsis.

La proteína C reactiva se asocia con incremento en donde se documenta los cambios en presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica , en nuestro estudio observamos niveles bajos de PCR en nuestro grupo con ausencia de sepsis con $P < 0.001$.



Grafica 8 PCR en pacientes sin presencia de sepsis.

Mortalidad:

La mortalidad observada en ambos grupos se presento en un 12.4%, con 25 defunciones de un total de n= 202 pacientes ,

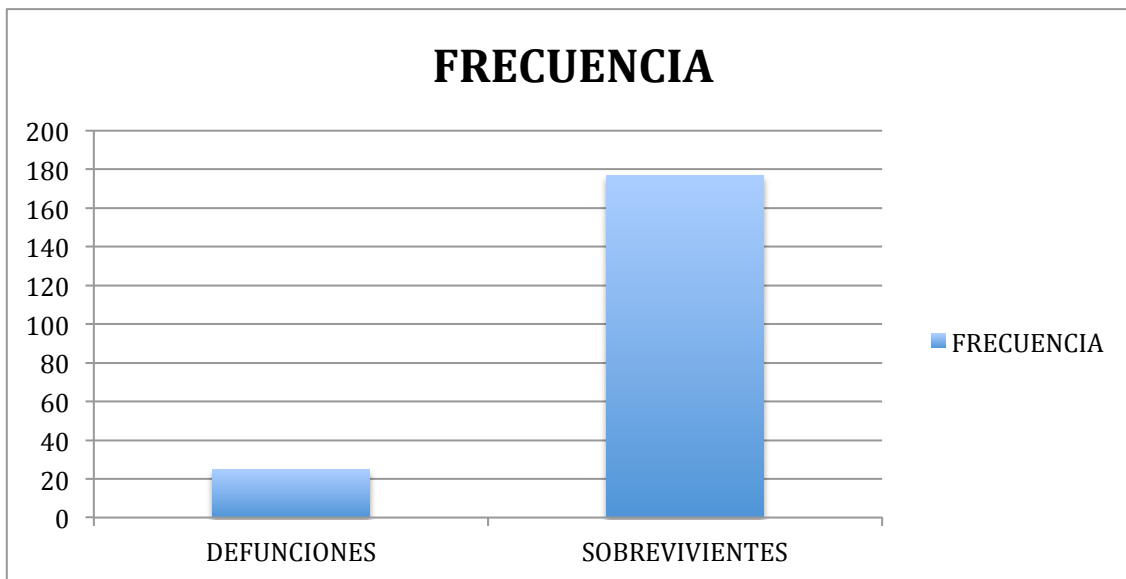


Grafico 9. Distribución de mortalidad n=25(12.4% defunciones, n= 177 (87.6%) sobrevivieron.

Tabla 3. Distribución de mortalidad

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DEFUNCIONES	25	12.4 %
SOBREVIVIENTES	177	87.6 %
TOTAL	202	100%

DISCUSIÓN:

Actualmente la sepsis es considerada una de las principales causas de disfunción orgánica múltiple y por ende de incremento en mortalidad en pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva con este diagnóstico.

Como se describe en el estudio de Tenover se necesitan métodos tempranos de diagnóstico, que sean útiles, para la detección temprana de infección bacteriana, esto nos permite iniciar un tratamiento antimicrobiano empírico guiado al agente causal, como se describen en las Guías de Sobreviviendo a la Sepsis el inicio temprano de antibióticos impacta en una reducción significativa de la mortalidad.

El tener disponible en todas las unidades de terapia intensiva, marcadores de inflamación, que puedan diferenciar procesos infecciosos de los que no lo son impactaría en el pronóstico de nuestros pacientes, hoy en día no todas las unidades de terapia intensiva cuentan con marcadores de infección bacteriana asociado a alto costo y poca accesibilidad esto ocasiona retraso en el tratamiento e incremento en la mortalidad.

La sepsis grave y el choque séptico son los principales problemas de salud que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año ²⁶⁻²⁷. Las tasas de mortalidad de estas condiciones son 25% a 80%, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, y el número de apariciones y la gravedad de la disfunción orgánica múltiple ²⁷⁻²⁸. Se han propuesto estrategias para reducir la mortalidad por sepsis como se describe en las guías de sobrevivir a la Sepsis, así como el estudio del Dr Rivers que protocoliza metas de reanimación con el fin de optimizar un estado hemodinámico que permita una adecuada perfusión multisistémica ¹⁻²⁹.

La detección temprana de la cascada de sepsis en sus variantes desde sepsis hasta la instauración de choque séptico, no solo sería útil para la estratificación de riesgo en la asignación de recursos, sino que también en optimizar tratamiento, monitoreo y desenlace de la enfermedad.

El presente estudio trató de evaluar el valor diagnóstico del volumen plaquetario medio VPM como indicador de infección bacteriana como uno de los objetivos en las metas tempranas de tratamiento de la sepsis y sus complicaciones

Las principales conclusiones de este estudio son las siguientes. Se observó un aumento significativo en el volumen plaquetario medio en pacientes que cuentan con diagnóstico de infección bacteriana corroborada por criterios diagnósticos de sepsis según las guías de sobrevivir a la sepsis y con cultivo positivo para infección bacteriana, se observó un aumento significativo del VPM durante las primeras 72 horas después del ingreso en la unidad de terapia intensiva observando valor superior a 7.5 fl siendo más pronunciada en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana que en pacientes sin diagnóstico de sepsis bacteriana.

Nuestro estudio sugiere que el volumen plaquetario medio VPM muestra elevación en pacientes con sepsis bacteriana, lo que puede sustituir a marcadores como la PCT en unidades donde no se encuentre disponible.

En segundo lugar a pesar de observar incremento desde su ingreso a la unidad de terapia intensiva predomina el incremento a las 72 horas de ingreso en los pacientes con sepsis de origen bacteriana, siendo uno de los primeros estudios realizados en México que apoyan que el incremento del VPM como un nuevo marcador de infección bacteriana.

Este incremento observado en este tipo de pacientes lo asociamos que durante la cascada de respuesta inflamatoria sistémica inducida por sepsis las plaquetas presentan una serie de cambios que son desde un incremento en su activación hasta llegar a una fase catastrófica como lo es la coagulopatía por sepsis donde se observa un agotamiento en la producción de plaqueta, así como mayor destrucción y consumo de las mismas de las mismas ³⁰⁻³¹⁻³².

Nuestros resultados del estudio apoyan la valoración del volumen plaquetario medio en pacientes en la unidad de terapia intensiva como un marcador de fácil acceso y bajo costo en el diagnóstico de sepsis bacteriana, apoyado por el estudio de Van der Lelie y Von Borne donde se observó un incremento en el volumen plaquetario medio en pacientes con infección bacteriana ³³.

Tomando en cuenta la fisiopatología de la sepsis se ha demostrado que el papel de las interleucinas proinflamatorias precipitan un efecto protrombótico en estos pacientes

como respuesta inflamatoria activa que altera la homeostasis de la medula ósea afectando la trombopoyesis, condicionando en primer lugar el incremento en el tamaño de la plaqueta lo que lleva a un incremento en el volumen plaquetario medio generando por una fase de mayor actividad plaquetaria como efecto de un incremento en el tromboxano A2 intracelular así como un aumento de las proteínas procoagulantes³⁴⁻³⁵.

Nuestros resultados muestran elevación del VPM, en pacientes sépticos así como elevación de Procalcitonina y Proteína C Reactiva, por lo que en centros médicos donde se cuente con estos tres marcadores con el uso de VPM se incrementaría la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infección bacteriana de manera rápida.

Consideramos que los resultados de nuestro estudio tiene fortaleza en que se considero un numero de muestra tentativamente alto 202 pacientes en dos unidades de terapia intensiva con diagnostico confirmatorio de infección bacteriana mediante la determinación de cultivos y aislamiento de agente bacteriano, con etiología variable del foco infeccioso. Tomando en cuenta que todas las unidades de terapia intensiva cuentan con fácil acceso y bajo costo para la realización de una biometría hemática.

CONCLUSIONES:

El presente estudio demostró la asociación de infección bacteriana con incremento del volumen plaquetario medio VPM a su ingreso y durante la presencia de sepsis observando mayor incremento a las 72 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva.

Por lo que consideramos el volumen plaquetario medio es un indicador temprano de infección de origen bacteriano de fácil acceso y de costo bajo, siendo un marcador disponible en todas las unidades de terapia intensiva donde no se cuentan con marcadores de infección bacteriana como la Procalcitonina.

En centros médicos donde se cuente con la determinación de procalcitonina se puede incrementar la sensibilidad así como la especificidad del diagnóstico de sepsis bacteriana con el uso del volumen plaquetario medio.

Se necesitan estudios multicéntricos para la validación del volumen plaquetario medio como marcador de infección bacteriana así como asociación con mortalidad en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013.
- 2 Tenover FC: Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: Infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 44:418–423
- 3 Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al: Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19:152–157
- 4 Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210–217 .
- 5 Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D, CUB- Réa Study Group. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest*. 2005;127:942-51.
- 6 Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:578-85
- 7 Akala A, Nupponen I, Kyläpää-Bäck ML, Repo H. Markers of inflammation in sepsis. *Ann Med*. 2002;34:614-23
- 8 Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the fifth Toronto sepsis roundtable. Toronto, Ontario, Canada. *Crit Care Med*. 2003;31:1560-7
- 9 Gerlach H, Toussaint S. Sensitive, specific, predictive. . . .statistical basics: How to use biomarkers. *Crit Care Clin*. 2011;27:215-27.
- 10 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
- 11 Kellum JA, Decker JM: The immune system: relation to sepsis and multiple organ failure. *AACN Clin Issues* 1996, 7(3):339–350. quiz 459–360.

- 12 Aird WC: The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003, 101(10):3765–3777.
- 13 Warkentin TE, Aird WC, Rand JH: Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003, 2003(1):497–519.
- 14 Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H: Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000, 28(6):1871–1876.
- 15 Moreau D, Timsit JF, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, de Lassence A, Zahar JR, Adrie C, Vincent F, Cohen Y, Schlemmer B, Azoulay E: Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest* 2007, 131(6):1735–1741.
- 16 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 Anestesiol* 2006, 72(9):749–756.
- 17 Gasparyan AY, Ayzazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD: Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011, 17(1):47–58.
- 18 Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung* 2010;39:21–26.
- 19 Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 1997;23:379–385.
- 20 Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:499–511
- 21 Charoo BA, Iqbal JI, Iqbal Q, Mushtaq S, Bhat AW, Nawaz I. Nosocomial sepsis-induced late onset thrombocytopenia in a neonatal tertiary care unit: A prospective study. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009;2:349–353.
- 22 Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, Roussos C, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos S. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451–457.
- 23 Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:S313–S317.
- 24 O'Connor TA, Ringer KM, Gaddis ML. Mean platelet volume during coagulase-

- negative staphylococcal sepsis in neonates. *Am J Clin Pathol* 1993;99:69–71.
- 25 Bhat MA, Bhat JI, Kawoosa MS, Ahmad SM, Ali SW. Organism- specific platelet response and factors affecting survival in thrombocytopenic very low birth weight babies with sepsis. *J Perinatol* 2009;29:702–708.
- 26 Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society . *Crit Care* . 2004; 8 : 222–226.
- 27 Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 . *Crit Care Med* . 2007; 35 : 1244–1250.
- 28 Wang HE, Shapiro NI, Angus DC, Yealy DM. National estimates of severe sepsis in United States emergency departments . *Crit Care Med* . 2007; 35 : 1928–1936.
- 29 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock . *N Engl J Med* . 2001; 345 : 1368–1377
- 30 Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, Suter P, Levi M, curso de Vincent JL. Hora del recuento de plaquetas en pacientes críticamente enfermos. *Crit Care Med*. 2002; 30:. 753-75
- 31 Vicente JL, Yagushi A, función Pradier O. plaquetas en la sepsis. *Medicina crítica*. 2002; 30: S313-S317
- 32 Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavillon JM, Cognasse F. Bench-to-bedside review: Platelets and active immune functions—new clues for immunopathology? *Crit Care* . 2013; 17 : 236
- 33 Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia . *J Clin Pathol* . 1983; 36 : 693–696
- 34 Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombo- sis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011; 17: 47–58.
- 35 Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50: 631–634.

ANEXO Y CUADROS:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

1

Escala de Charlson:	Puntos
Infarto del miocardio	1
Falla cardíaca	1
Enfermedad vascular periférica	1
Evento vascular cerebral	1
Demencia	1
Enfermedad Pulmona Obstructiva Crónica	1
Enfermedad de tejido conectivo	1
Úlcera	1
Enfermedad hepática Child A	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Enfermedad renal moderada a severa	2
Diabetes con afección renal, oftálmica o pie diabético.	2
Diagnóstico de cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma maligno	2
Enfermedad hepática Child B o C	3
Metástasis	6
VIH	6
Total	
Principal comorbilidad:	
Otras comorbilidades no incluidas en Charlson:	

P				I		R		O	
Edad		Comorbi		Neumon	4	FR >20	3	BUN >20	2
<65	0	EPOC	1	Piel	0	Bandas >5%	1	Fall Res	3
65-80	1	Hepatic	2	Otra	2	FC > 120	2	Lacta >4	3
>80	2	Cuidad Croni	2	Ninguna	0	Ninguna	0	Sistolica	
		Cancer	1					<70	4
		Metast	2					70-90	2
		Ninguna	0					>90	0
								Plq <150	2

Género										H	M	Edad: _____ años				Diagnóstico:			
Charlson:		Días de estancia: _____ pts		de		Fecha de ingreso: _____		de		Fecha de egreso: _____									
Tipo de paciente:		Medico		Quirúrgico		Ventilación mecánica				Si		No							
						Mortalidad				Si		No							
				Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7								
SOFA																			
PIRO																			
Volumen de distribución plaquetario < 8																			
Ancho de distribución eritrocitario < 15																			
Eosinófilos > 9 + Monocitos > 400																			
Neutrófilos totales > 7227																			
Procalcitonina																			
PCR																			
Leucos																			
Plaquetas																			
Lactato																			
Cambio de antibiótico																			
Diagnóstico de sepsis		No																	
		Si		Agente:				No identificado											
Antibiótico		Inicial correcto		Inicial no correcto															
Egreso		Mortalidad en terapia o 28 días		Mortalidad en hospital > 28 días				Alta del hospital (vivo) > 90 días											