



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA**

**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD
EN PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA
PRESENTA :
ROSITA ISELA PAZMIÑO OBANDO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

ASESORES DE TESIS

DR. NOÉ ISAÍAS GRACIDA MANCILLA
CIRUJANO ADSCRITO A LA CLINICA DE ATENCIÓN INTEGRAL DE LA
SEPSIS ABDOMINAL HGM
DRA. DIANA ENRIQUEZ SANTOS
ANESTESIÓLOGA ADSCRITA AL QUIRÓFANO DE INFECTOLOGÍA HGM

México, D.F., Julio de 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN
PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL”**

INVESTIGADORES:

1) INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla

Cargo Hospitalario: Coordinador de la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”

Nombramiento Universitario: Cirujano General

R.F.C.: GAMN670201HF5

Correo electrónico: noeigracida@hotmail.com

Teléfono: 2789-2000 ext. 1257

Firma: _____

2) INVESTIGADOR COORDINADOR: Dra. Rosita Isela Pazmiño Obando

Cargo Hospitalario: Médico Residente del tercer año de Anestesiología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”

Nombramiento Universitario: Alumno de Postgrado

R.F.C.:

Correo electrónico: rositaiselapaz@hotmail.com

Teléfono: 5564152339

Firma: _____

3) INVESTIGADOR ASOCIADO: Dra. Diana Enríquez Santos

Cargo Hospitalario: Anestesiólogo del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”

Nombramiento Universitario: Médico Anestesiólogo

R.F.C.: EISD740125T18

Correo electrónico: nanaenriquez@hotmail.com

Teléfono: 5538980756

Firma: _____

4) JEFE DE SERVICIO: Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés

Jefe servicio anestesiología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”

RFC: YACE6011253K8

Correo electrónico: nace61@prodigy.net.mx

Teléfono: 58452647 Firma: _____

Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortes

Jefe de Servicio Anestesiología
Hospital General de México.

Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla

Cirujano Adscrito Cirugía General
Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal
Hospital General de México.

Dra. Diana Enríquez Santos

Anestesióloga Adscrita al quirófano de Infectología
Hospital General de México.

Dra. Rosita Isela Pazmiño Obando

Médico Residente de Anestesiología
Hospital General de México

INDICE

Titulo	1
Índice	4
Resumen	5
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	26
Justificación	27
Hipótesis	28
Objetivos	28
Metodología	30
Resultados	33
Discusión	49
Anexos	55
Referencias	59

RESUMEN

TITULO: VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: La sepsis de origen abdominal es una causa importante de morbimortalidad en el mundo, afecta negativamente la expectativa y calidad de vida de quienes la padecen, implica enormes gastos económicos en la atención hospitalaria y de rehabilitación. Por lo tanto necesitamos contar con herramientas diagnósticas de fácil acceso e interpretación, bajo costo y al alcance de cualquier institución de salud para influir positivamente y a la mayor brevedad en el pronóstico de esta patología; en la actualidad disponemos de múltiples escalas y biomarcadores tales como la pro calcitonina, proteína C reactiva, interleucinas, lactato etc., pero en la práctica diaria no son utilizadas por su alto costo, difícil procesamiento e interpretación.

En la literatura médica reciente se propone al volumen plaquetario medio (VPM) como un biomarcador, fácilmente disponible y de reporte rutinario en el conteo de sangre, sus valores se elevan en casos de patología trombóticas, pro inflamatorias y en otras condiciones clínicas como la sepsis, en la actualidad el VPM se empieza a considerar como un buen marcador principalmente en las fases iniciales de la sepsis; en el presente estudio pretendemos confirmar su utilidad como marcador de severidad en los casos de sepsis de origen abdominal.

OBJETIVO: Determinar la utilidad del volumen plaquetario medio como marcador de severidad en pacientes con sepsis de origen abdominal.

DISEÑO: Se utilizó un diseño de estudio retrospectivo, correlacional, analítico sobre datos de pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal severa, para conocer si existe correlación entre las variaciones de volumen plaquetario medio con la severidad de la enfermedad evaluada mediante escala de APACHE II.

PACIENTES Y METODOS: Se incluyeron datos de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico ingresados por el servicio de Urgencias del HGM “Dr. Eduardo Liceaga”, registrados en la base de datos de la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal del HGM desde julio del 2013 a julio del 2014, la cual está construida y manejada como una cohorte anidada, donde se incluyen a los pacientes para quienes se solicita valoración por la clínica citada. La muestra final está compuesta de 178 casos que constituyen el 91.7 % de la población.

ANALISIS ESTADISTICO: Los datos obtenidos fueron evaluados inicialmente mediante pruebas de estadística descriptiva. Dado que la variable dependiente (VPM) es cuantitativa continua y mostraba una distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk), pero sin homocedasticidad (prueba de Levene), se decidió manejar los datos mediante pruebas de estadística no paramétrica, empleando prueba de chi cuadrada para variables categóricas y sometiendo la hipótesis a prueba de U de Mann y Whitney para muestras independientes. Los datos obtenidos se presentan en tablas y gráficas.

RESULTADOS: De una población total de 194 pacientes, 178 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 87 fueron de sexo femenino (48.9%) y 91 (51.1%) del sexo masculino; con una edad media de presentación de 43.3 años (desv. std. 17.01). El órgano lesionado, causante del cuadro de sepsis abdominal, fue atribuida a apendicitis en 86 casos (48.3%), vía biliar en 38 casos (21.3%) perforación del intestino delgado en 28 casos (15.7%), perforación de colon en 13 casos (7,3%), estómago en 5 casos (2.8%), compromiso ginecológico 6 casos (3.4%), de causa pancreática en 2 casos (1.1%). De los 178 de los casos, 162 pacientes sobrevivieron (91%) y 16 fallecieron (9%)

En relación a la medición de severidad al ingreso, la calificación media de APACHE II fue de 11.43 puntos (desviación estándar 5.03). Clasificando a 142 casos (79,8) como no severos y 36 casos (20.2%) como severos. Al ingreso el nivel de VPM se situó en 8,9 fl con una desviación estándar de 1,2. Se categorizó a los casos en aquellos con un VPM menor de 8, y aquellos con un VPM mayor de 8. La medición de APACHE II mostró ser un buen parámetro de severidad para servir como estándar de oro para la prueba ($p < 0.05$). Se estudiaron las correlaciones entre variables observando una correlación negativa entre la cantidad de plaquetas y el VPM ($p < 0.05$). No hubo correlación entre VPM con la severidad medida mediante escala de APACHE II, ni con la mortalidad ($p > 0.05$).

CONCLUSIONES

- 1.- El VPM de los pacientes que ingresan con sepsis abdominal es mayor en los casos leves que en los severos.
- 2.- Hay una relación inversamente proporcional entre los valores obtenidos del VPM y la cuenta plaquetaria.
- 3.- Los valores del VPM no se correlacionan con la severidad de la sepsis abdominal medida por escala de APACHE II.
- 4.- El VPM no es un buen marcador de mortalidad en pacientes con sepsis de origen abdominal.

ANTECEDENTES

La sepsis es uno de los síndromes médicos más antiguos. La palabra sepsis tiene origen griego [σηψις] significa descomposición de la materia orgánica animal o vegetal ^{1,5}. Hipócrates afirmaba que era el proceso por el cual la carne se pudre; los pantanos generan mal olor y las heridas supuran. Galeno la consideró como un acontecimiento necesario para la cicatrización de heridas ^{1,5}. La confirmación de la teoría de los gérmenes por Semmelweis, Pasteur y otros llevó al concepto de "el envenenamiento de la sangre", que redefinió la sepsis como una infección sistémica resultado de la invasión del huésped por organismos patógenos que se extiende en el torrente sanguíneo. Sin embargo aun con el advenimiento de los antibióticos la teoría de los gérmenes no explicó completamente su patogénesis ya que muchos pacientes murieron a pesar de erradicar el patógeno. Posteriormente los investigadores sugirieron que era el huésped y no el germen lo que conducía el proceso de la sepsis. El desarrollo más reciente lleva al planteamiento de sistemas multiescala de la relación huésped – patógeno, interacciones a nivel de órgano, tejido, célula y molécula ^{1,5}.



Fig. 1 Sepsis: una breve historia. Nuestro concepto de sepsis tiene pasado de la descripción fenomenológica (antigüedad) al rígido criterios de diagnóstico (siglo 20). El futuro tiene el potencial de descripción individualizada, más predictiva y multidimensional de la estado del paciente ^{2,6}

Antes de 1990 existía una gran confusión en relación a los criterios diagnósticos de sepsis, por lo que términos como infección, septicemia, bacteriemia, se usaban como sinónimos, por este motivo en 1992 un panel internacional de expertos publicaron un consenso en que definieron a la sepsis como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección y señalaron que la sepsis puede surgir en respuesta a múltiples causas, infecciosas y no infecciosas y que la septicemia no era una condición necesaria ni un término útil. En 2001 un segundo panel aprobó la mayoría de estos conceptos y definió el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el cual resume de manera práctica y aplicable a la clínica la complejidad de las manifestaciones de la respuesta inmunitaria innata.

El patrón evolutivo de la respuesta inflamatoria dependerá del equilibrio entre los mediadores proinflamatorios y los antiinflamatorios que cuando no son controlados generan disfunción orgánica múltiple (DOM). Sus diferentes fases evolutivas incluyen la respuesta inflamatoria local, la respuesta inflamatoria sistémica compensada, la respuesta inflamatoria descompensada, la parálisis inmunitaria y la disonancia inmunitaria. Por lo tanto, "sepsis grave" y "sepsis" se utilizan a veces de manera intercambiable para describir el síndrome de infección complicada por la disfunción orgánica aguda^{1,4,5}.

EPIDEMIOLOGIA E INCIDENCIA DE LA SEPSIS

La sepsis es un problema de salud pública y representa aproximadamente el 1% de la mortalidad general en los Estados Unidos, pero el número es mucho mayor (casi el 10%) cuando se toman las muertes por neumonía y otras causas de

sepsis. Afecta a personas de todas las edades, es la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos (UCI), está considerada como la décima causa de muerte en los Estados Unidos, donde hay aproximadamente 750.000 casos de sepsis anualmente y es la patología responsable del 2% de todas las hospitalizaciones. La incidencia de sepsis se prevé que aumente 1,5% al año llegando a 1.110.000 casos o más para el año 2020¹. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con sepsis varía de 18% a 30%, dependiendo de la serie. La tasa de mortalidad general ha disminuido en los últimos 20 años pero ha aumentado el número de casos de sepsis lo que se refleja en una triplicación del número de muertes relacionadas con sepsis, esto se debe al aumento de la expectativa de vida, incremento de realización de técnicas invasivas, estados de inmunodepresión por fármacos, tratamientos con quimioterapia, etc.

Martin en Estados Unidos reporta una frecuencia de sepsis respiratoria del 33.5%, abdominal 16.2% y urinaria 12.4%,³⁷. Vincent y Col. reportaron una prevalencia de sepsis del 51.0%: de origen respiratorio 63.5%, abdominal 19.6% y sanguíneo 15.1%³⁹. Otros estudios reportan estadísticas similares^{23,31}. Un estudio retrospectivo realizado en la UCI del HGM “Doctor Eduardo Liceaga”, en un periodo de ocho años²³, mostró una mayor frecuencia de patología abdominal como causa de sepsis; este contraste se explica por la elevada afluencia de pacientes quirúrgicos procedentes de otras unidades hospitalarias y por la mayor frecuencia de patología séptica abdominal (sepsis gastrointestinal y laparotomía por peritonitis) 42.0%²³.

Sepsis en México

A pesar de la importancia de la sepsis, en México no conocemos su incidencia ni prevalencia. El catálogo de Clasificación Internacional de Enfermedades – CIE 10 – no contempla el término sepsis como diagnóstico salvo en 2 instancias (sepsis puerperal = O85 y sepsis bacteriana del recién nacido = P36)⁴⁹, de manera que no se hace un registro de la misma por lo que es una patología subestimada por las autoridades sanitarias e incluso por los médicos, esto se refleja en falta de políticas públicas, guías de diagnóstico, manejo, y más grave aún, la falta de asignación de recursos para tratamiento e investigación.

Costos de atención en sepsis

En Estados Unidos 215.000 muertes (9,3% de todas las muertes) ocurrieron en pacientes con sepsis; el cuidado de estos pacientes tuvo costos hospitalarios superiores a \$ 16 billones de dólares anuales; un promedio de 20 días de hospitalización, más de la mitad de ellos en UCI. Los costos reportados no incluyen el cuidado post hospitalario y otros gastos indirectos debido al retraso en la recuperación funcional, estos pueden ser considerables ya que casi un tercio de los sobrevivientes requieren de cuidados intermedios y en muchos de ellos se reduce definitivamente la calidad y expectativa de vida^{1, 2}.

SEPSIS ABDOMINAL

La sepsis abdominal es una de las situaciones más difíciles de tratar y por lo general se presenta como peritonitis por perforación gastrointestinal con fuga del

contenido intestinal en la cavidad peritoneal, es una de las urgencias quirúrgicas más frecuentes y puede dejar secuelas para toda la vida⁴. Se asocia a altas tasas de morbilidad y mortalidad y es la segunda causa más común de mortalidad relacionada con sepsis en UCI. La mortalidad aumenta cuando hay retraso en el diagnóstico y subsecuente manejo quirúrgico. El resultado terapéutico depende de la interacción de muchos factores y el éxito obtenido es proporcional al inicio temprano de procedimientos médicos y quirúrgicos específicos⁴, en algunos casos varias reintervenciones quirúrgicas se hacen necesarias para el control de la fuente de infección y remover la contaminación³⁶, tal es el caso de infecciones persistentes o recurrentes, dehiscencia anastomótica, formación de fistulas^{4,38}. El reto se centra en el diagnóstico temprano y manejo multidisciplinario adecuado de los pacientes con infección, sepsis grave o shock séptico; el anestesiólogo es pieza fundamental en el manejo peri operatorio al ofrecer un plan anestésico adecuado que mantenga unas condiciones fisiológicas óptimas, principalmente hemodinámicas que minimicen o anulen la aparición de la falla multiorgánica³⁶.

Peritonitis

Peritonitis primaria.- Es la infección del líquido peritoneal sin perforación de una víscera y casi siempre el responsable es un solo patógeno microbiano. El proceso se debe al deterioro de los mecanismos de defensa del peritoneo^{6,7}. Se presenta sobre todo como complicación en pacientes cirróticos con ascitis y pacientes en diálisis peritoneal.

Peritonitis secundaria.- Resulta de la perforación de una víscera intraabdominal; generalmente es una infección polimicrobiana ^{6,7}, es el tipo más común de peritonitis.

Peritonitis terciaria o persistente.- Ocurre en personas con una peritonitis secundaria que no son capaces de aclarar la infección, representa una forma de súper infección que indica inmunosupresión subyacente ^{6,7}.

Severidad en Sepsis

La sepsis en las primeras etapas del proceso inflamatorio se debe considerar una enfermedad local / peritoneal, en etapas más avanzadas la sepsis grave y shock séptico se deben considerar como una enfermedad sistémica grave. Sin embargo en algunos pacientes la peritonitis puede llevar desde su inicio a una respuesta inflamatoria excesiva y generalizada.

La mortalidad aumenta con el grado de respuesta inflamatoria sistémica. La mortalidad después de una bacteriemia es 5%, sepsis 15%, shock séptico 50% y falla multiorgánica (FMO) 90%^{4,5,6}.

La sepsis no tiene una evolución clínica característica, su diagnóstico se basa en una elevada sospecha clínica y la verificación de algunos parámetros inflamatorios, hemodinámicos, de disfunción orgánica y perfusión tisular (tablas 1 y 2). Es una entidad de evolución y pronóstico tiempo- dependiente. Todos nuestros esfuerzos deben estar encaminados a mejorar la capacidad de diagnóstico temprano y predecir el curso de la enfermedad utilizando todos los datos que podamos obtener desde el ingreso o poco después durante la

evolución. En el éxito de la terapia intervienen muchos factores, pero es claro que el inicio temprano de procedimientos multidisciplinarios médicos y quirúrgicos específicos constituye la piedra angular del tratamiento y su pronóstico.

Medición de la severidad en sepsis

Debido al alto costo de la atención médica que demanda este tipo de pacientes se han desarrollado diversos modelos pronóstico para estimar la severidad de la enfermedad y auxiliar a los médicos en la toma de decisiones terapéuticas con los objetivos de proveer un manejo efectivo y mejorar el curso clínico. Se han desarrollado diferentes sistemas (escalas fisiológicas, biomarcadores), con la finalidad de medir la severidad y en base a dicha medición dirigir las medidas terapéuticas y establecer un pronóstico. La escala pronostica más ampliamente empleada es la de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) pertenecen a los denominados sistemas basados en parámetros fisiológicos; constan de dos secciones: una puntuación de severidad y otra que estima la probabilidad de mortalidad a los 28 días³⁹. APACHE II tradicional emplea los peores valores de 12 variables fisiológicas contempladas durante las primeras 24 horas siguientes a la admisión en la UCI. Esta escala ha sido ampliamente utilizada para clasificar la severidad de la enfermedad y predecir su mortalidad. No obstante un problema potencial es que el puntaje puede depender del tratamiento y ser sólo reflejo de la falta de respuesta a éste³⁹. Su realización demanda insumos y recursos superiores que se aplican al ingreso, evalúan el estado funcional del paciente y definen la probabilidad de mortalidad. Otras escalas evalúan la severidad en base a las fallas orgánicas derivadas de la mala

perfusión tal es el caso de la escala SOFA, la cual se ha empleado como predictor de severidad al ingreso del paciente y puede también emplearse como parámetro de seguimiento. Análoga a la escala SOFA, se han diseñado las escalas MPM, SAPS, Bruselas, entre otras, que también evalúan el estado funcional del paciente con base en las fallas orgánicas generadas.

Los biomarcadores son indicadores que se cuantifican objetivamente y se evalúan como determinantes de un proceso biológico normal o patológico o como respuesta farmacológica a una intervención terapéutica^{28,32,33}. Hasta la fecha se han evaluado alrededor de 178 biomarcadores diferentes en la sepsis, de ellos 101 en escenarios clínicos, con más de 3.370 estudios realizados pero ninguno de ellos con resultados lo suficientemente válidos, relevantes y aplicables como para recomendar de manera inequívoca un marcador de uso generalizado²⁸. Aunque prácticamente todos estos marcadores tienen un valor pronóstico, ninguno ha demostrado utilidad dirigida a la toma de decisiones terapéuticas.

Algunos de los mediadores más estudiados en la génesis de la respuesta inflamatoria en cuadros sépticos y no sépticos son el TNFa, IL 1 β , IL 6, pro calcitonina, proteína C, lactato^{3,29,43,44,45}. Sin embargo, son herramientas costosas que no están siempre disponibles ni al alcance en la mayoría de las instituciones de salud de nuestro país. Se han sugerido igualmente algunos elementos sanguíneos como glucosa, ácido úrico, lactato, colesterol, entre otros, que llevan la ventaja de ser accesibles en cualquier hospital, baratos y fácilmente disponibles. El VPM se ha sugerido como un biomarcador aún poco estudiado; es de fácil obtención, reportado de rutina en la biometría hemática, bajo costo y nos permitiría

clasificar a un paciente como severo o no severo, ayudándonos en la valoración peri operatoria y el enfoque anestésico de nuestro paciente.

RESPUESTA INFLAMATORIA EN LA SEPSIS

La respuesta inflamatoria en la sepsis (localizada o generalizada), resulta de una interacción del huésped frente a una noxa de origen infeccioso o no infeccioso (neumonía, trauma, pancreatitis, etc.) más que al efecto del agente per se. Es esta respuesta la responsable de las manifestaciones clínicas de los cuadros de SIRS, sepsis y sus complicaciones asociadas^{24,25,36}.

La respuesta normal del huésped a la infección es un proceso complejo y multifactorial que pretende localizar y controlar la invasión bacteriana e iniciar los procesos de reparación de los tejidos dañados. Para ello se requiere de la activación de diferentes sistemas con actividad pro y anti inflamatoria que restablecen la homeostasis local. Cuando estos sistemas se ven sobrepasados, se generan respuestas generalizadas de tipo inflamatorio que comprometen a todo el organismo y que dependiendo de su magnitud pueden auto perpetuarse o perder todo mecanismo de control causando daño a distancia. Las consecuencias de esta reacción pro inflamatoria sistémica incluyen daño endotelial, disfunción micro vascular, trastornos de coagulación y fibrinólisis, alteración de la oxigenación tisular y finalmente daño de órganos, la respuesta anti inflamatoria por su parte, puede inducir anergia e inmunosupresión^{24,25}.

La inflamación sistémica inducida por la sepsis genera cambios rápidos y profundos en la función endotelial. Las células endoteliales participan en dos

funciones importantes: la amplificación de la respuesta inmune y la activación del sistema de coagulación^{24,26}, este último juega un rol preponderante en esta respuesta, la agregación plaquetaria, la activación de mediadores inflamatorios y el inicio de procesos de protección tisular que paradójicamente se tornan nocivos ya que los polimorfo nucleares activados liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que aumentan el daño tisular y endotelial^{24,25}. Las plaquetas emergen como actores claves en la respuesta a la sepsis, siendo capaces de modular no solo su propia función si no la de las células que actúan a su alrededor¹¹ son importantes tanto en la hemostasia primaria y en la inflamación, están involucradas en la patogénesis de la sepsis y por supuesto contribuyen a sus complicaciones, la acumulación y actividad inapropiada de las plaquetas son acontecimientos claves en el desarrollo de las complicaciones relacionadas con la sepsis tales como la lesión pulmonar y lesión renal agudas.

Durante la sepsis y el shock séptico el sistema de coagulación y las plaquetas son activados, en diversos estudios y publicaciones se ha visto una fuerte interacción entre trombocitopenia y pacientes críticamente enfermos, esta se correlaciona con mal pronóstico y aumento en la tasa de mortalidad, demostrando así una fuerte asociación entre trombocitopenia y sepsis severa^{10,12,14,26}.

Las lecturas de la activación plaquetaria sirven como biomarcadores para el reconocimiento temprano de sepsis; su inhibición en pacientes sépticos parece un objetivo importante para la terapia inmuno-moduladora y es prometedor basado en modelos animales y estudios retrospectivos en humanos²⁶.

CARACTERISTICAS ESPECIALES DE LAS PLAQUETAS

Son células con características únicas y especiales diferentes a otros grupos celulares:

1. Desarrollo inusual. Se derivan de megacariocitos a través de un proceso de endomitosis más que por simple duplicación celular.
2. Su desarrollo se realiza bajo el control de la trombopoyetina la cual se sintetiza en el musculo liso y medula ósea, a diferencia de la eritropoyetina (hígado, riñón) La trombopoyetina se elimina mediante la circulación de las plaquetas y por lo tanto, una disminución de plaquetas circulantes resulta en un aumento de la trombopoyetina en sangre.
3. No tienen núcleo^{10,26}.

Megacariopoyesis

La megacariopoyesis es el proceso por medio del cual los megacariocitos derivan de células madre hematopoyéticas pluripotentes y producen plaquetas, usualmente se encuentran en la medula ósea, sin embargo, también se han localizado en la circulación y en los pulmones⁴⁸. Un adulto normal produce alrededor de 100.000 millones de plaquetas por día y este número puede elevarse hasta 20 veces en caso de necesidad. Tienen un diámetro de 50 a 100 μm constituyéndose en la célula más grande del organismo, es multilobulada y su núcleo es poliploide. Las plaquetas se forman entonces como fragmentos anucleados que carecen de ADN, pero contienen ARN mensajero derivado de sus células precursoras y la maquinaria traslacional para la síntesis de proteínas. Los precursores de los megacariocitos replican sucesivamente el ADN sin dividirse en

células hijas con lo cual el número de cromosomas presentes en el núcleo se duplica en cada ciclo. Este fenómeno se llama endomitosis y origina células con 2, 4, 8, 16, 32 y excepcionalmente 64 veces más ADN que una célula somática (llamadas 2N, 4N, 8N, etc.). Al mismo tiempo que aumenta el tamaño del núcleo se incrementa la cantidad de citoplasma y la capacidad de producir plaquetas; esta característica es importante y se ve reflejada en el VPM cuyo aumento es un signo indicativo de que la médula ósea está compensando con producción de plaquetas tras el estrés inducido por la destrucción de estas, como se desarrolla en el shock séptico; de hecho, el VPM es inversamente proporcional al grado de madurez. Una disminución en el VPM se ve en condiciones que reducen la producción de plaquetas en la médula ósea¹¹.

Las plaquetas

Fueron descritas por Donné en 1842¹⁶. Son fragmentos citoplasmáticos anucleados que se producen como consecuencia de la ruptura y liberación desde el citoplasma de los megacariocitos en la médula ósea, circulan en sangre en forma de disco biconvexo (discocitos) de aproximadamente 3 µm de diámetro, tienen un volumen (VPM) de 8.3 a 11.6 fl y 10 pcg de peso. Su vida media en sangre es de 7 a 10 días y su concentración oscila entre 150.000 y 450.000 por ml. En su citoplasma contienen glucógeno que les suministra energía, carecen de síntesis proteica. Portan organelas específicas: los gránulos y los gránulos densos. Los gránulos son esféricos (en número de 35 a 45) de 140 a 400 nm de diámetro ricos en macromoléculas con una porción de alta densidad en electrones, que constituyen un 15 % del volumen total de las células; los gránulos densos se

caracterizan por su alta densidad electrónica que le confieren un elevado contenido en calcio (50 % del total en una concentración 2 mol/L) y fósforo inorgánico^{10, 17,26,27}.

Valores de referencia en el Trombograma	
Parámetro	Valores de Referencia
Recuento de Plaquetas	150 a 450 mil/ml
Volumen Plaquetario Medio	8,6 a 11,6 fl
Ancho de distribución plaquetaria	9 a 17 fl
Plaquetas reticuladas o inmaduras	1 a 6,5%

Figura 2 – índices plaquetarios

El tamaño de la plaqueta es evaluado mediante el volumen plaquetario medio el cual se define como la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas¹⁷. Es medido por contadores celulares automatizados con base en impedanciometria y efecto óptico¹⁶; su medida se da en femtolitros (fl), en rangos que oscilan entre 7.5 a 10 femtolitros¹⁶, puede calcularse por la siguiente fórmula: plaquetocrito (%) / recuento de plaquetas³⁰. Su valor puede ser alterado por el anticoagulante EDTA, la temperatura y el tiempo de almacenamiento de la muestra^{8,41}, por lo que se recomienda que el análisis y su lectura se haga en la primera hora y mejor aún en los primeros treinta minutos, la mayoría de los laboratorios utilizan EDTA para el procesamiento de anticoagulación de muestras, en una publicación realizada en

hematology 2006⁸ la media del VPM con EDTA fue de $7,860 \pm 0,8924$ fl. y con citrato fue de $7,200 \pm 0,7901$ fl. la diferencia entre estos fue $0,66$ fL (9%) más con EDTA que con citrato⁸, en conclusión los resultados de este estudio revelan que VPM puede ser medido con precisión por ambos métodos de anticoagulación; siempre y cuando el procesamiento se realice dentro del rango de tiempo establecido (1 hora)⁸. Aunque en otros estudios también se ha encontrado que el número, densidad y tamaño de las plaquetas es atribuible a factores genéticos (locus genético en el cromosoma 7q22.3) y a la influencia de factores de crecimiento, citocinas y hormonales¹⁷.

El VPM es considerado un biomarcador y ha estado disponible desde la década del 1970. Desde entonces otros índices plaquetarios se han introducido incluyendo ancho de distribución plaquetaria (PDW), plaquetocrito (PCT) y aumento de amplitud plaquetaria (PLCR). Todos estos índices son fácilmente reportados y analizados en un conteo rutinario de sangre¹⁵. Es un marcador de la función y actividad plaquetaria y se encuentra alterado en estados protromboticos y pro inflamatorios²¹.

Las plaquetas grandes son metabólicamente y enzimáticamente más activas que las pequeñas y tienen alto potencial trombótico debido al aumento del tromboxano A2 y B2 por unidad / volumen y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa.^{45, 46} Las plaquetas grandes son más densas y contienen más gránulos- que pueden liberar sustancias protrombóticas incluidos: factor plaquetario, selectina- P, factor derivado del crecimiento plaquetario, factor quimiotáctico y mitogénico que contribuyen a la proliferación vascular neo-intimal^{43,45,46}. Este tipo de plaquetas tiene pobre respuesta al tratamiento antiplaquetario porque están más reticuladas

que las plaquetas de tamaño normal. En modelos experimentales y en el ser humano se ha demostrado que las plaquetas grandes se agregan rápidamente con ADP y colágeno contienen más gránulos densos y producen en mayor cantidad factores protrombóticos como tromboxano A₂, serotonina y trombomodulina. El volumen plaquetario se determina en la megacariopoyesis y en la trombopoyesis y no tiene relación alguna con la edad de la plaqueta^{17, 45,46}.

La elevación del VPM se asocia con otros marcadores de actividad plaquetaria, incluyendo el incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis del tromboxano, liberación de α -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas⁴⁵.

Las plaquetas secretan y expresan una gran número de sustancias que son mediadores cruciales de la coagulación, la inflamación, la trombosis, y la aterosclerosis^{45, 46}. Basados en este hecho actualmente se reconoce al VPM como un marcador diagnóstico, pronóstico y de respuesta al tratamiento en diversos escenarios clínicos que tienen como común denominador presentar un estado proinflamatorio, protrombotico o ambos^{21, 28}.

1. Asociado a factores de riesgo protrombótico: consumo de tabaco, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, dislipidemias, síndrome metabólico^{45, 46}.
2. Enfermedades protromboticas: enfermedades cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular, trombo embolismo venoso, trombo embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, trauma, inmovilización prolongada, cáncer, fibrilación auricular, estenosis mitral, cardiomiopatía dilatada y disfunción tiroidea^{19,20}.

3. Enfermedades con componente inflamatorio: lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Behçet, espondiloartritis, vasculitis, poliserositis.

4. Sepsis^{18,22,42,43,44}.

En un meta análisis publicado por S.G.Chu y Col⁴⁵ se concluyó que las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la aterotrombosis, juegan un rol importante en el desarrollo de la mayoría de los síndromes coronarios inestables y recomiendan la medición del VPM como parámetro que está disponible de manera fácil y rutinaria en los servicios de hospitalización y en el entorno ambulatorio.

Papel del VPM en Sepsis

Actualmente disponemos de analizadores hematológicos con capacidad para medir parámetros de las células sanguíneas automáticamente, la biometría hemática es una prueba de baja complejidad de fácil acceso prácticamente a todos los niveles de atención y de ayuda al tomar una decisión en el manejo de un paciente; un apartado importante en este examen son los índices plaquetarios, que la mayoría de veces no se analizan principalmente por desconocimiento y a veces por dificultades entre los laboratorios para la estandarización de sus valores.

De los índices plaquetarios el VPM ha sido estudiado desde la década de 1970, sin embargo su uso y aplicación en sepsis sigue siendo aún poco conocido.

El VPM ha sido analizado en algunos pacientes con infección tal como apendicitis aguda, pancreatitis, endocarditis bacteriana, malaria, etc.; aunque la evidencia en sepsis es actualmente controvertida se sugiere que aumenta durante el proceso séptico¹¹. Varios estudios muestran que el VPM aumenta mientras el conteo de plaquetas disminuye en el tiempo de evolución de la sepsis y cuando se compara no sobrevivientes con sobrevivientes el valor es significativamente más alto en los primeros, más aun el VPM igual o superior a 10,5 ft. al ingreso o en los tres días subsecuentes fue un buen predictor de mortalidad en pacientes con shock séptico, este comportamiento se observó en un estudio realizado por Yanxia Gao y Colaboradores¹¹. Podemos entonces incorporar al VPM en nuestro arsenal de diagnóstico, seguimiento de la evolución y pronóstico de los pacientes con sepsis, muchas afirmaciones colocan al VPM como el segundo mejor predictor de mortalidad después del lactato y superior al apache II y procalcitonina^{9,11, 12, 13,14}.

Sin embargo, la mayoría de estos datos provienen de estudios retrospectivos algunos de los cuales tienen pequeñas poblaciones de estudio y factores de confusión que influyen en el volumen de plaquetas. Por otra parte, los valores de corte derivados de estos estudios retrospectivos no han sido validados de forma prospectiva. A pesar del potencial de utilidad clínica evidente a partir de estos estudios, los defectos antes mencionados, junto con problemas técnicos en la medición de los índices plaquetarios limitan su utilidad clínica. Nuestra revisión ofrece una perspectiva sobre el potencial uso clínico de VPM, como marcador de severidad en pacientes con sepsis abdominal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis de origen abdominal es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, este comportamiento también es observado en el HGM Dr. Eduardo Liceaga. Es una patología con consecuencias graves y en muchos casos lleva al paciente a la muerte a pesar de los esfuerzos terapéuticos y diagnósticos, generando además enormes gastos en la atención que estos pacientes, por lo tanto necesitamos contar con herramientas diagnósticas de fácil acceso, rápida interpretación, bajo costo y al alcance de cualquier medio hospitalario para mejorar el pronóstico de esta patología. En la actualidad disponemos de múltiples escalas y biomarcadores tales como la pro calcitonina, proteína C reactiva, interleucinas etc., pero en la práctica diaria no son utilizadas por su alto costo, difícil procesamiento e interpretación.

La literatura médica reciente propone al VPM como un buen marcador, de fácil disponibilidad por ser de reporte rutinario en el análisis de las biometrías hemáticas, sus valores se elevan en casos de patología tromboticas, pro inflamatorias y otras condiciones clínicas como la sepsis, en la actualidad se empieza a considerar como un buen marcador principalmente en los inicios de la sepsis; en el presente estudio pretendemos entonces confirmar su utilidad como marcador de severidad en los casos de sepsis de origen abdominal.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis de origen abdominal es un reto para muchas especialidades clínicas y quirúrgicas y de un costo económico enorme para cualquier sistema de salud. En el HGM “Eduardo Liceaga” ocupa el primer lugar del total de sepsis con un 43,5% ²⁴ la gran mayoría de estos casos corresponden a sepsis gastrointestinales y post laparotomías.

La sepsis de origen abdominal es una enfermedad con alta mortalidad y morbilidad, generalmente son pacientes que requieren múltiples reintervenciones y prolongadas estancias hospitalarias, necesitan la intervención de varias especialidades médicas y quirúrgicas y casi siempre los médicos se enfrentan a pacientes que tienen el diagnóstico pero desconocen la clasificación de la severidad, es aquí donde los marcadores son de gran utilidad para clasificar y planear la cirugía y para realizar un seguimiento racional en el transoperatorio.

Se pretende en este estudio determinar si existe correlación como marcador de severidad entre el VPM y la severidad medida mediante escala de APACHE II en pacientes con diagnóstico de sepsis de origen abdominal.

HIPÓTESIS 1

La modificación del VPM en pacientes con sepsis de origen abdominal se correlaciona con la severidad determinada mediante escala de APACHE II.

HIPOTESIS 0

La modificación del VPM en pacientes con sepsis de origen abdominal no se correlaciona con la severidad determinada mediante escala de APACHE II.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad del VPM como marcador de severidad en pacientes con sepsis de origen abdominal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Conocer el nivel de VPM que presentan los pacientes que ingresan con sepsis abdominal.
- 2.- Determinar si existe correlación entre los valores obtenidos del VPM y la cuenta plaquetaria.
- 3.- Analizar el grado de correlación entre los valores del VPM y el nivel de severidad medido por escala de APACHE II en pacientes con sepsis abdominal.

4.- Evaluar la utilidad del VPM como un marcador de mortalidad en pacientes con sepsis de origen abdominal.

5.- Establecer si existe un punto de corte óptimo del VPM para clasificar la severidad de los pacientes con sepsis abdominal.

METODOLOGIA

Diseño del estudio. Se utilizó un diseño de estudio retrospectivo, correlacional, analítico sobre datos de pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal severa, para conocer si existe correlación entre las variaciones del VPM con la severidad de la enfermedad evaluada mediante escala de APACHE II.

Población. Se incluyeron datos de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico ingresados por el servicio de urgencias del HGM “Dr. Eduardo Liceaga”, registrados en la base de datos de la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal del HGM desde julio del 2013 a julio del 2014, la cual está construida y manejada como una cohorte anidada, donde se incluyen a los pacientes para quienes se solicita valoración por la clínica citada.

Recolección de muestras. Los índices plaquetarios se determinaron en muestras de sangre en tubos con 2 ml en ácido etilendiaminotetraacético dipotásico (EDTA) usando un analizador de hematología (LH 780 Beckman - Coulter). Los resultados se procesan y obtienen en un tiempo de 10 minutos. Para recoger la información demográfica y clínica, se revisaron los datos concentrados en la cohorte de la CASA.

Muestra. De la población total de 194 casos se realizó un muestreo no aleatorizado e intencional, encontrando a 178 casos que cumplieron con los criterios de selección que incluyeron tener una medición de VPM al ingreso a

urgencias y que no padecían enfermedades que implicaran variaciones en la medición del VPM.

La muestra final está compuesta de 178 casos, que incluyen datos de pacientes de ambos sexos mayores de 18 años de edad. No hubo pacientes que se egresaran voluntariamente durante el estudio.

Criterios de Inclusión

- Edad mayor de 18 años
- Ser ingresados en el servicio de urgencias
- Tener sospecha clínica de infección
- Presentar sepsis definida como: infección asociada a dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- Evidencia de disfunción orgánica aguda y/o shock

Criterios de Exclusión

- Enfermedades hematológicas preexistentes: purpura trombocitopenica inmune, trombotosis hereditaria, aplasia de medula ósea, trombotosis reactiva, hiperesplenismo.
- Evidencia por laboratorio de coagulación intravascular diseminada
- Hemorragia activa
- Hipertensión inducida por el embarazo
- Hipertiroidismo
- Infarto de miocardio
- Diabetes Mellitus
- Antecedentes de cáncer y tratamiento con quimioterapia
- Consumo de medicamentos: Ácido acetil salicílico, heparina, clopidrogel

Variables. Para la verificación de los objetivos mencionados, se definieron como: Variables Dependientes al VPM al ingreso, considerada variable cuantitativa continua.

Variables Independientes se definieron al grado de severidad medido mediante 2 indicadores, que son el puntaje de severidad obtenido mediante la aplicación de la escala de severidad de APACHE II al ingreso y la mortalidad. Se consideró la cuenta plaquetaria al ingreso como variable controlada de modificación del VPM.

Variables Demográficas, para conocer las características de la muestra, se establecieron el sexo, la edad, el órgano lesionado causante de la sepsis abdominal. Las características de definición, tipo y niveles de medición de las variables se presentan en la tabla 3 en el anexo 1.

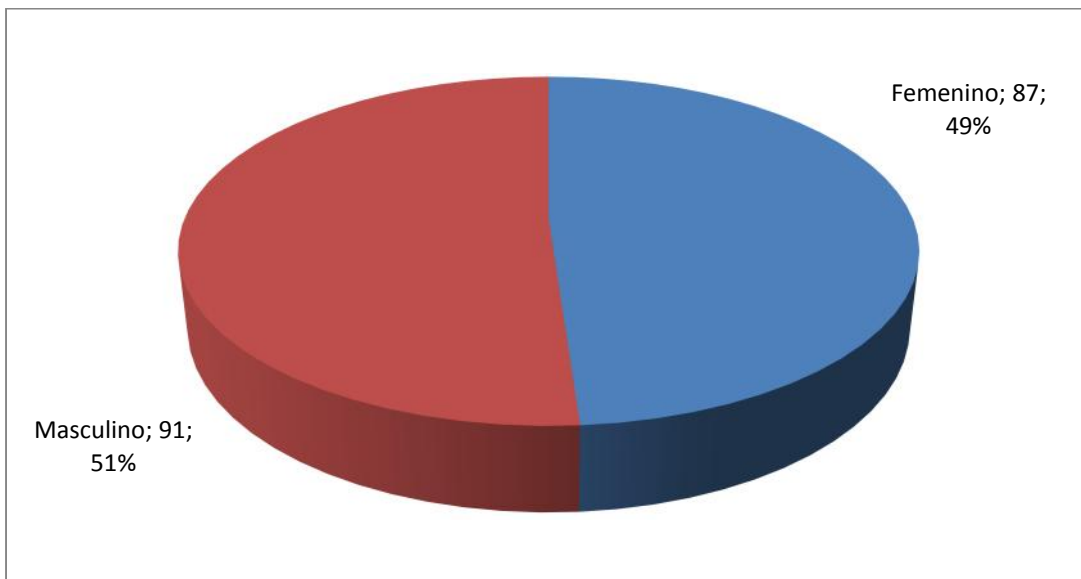
Los datos obtenidos y organizados en las variables mencionadas, fueron concentrados en una base de Excel y trasladados a una base de datos en el programa SPSS versión 22, para su análisis, y los resultados obtenidos se presentan en tablas y gráficas.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre julio de 2013 y julio de 2014, se capturaron, por la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal (CASA) del HGM “Eduardo Liceaga”, 194 casos de pacientes atendidos por Sepsis Abdominal, mismos considerados la población inicial del estudio. De ellos 178 casos (91.7% de la población) cumplieron con los criterios de inclusión al estudio que constituyen la muestra del estudio.

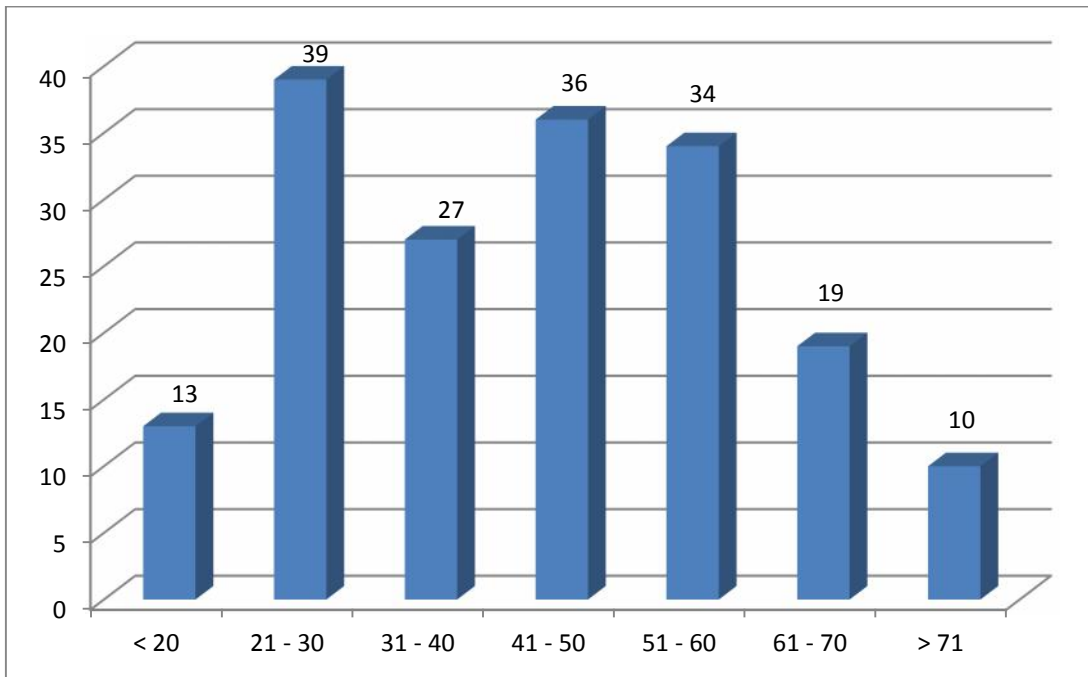
Presentamos inicialmente las características demográficas y clínicas de la muestra.

Figura 3. **Distribución por sexo**



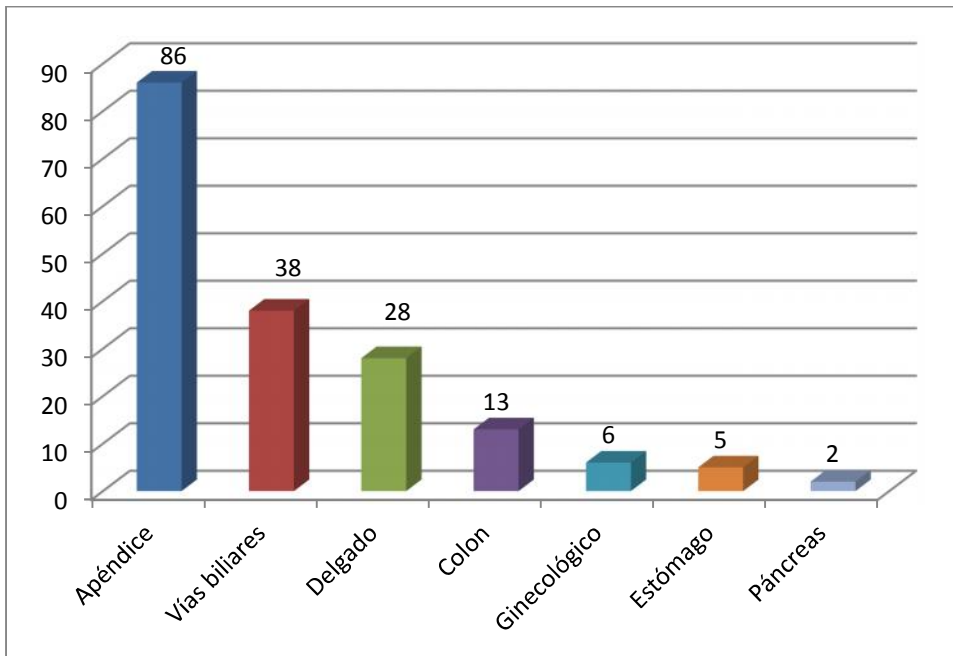
En la figura 3 se muestra la distribución por sexos, 91 casos correspondieron a individuos del sexo masculino (51%) y 87 al sexo femenino (49%).

Figura 4. Distribución por Edades



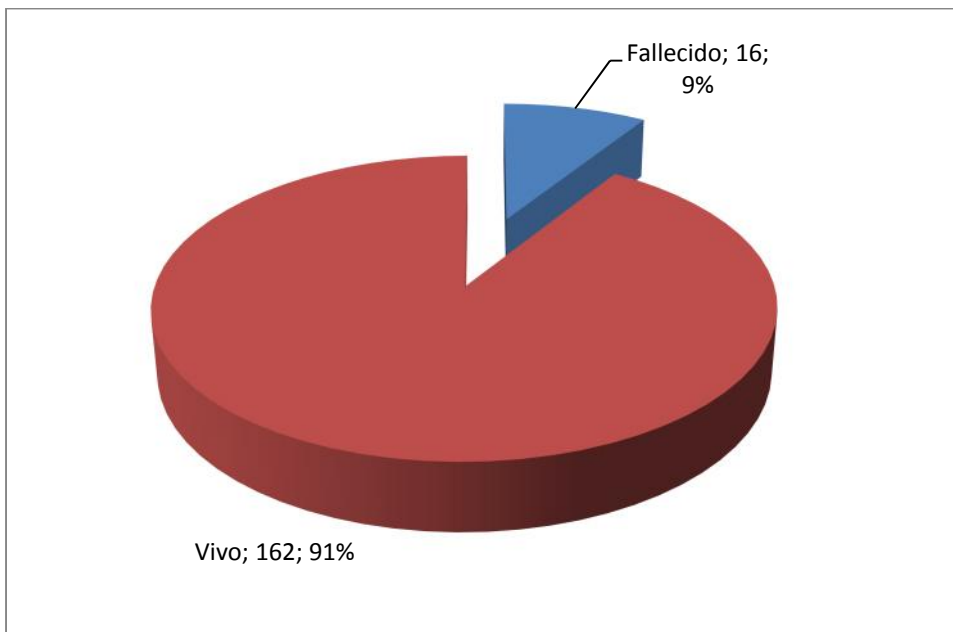
En la figura 4 se muestra la distribución por edades de la muestra, donde se aprecia la distribución por grupos de edades. Se aprecia un predominio en los grupos de entre la 3ª, 4ª, 5ª y 6ª décadas de la vida. El promedio de edad de la muestra se situó en 43.3 años, con una desviación estándar de 17.0, para un mínimo de 18 y un máximo de 85 años de edad.

Figura 5. Órgano afectado



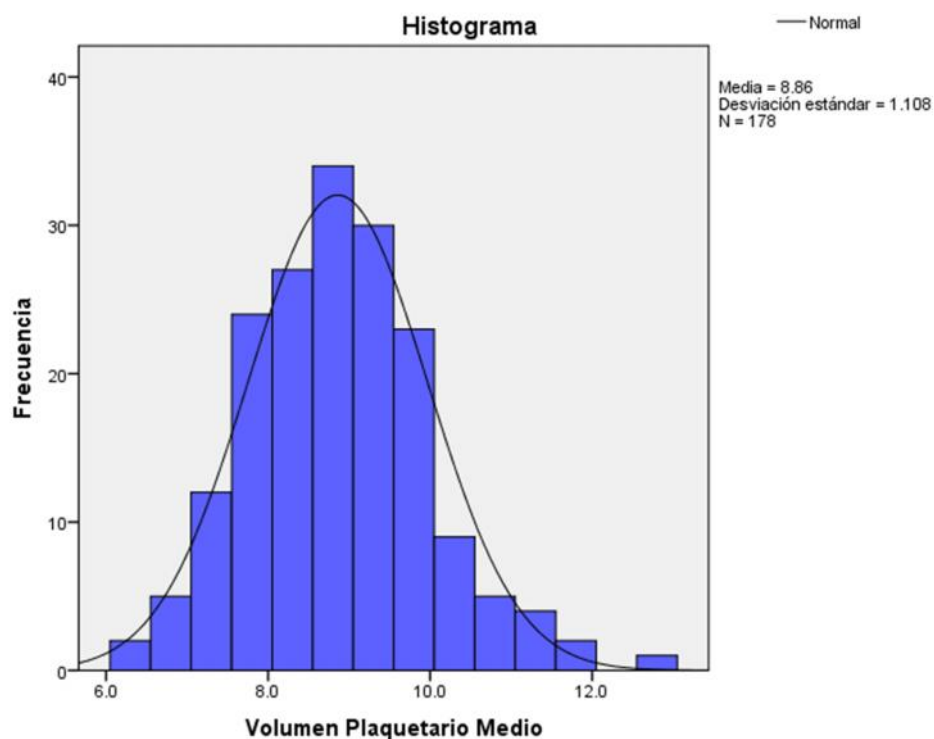
En cuanto a la causa que originó la sepsis abdominal, como se muestra en la figura 5, la apendicitis aguda fue la primera causa, afectando a 86 casos (48.3%), siguiendo la vía biliar con 38 casos (21.3%), el intestino delgado con 28 casos (15.7%) y el colon con 13 casos (7.3%). En 6 casos la sepsis abdominal tuvo un origen ginecológico (3.4%), en 5 casos gástrico (2.8%) y en 2 caso el origen fue pancreático (1.1%).

Figura 6. Estado al Egreso



Fallecieron 16 casos de la muestra (9%), y sobrevivieron 162 casos (91%), como se aprecia en la gráfica circular de la figura 6.

Figura 7. **Distribución de Volumen Plaquetario Medio**



El puntaje de distribución para el VPM se situó con un valor medio de 8.86, con una variación estándar de 1.1.

En la figura 7 se presenta la distribución de los valores de VPM para la muestra, donde se aprecia una morfología normal de la distribución.

Siendo así, sometimos los valores de nuestra variable dependiente (puntaje VPM) a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y como se observa en la tabla 4, obtenemos un valor de $p > 0.05$ (0.200), con lo que se asume la distribución normal de los datos de la muestra.

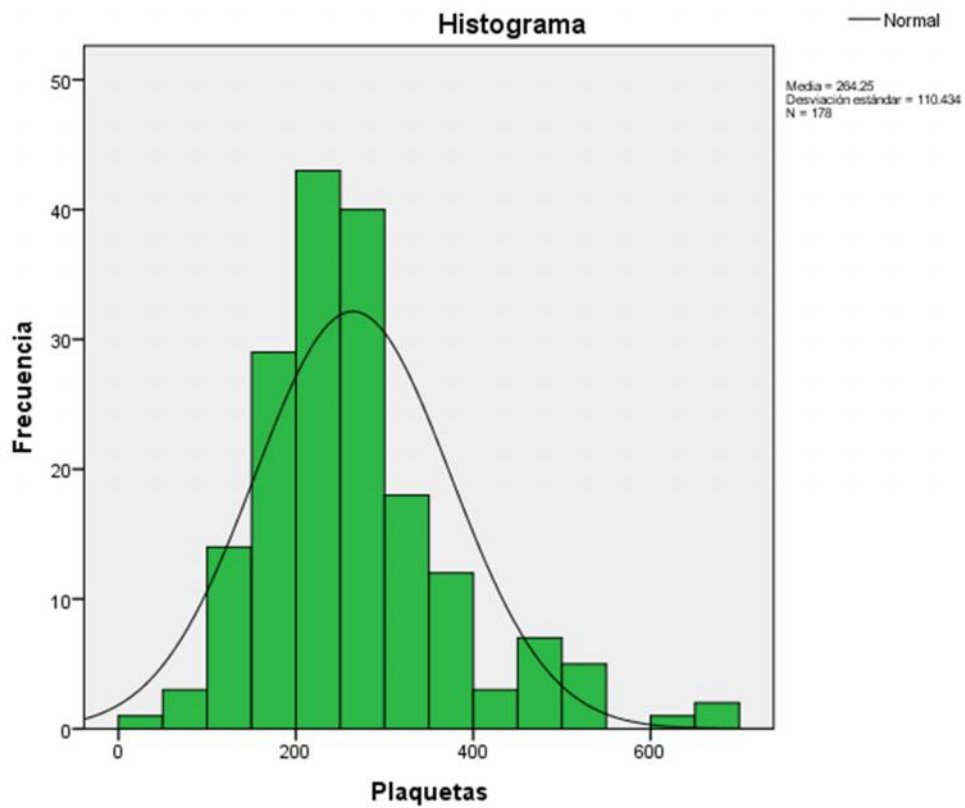
Tabla 4. Pruebas de normalidad para la distribución de VPM

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	Gl	Sig.
Volumen Plaquetario Medio	.053	178	.200*	.987	178	.105

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

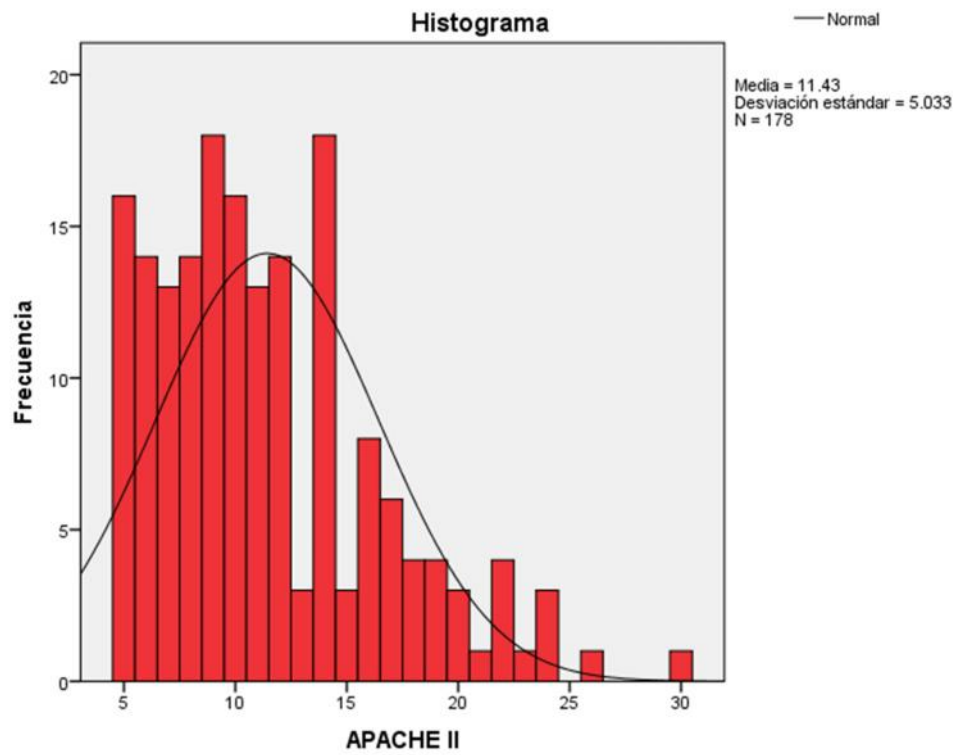
a. Corrección de significación de Lilliefors

Figura 8. Distribución de Puntaje Plaquetas



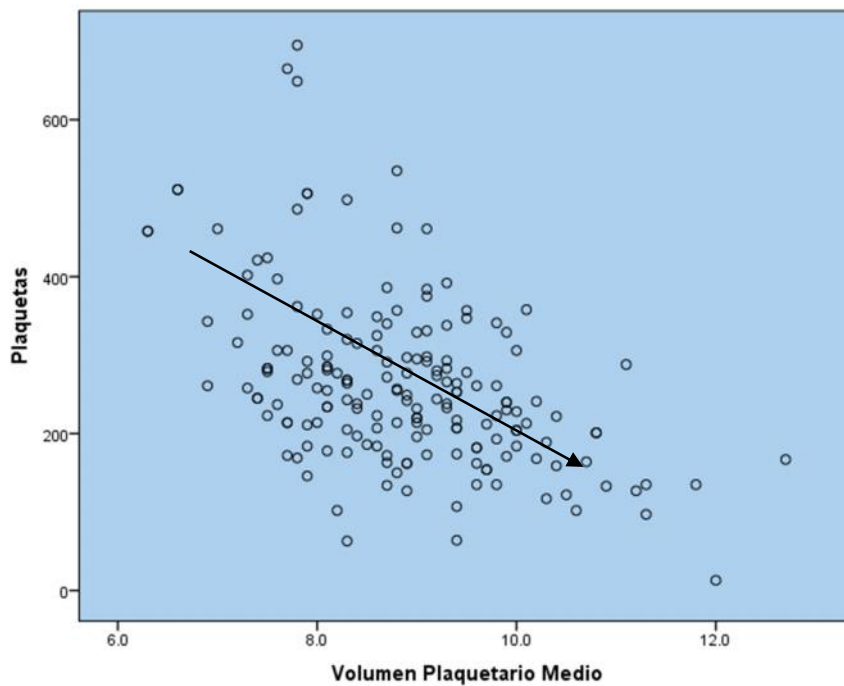
En cuanto al puntaje obtenido para la cuantificación de plaquetas se obtuvo un valor medio de 264.200, con una desviación estándar de 110.4

Figura 9. Distribución de Puntaje APACHE II



En cuanto al puntaje obtenido mediante la escala de severidad APACHE II se obtuvo un valor medio de 11.43, con una desviación estándar de 5.0

Figura 10. **Distribución de plaquetas y VPM**



En la figura 10 se aprecia la dispersión de los datos obtenidos al comparar los niveles de VPM, con el recuento total de plaquetas, observándose que existe una tendencia de disminución de la cuenta plaquetaria, conforme aumenta el VPM. Estos datos fueron sometidos a prueba de correlación de Pearson, obteniendo un valor de -0.493 , como se muestra en la tabla 5 (correlación significativa 0.01, 2 colas).

Tabla 5 Correlación entre VPM y Recuento plaquetario

		Plaquetas	Volumen Plaquetario Medio
Plaquetas	Correlación de Pearson	1	-.493**
	Sig. (bilateral)		.000
	N	178	178
Volumen Plaquetario Medio	Correlación de Pearson	-.493**	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	178	178

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

Tabla 6 Comparación de la Severidad de acuerdo a APACHE II con el egreso: vivo o fallecido

		Estado al egreso vivo o fallecido		Total
		Fallecido	Vivo	
Severidad de acuerdo a APACHE II	Severo	10	26	36
	% acuerdo a APACHE II	27.8%	72.2%	100.0%
	Leve	6	136	142
	% de acuerdo a APACHE II	4.2%	95.8%	100.0%
Total	Recuento	16	162	178
	% dentro de Severidad de acuerdo a APACHE II	9.0%	91.0%	100.0%

Dado que consideramos a la escala de APACHE II como nuestro estándar de oro, se procedió a verificarlo, asignando un grado leve a los casos con APACHE II menor a 14, y un grado severo aquellos con APACHE II mayor de 15. Posteriormente se evaluó la correlación entre los grados de severidad con el desenlace final del paciente clasificados como vivos o fallecidos, obteniendo que fallecieron el 4.2% de los casos leves y el 27.8% de los casos severos. Estos resultados fueron sometidos a verificación estadística mediante prueba de exacta de Fisher, obteniendo un valor de $p < 0.05$ (<5%), con lo que se asume que el incremento de la severidad medido por APACHE II se asocia a mayor mortalidad. Esta hipótesis la sometimos a prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes, con lo que obtuvimos un valor de $p < 0.05$ (0.000). Esto mismo se aprecia en la figura 11 en un gráfico de cajas.

Figura 11. Estado de egreso vivo o fallecido medido por APACHE II

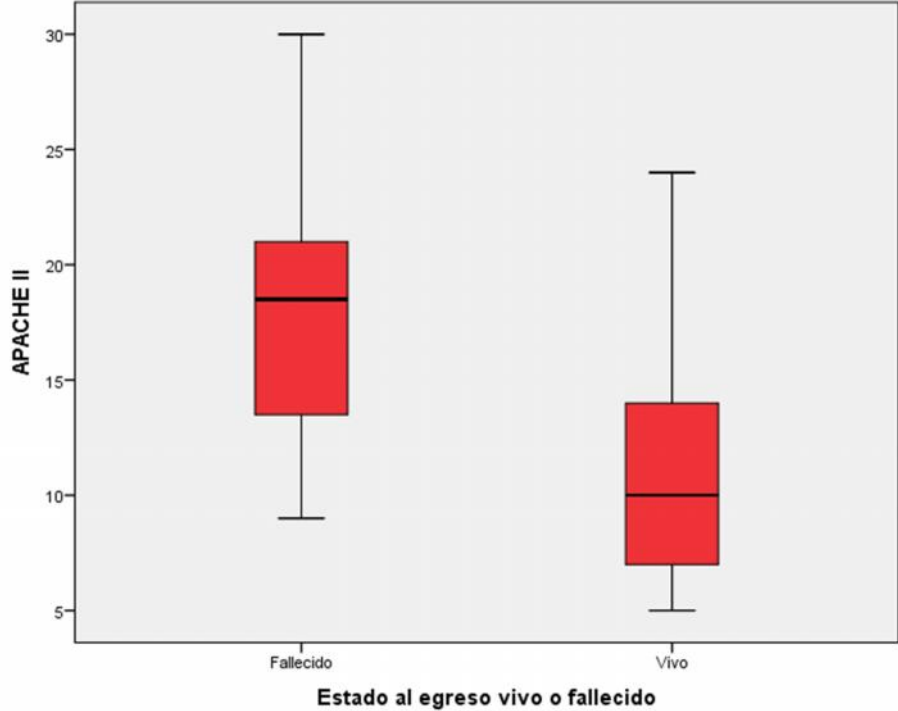


Tabla 7 Correlación entre VPM con la severidad por APACHE II

			Severidad de acuerdo a APACHE II		Total
			Leve	Severo	
VPM	Mayor de 8	Recuento	110	25	135
		% dentro de Severidad de acuerdo a APACHE II	77.5%	69.4%	75.8%
	Menor de 8	Recuento	32	11	43
		% dentro de Severidad de acuerdo a APACHE II	22.5%	30.6%	24.2%
Total		Recuento	142	36	178
		% dentro de Severidad de acuerdo a APACHE II	100.0%	100.0%	100.0%

Se dividieron los casos de acuerdo al VPM en aquellos con un valor menor de 8, y aquellos con un valor mayor de 8.1 y se evaluó la correlación de estos grupos con la severidad obtenida por APACHE II. Se observa en la tabla 7 que el 22.5% de los casos leves tuvieron un VPM mayor de 8 (32 de 142 casos) y 30.6% de los casos severos (11 de 36) tuvieron un VPM mayor de 8. Se sometieron estos resultados a verificación estadística mediante prueba de exacta de Fisher, obteniendo un valor de $p < 0.383$ (38%), con lo que se asume que el VPM no se correlaciona con la severidad medida por APACHE II. Esta hipótesis la sometimos a prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes, con lo que obtuvimos un valor de $p > 0.05$ (0.174). Esto mismo se aprecia en la figura 12 en un gráfico de cajas.

Figura 12. **Correlación entre VPM y Severidad medida por APACHE II**

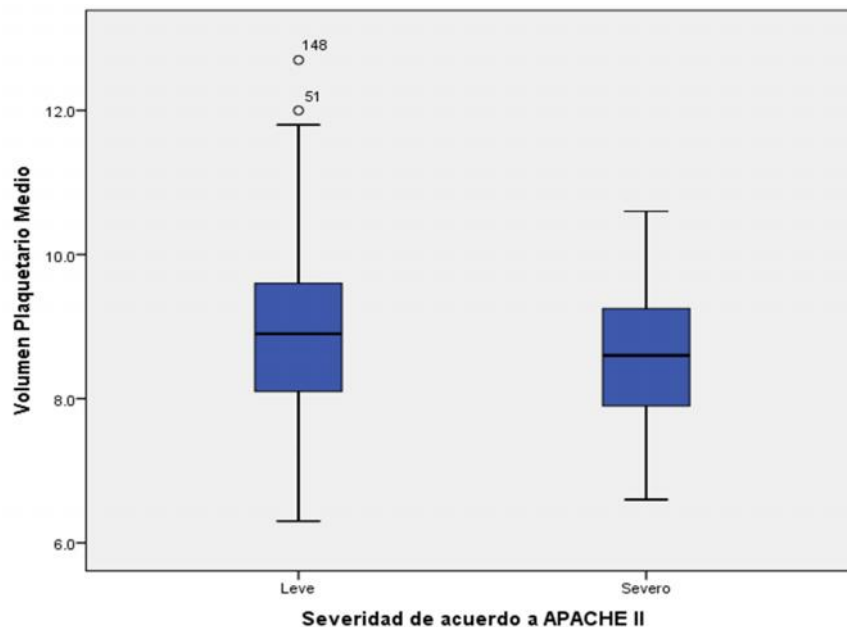
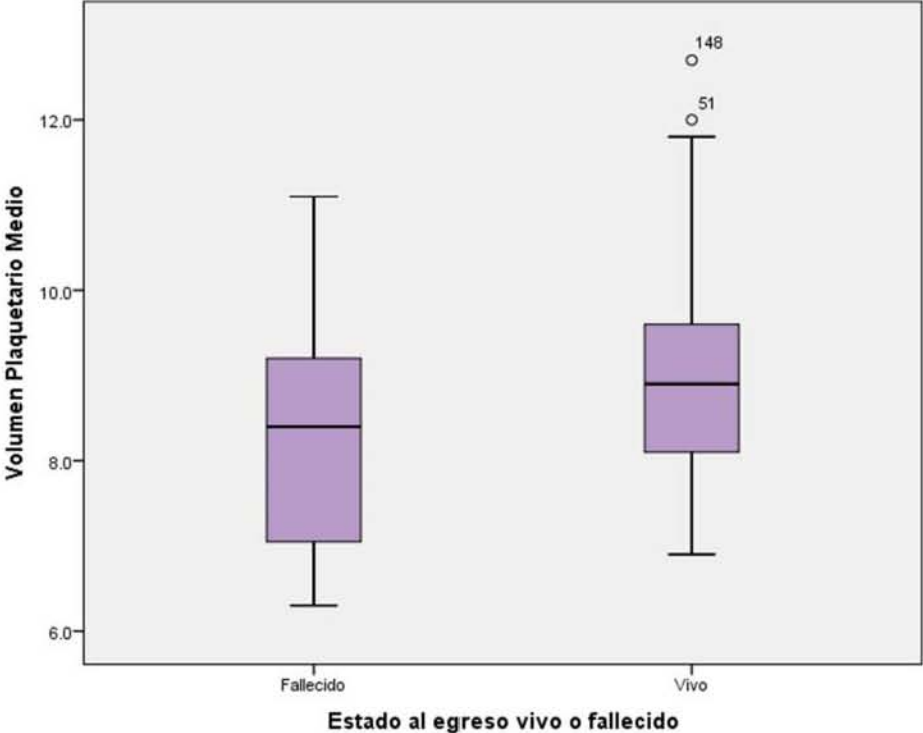


Tabla 8 Correlación entre VPM con el estado al egreso: vivo o fallecido

			Estado al egreso vivo o fallecido		Total
			Fallecido	Vivo	
VPM	Mayor de	Recuento	10	125	135
	8	% dentro de Estado	62.5%	77.2%	75.8%
	Menor de	Recuento	6	37	43
	8	% dentro de Estado	37.5%	22.8%	24.2%
Total		Recuento	16	162	178
		% dentro de Estado al egreso vivo o fallecido	100.0%	100.0%	100.0%

Al correlacionar el VPM con el estado de egreso se observó un valor de VPM mayor de 8 en 62.5% de los fallecidos (10 de 16), y en 77.2% de los vivos (125 de 162). Estos datos fueron sometidos a validación estadística mediante prueba de exacta de Fisher, obteniendo un valor de $p < 0.222$ (22%), con lo que se atribuye que el VPM no se correlaciona con la mortalidad. Esta hipótesis la sometimos a prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes, con lo que obtuvimos un valor de $p > 0.05$ (0.056). Lo cual se representa en la figura 13

Figura 13. Correlación entre VPM y estado al egreso



DISCUSIÓN

En el periodo comprendido entre julio de 2013 y julio de 2014, se capturaron por la CASA del HGM “Eduardo Liceaga”, 194 casos de pacientes atendidos por Sepsis Abdominal, considerados la población inicial del estudio. De ellos 178 casos (91.7% de la población) cumplieron con los criterios de inclusión que constituyen la muestra del estudio.

La distribución por sexos es 51% de del sexo masculino y 49% del sexo femenino con una distribución por edades entre la 3ª a 6ª décadas de la vida, promedio de edad de 43.3 años estos datos corresponden a lo reportado en la literatura y resalta el hecho de que esta es una patología de personas jóvenes, aún en edad productiva.

La apendicitis aguda, la patología de vesícula y vías biliares y las perforaciones del tubo digestivo son las causas principales de la sepsis abdominal, lo cual concuerda con la prevalencia de estas enfermedades como causas de atención y como primeras causas de indicación quirúrgica en Urgencias.²⁴

La mortalidad obtenida para la muestra es consistente con lo reportado en otras series, habiendo obtenido un 9% para la mortalidad general, que corresponde a un 4% de mortalidad para los casos leves y 27% para los casos severos².

Al analizar la distribución de la variable dependiente que es el puntaje de VPM se observó una distribución normal para la muestra, sin embargo al evaluar la homocedasticidad de la distribución se observó una distribución de varianzas no homogénea, evaluado mediante el test de Levene, por lo que se decidió dar a la

variable un manejo estadístico mediante pruebas de estadística no paramétrica: mediante chi cuadrado para variables categóricas y la prueba de hipótesis mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Al evaluar la correlación entre los niveles de VPM, con el recuento total de plaquetas, se confirmó lo encontrado por, Yanxia Gao y Col. Quienes en su estudio de pacientes con shock séptico, encontraron que el VPM aumenta mientras el conteo plaquetario disminuye; en nuestro estudio existe una relación inversamente proporcional entre estos dos parámetros, confirmado mediante la prueba de correlación de Pearson, obteniendo un valor de -0.493 , que indica una correlación moderada e inversa.

La escala de APACHE II mostró ser un buen predictor de severidad, al correlacionar con la mortalidad de los pacientes, se observó que fallecieron el 4.2% de los casos leves y el 27.8% de los casos severos, confirmado esto mediante prueba de hipótesis, con lo cual asumimos que es un buen estándar de oro para la comprobación de nuestra prueba en estudio^{41,42}.

Se dividieron los casos de acuerdo al VPM en aquellos con un valor menor de 8 y con un valor mayor de 8.1, sin embargo es importante tener en cuenta que el VPM es un parámetro hematológico sobre el cual todavía no hay estandarización internacional y aún existen problemas teóricos con la medición. En nuestra revisión bibliográfica no encontramos un punto de corte óptimo y estándar para definir anomalía o gravedad en el campo de sepsis. Faltan estudios prospectivos que puedan aclarar el papel clínico de los índices plaquetarios. En un

Metanálisis publicado por Avi Leader y Col revisaron 844 publicaciones desde 1966 a 2011³², y reportaron los siguientes valores en otras patologías donde el VPM juega un papel importante: En la enfermedad cardiovascular un VPM mayor de 11 fl conlleva un riesgo alto y para pacientes con VPM menor de 8.7 fl un riesgo bajo; el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular es tres veces mayor si el VPM es mayor de 9.6 fl; en cuanto a la falla cardiaca el riesgo se incrementa si el VPM es mayor de 10,5 fl; para la embolia pulmonar >10.9 fl; dolor toraxico >9fl; trombosis >8.9fl. El valor del VPM en sujetos sanos en estudios realizados en España medido con métodos que emplean EDTA fue de 8,8 fl (DE: 0,9), con límites de 6,7fl y 14,3fl siendo similar para ambos sexos.

Se observó que el 22.5% de los casos clasificados como leves por APACHE tuvieron un VPM mayor de 8 (32 de 142 casos) y 30.6% de los casos severos (11 de 36) tuvieron un VPM mayor de 8. Estas cifras muestran porcentajes similares para ambos grupos y una vez sometidos a verificación estadística se confirma el resultado de una distribución similar, con lo cual se asume que no existe diferencia en el VPM de ambos grupos de APACHE. Esto contrasta con los resultados obtenidos por Kucukardali y Col. quienes en su estudio de 130 pacientes en estado crítico demostraron una correlación positiva entre el VPM y la puntuación APACHE II, pero no correlación entre VPM y mortalidad.

Al evaluar el VPM como predictor de mortalidad y comparar los grupos de VPM con las categorías vivo/fallecido, se observó un valor de VPM mayor de 8 en 62.5% de los fallecidos y en 77.2% de los vivos. Al someter estos datos a validación estadística se observó que no hay diferencias entre los porcentajes

obtenidos, por lo que el incremento de VPM no se correlacionó con la mortalidad de los pacientes, hecho similar reportado en el estudio realizado por Sadaka en una cohorte retrospectiva que incluyó a 484 pacientes con shock séptico ingresados a UCI entre Julio de 2005 y febrero de 2010; quienes tomaron como rango normal de VPM 5,0-15,0 fl. El VPM fue de 10,5 (\pm 0,9) para los sobrevivientes y 10,6 (\pm 0,9) para los no sobrevivientes este valor no es significativo para demostrar relación entre el VPM y mortalidad; En contraposición al reporte de Sadaka y nuestros resultados, otros estudios como el de Van der Lelie y Col. encontraron en la mitad de los pacientes con diagnóstico de sepsis un aumento del VPM sugiriendo que podría estar asociado con infección invasiva. Eberhardt et Al. mostro en un análisis de 183 pacientes con sepsis, que los que murieron tenían un VPM más alto que los sobrevivientes (9,6 vs 9,19fl) ($P = 0,031$); Takatoshi Kitazawa encontró que hay cambios significativos en el aumento de volumen plaquetario entre los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes en las fases tardías de la sepsis. Los valores de esta afirmación fueron en el primer periodo 7,4 vs 7,3 (no sobrevivientes vs sobrevivientes) y en el periodo tardío 8,8 a 7,3 (no sobrevivientes vs sobrevivientes) valor éste último estadísticamente significativo¹⁵

Vemos entonces que se han realizado múltiples estudios donde se evidencia el rol preponderante de la respuesta plaquetaria en el desarrollo de la sepsis, en particular el VPM ha sido señalado como un signo indirecto de desórdenes en la producción y actividad plaquetaria en la medula ósea, como se ha descrito las plaquetas grandes son metabólicamente más activas, liberaran muchos mediadores pro inflamatorios y es ahí donde la medición de su tamaño (volumen

plaquetario medio), nos daría una pauta para medir de algún modo toda esta respuesta inflamatoria, encontramos aun resultados controversiales, lo que hace que busquemos más evidencia científica, con el fin de aclarar si el VPM está aumentado en las fases iniciales de la sepsis y si su disminución en la fase de shock séptico es un marcador de pobre pronóstico en este tipo de pacientes.

Con los hallazgos encontrados en este primer estudio, nos planteamos la necesidad de realizar otro estudio prospectivo controlado limitando al máximo los posibles sesgos de tiempo entre toma de muestra y procesamiento, tipo de anticoagulante utilizado, conservación de la muestra, enfermedades concomitantes, además realizar la medición del VPM al ingreso y en varios periodos subsecuentes analizando así su comportamiento en el tiempo de evolución de la enfermedad.

Nuestra muestra incluyo solo pacientes con sepsis de origen abdominal, la mayoría de estudios revisados fue en pacientes con sepsis de diversos orígenes, sería interesante esclarecer si los sépticos abdominales tienen un comportamiento de respuesta inflamatoria y plaquetaria diferente a los demás tipos de sepsis.

CONCLUSIONES

- 1.- El VPM de los pacientes que ingresan con sepsis abdominal es mayor en los casos leves que en los severos.
- 2.- Hay una relación inversamente proporcional entre los valores obtenidos del VPM y la cuenta plaquetaria.
- 3.- Los valores del VPM no se correlacionan con la severidad de la sepsis abdominal medida por escala de APACHE II.
- 4.- El VPM no es un buen marcador de mortalidad en pacientes con sepsis de origen abdominal.

ANEXOS 1

Tabla 1. **CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SEPSIS**

Infección documentada o sospechosa y los siguientes factores:
Variables Generales
Fiebre > 38,3°C o hipotermia <36
Frecuencia cardíaca > 90/min o más de 2 ds por encima del valor normal según la edad
Taquipnea
Estado mental alterado
Edema importante o equilibrio positivo de fluidos (>20 mL/kg ml/kg durante más de 24h)
Hiperglucemia (glucosa en plasma > 140 mg/dL o 7,7 mmol/l) en ausencia de diabetes
Variables Inflamatorias
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos > 12 000 μ L)
Leucopenia (recuento de glóbulos blancos < 4 000 μ L)
Recuento de WBC normal con más del 10% de formas inmaduras
Proteína C reactiva en plasma superior a 2 ds por encima del valor normal
Procalcitonina en plasma superior a dos ds por encima del valor normal
Variables hemodinámicas
PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg en adultos o inferior a dos ds por debajo de lo normal según la edad
Variables de disfunción orgánica
Hipoxemia arterial (P_{aO_2}/F_{IO_2} < 300)
Oliguria aguda (diuresis < 0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)
Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL or 44,2 μ mol/L
Anomalías en la coagulación (RIN > 1,5 o aPTT > 60 s)
Íleo (ausencia de borborigmos)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 000 μ L ⁻¹)
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg/dL o 70 μ mol/L)
Variables de perfusión tisular
Hyperlactatemia (> 1 mmol/L)
Disminucion de llenado capilar o moteado

Tabla 2. **CRITERIOS DE SEPSIS GRAVE Y SHOCK SEPTICO**

Definición de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección)
Hipotensión inducida por sepsis
Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio
Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de reanimación adecuada con fluidos
Lesión pulmonar aguda con PaO ₂ /FIO ₂ < 250 con ausencia de neumonía como foco de infección
Lesión pulmonar aguda con PaO ₂ /FIO ₂ < 200 por neumonía como foco de infección
Creatinina > 2,0 mg/dL (176,8 µmol/L)
Bilirrubina > 2 mg/dL (34,2 µmol/L)
Recuento de plaquetas < 100 000 l
Coagulopatía (razón internacional normalizada > 1.5)
Shock séptico: sepsis más hipotensión (refractario a fluidos intravenosos) o hiperlactatemia.

Adaptado de Crit Care Med 2013; 41: 580-63 - Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock

Tabla 3. DEFINICION DE VARIABLES, TIPOS Y NIVELES DE MEDICIÓN

VARIABLE	ABREVIATURA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES	UNIDAD	TIPO
VARIABLES DEMOGRÁFICAS:					
Identificación	Id	Número consecutivo de caso	Tomados de la cohorte original	--	Nominal
Sexo	--	Características fenotípicas	0=Femenino 1=Masculino	--	Cualitativa dicotómica
Edad	--	Años cumplidos	18-99	Años	Cuantitativa discreta
Estancia	--	Estancia hospitalaria total	--	Días	Cuantitativa discreta
Severidad	Sev	Grado de severidad	1= Leve 2= Severo	---	Cualitativa dicotómica
Órgano	Órg	Órgano lesionado, causal originario de la sepsis abdominal	0= No identificado 1= Apéndice 2= Estómago 3= Intestino 4= Colon 5= Útero 6=V. Biliar 7=Páncreas	---	Cualitativa nominal
Causa	Causa	Daño identificado	0= No determinada 1= Perforación 2= Obstrucción 3= Inflamación	---	Cualitativa nominal
Fallas orgánicas	Fallas	Número de fallas orgánicas desarrolladas	0-6	--	Cuantitativa discreta
Renal	Ren	Desarrolló falla renal	0=No 1=Si	--	Cualitativa dicotómica
Pulmonar	Pulm	Desarrolló falla pulmonar	0=No 1=Si	--	Cualitativa dicotómica

Hemodiámica	Hemod	Desarrolló falla hemodinámica	0=No 1=Si	--	Cualitativa dicotómica
Hepática	Hep	Desarrolló falla hepática	0=No 1=Si	--	Cualitativa dicotómica
Hematológica	Hemat	Desarrolló falla hematológica	0=No 1=Si	--	Cualitativa dicotómica
Neurológica	Neurol	Desarrolló falla neurológica	0=No 1=Si	--	Cualitativa dicotómica
Intestinal	Intest	Desarrolló falla intestinal	0=No 1=Si	--	Cualitativa dicotómica
VARIABLES DE CORRELACIÓN					
Desenlace	---	Desenlace final	0=Fallecido 1=Vivo	--	Cualitativa nominal
APACHE II al ingreso	Apacheii	Puntuación funcional de APACHE II al ingreso	Calculado en números enteros	0-47	Cuantitativa discreta
Plaquetas iniciales	Plaqi	Cantidad de plaquetas por mm ³ al ingreso	Cantidad reportada en la biometría hemática, en miles	0 – 1000 000	Cuantitativa discreta
Volumen plaquetario medio inicial	Vpmi	Valor de vpm al ingreso	Reportado por laboratorio, hasta un decimal, en fl	--	Cuantitativa continua

REFERENCIAS

1. Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, DickT E, et Al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *Jour of Critical Care*. 2012; 27(314): e1–e11.
2. O'brien jr J M, Ali N A, Aberegg S K, Abraham E. Sepsis. *The American Journal of Medicine*. 2007 dec; 120 (12): 1012–1022.
3. Raghavan M, Marik P E. Management of sepsis during the early “golden hours”. *The Jour of Emerg Med*. 2006 august; 31: 185–199.
4. Weledji E P, Ngowe M. The challenge of intra-abdominal sepsis. *International Journal of Surgery*. 2013; 11: 290-295.
5. Angus D C, Poll T, Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013; 369: 840-51.
6. De La Hoz J. Sepsis abdominal. guías para manejo de urgencias. capitulo XVII- Facultad de Medicina, Universidad Nacional Bogotá.
7. Chavez J P, Sepsis Abdominal. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2002; 16(4): 124-135.
8. Dastjerd M S, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, edta or citrate?. *Hematology*. 2006 oct dic 11(5/6): 317-319.
9. Guclu E, Durmaz, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African Health Sci*. 2013; 13(2): 333 – 338.
10. Vincent J L, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med*. 2002; 30 (5): Suppl.
11. Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Ji X, Sun T, Lan C, Et Al. The Impact of Various Platelet Indices as Prognostic Markers of Septic Shock. *Plos one*. 2014 august; 9 (8): 103761.
12. Sadaka F, Donnelly P L, Griffin M T, O'Brien J, Lakshmanan R. Mean Platelet Volume is not a Useful Predictor of Mortality in Septic Shock. *J Blood Disorders Transf*. 5 (2): 2155-9864.
13. Yilmaz Z, Eralp O, Ozarda Y. Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia. *Veterinary Clinical Pathology*. ISSN 0275-6382.

14. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the Mean Platelet Volume Levels after Bloodstream Infection Have Prognostic. *Value Intern Med.* 2013; (52): 1487-1493.
15. Becchi C, Malyan M A, Fabbri I P, Marsili M, Boddi V, Bancinelli S. Mean platelet volume trendin sepsis:is it a useful parameter. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72: 749-56.
16. Carrillo Esper R, Carrillo Cordoba D M, Carrillo Cordoba C A, Carrillo Cordoba L D. Volumen plaquetario medio. su significado en la práctica clínica. *Rev. Invest. Med. Sur Mex.* 2013 enero marzo; 20 (1): 17-20.
17. Gutiérrez Romero A, Gutierrez Grobe Y, Carrillo Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex.* 2013; 29: 307-310.
18. Chan Ho K, Jun Kim S, Jung Lee M, Eun Know Y, Ly Kim Y, Sook Park K Et Al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Plos one* doi:10.1371 journal. 2015 march; 0119437.
19. Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Moríñigo Muñoz J L, Sánchez Fernández P L, Arribas Jiménez A, Domínguez M D, y Col. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. *Rev. Esp Cardiol.* 1998; 51: 816-822.
20. Vizioli I, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *J Clin Pract.* 2009 october; 63 (10): 1509–1515.
21. Gasparyan A Y, Ayvazyan L, Mikhailidis D P, Kitas G D. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation?. *Current Pharmaceutical Design.* 2011; 17, 47-58.
22. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yildirim R, Aylu B, Uyanik A, Et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. sagepub.com/journalsPermissions.nav. doi: 10.1177/1076029610364520.
23. Santillán Pérez J J, Sanchez Velasquez L D, Duarte Molina P. Caracterización de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Central del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2013;76(4):181-186.
24. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med.* 2002; 30[Suppl.]: S302–S312.

25. Carrillo Esper R, González Salazar J A. Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. *Conceptos actuales Cir Ciruj*. 2002; 70: 433-441.
26. Stoppelaar de S F, Veer C, Poll T, The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost*. 2014; 112: 666–677.
27. Campuzano Maya G, Utilidad del extendido de sangre periférica: las plaquetas. *Medicina & Laboratorio*. 2008; 14: 511-531.
28. Londoño Agudelo J M. Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis. *latreia*. 2013 oct dic; 26(4): 457-466.
29. Chen Y X, Li C S. Arterial lactate improves the prognostic performance of severity score systems in septic patients in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*. 2014; 32: 982–986.
30. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use?. A Multidisciplinary Review *Annals of Medicine*. 2012; 44: 805–816.
31. Carrillo Esper R, Carrillo Cordoba J R, Carrillo Cordoba L D. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva Mexicanas. *Cir Ciruj* 2009; 77:301-308.
32. Schuetz P, Haubitz S, Mueller B. Do sepsis biomarkers in the emergency room allow transition from bundled sepsis care to personalized patient care?. *Current opinion*. 2012 August; 18 (4).
33. Faix J D. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013; 50(1): 23–36.
34. Andersen L W, Mackenhauer J, Roberts J C, Berg K M, Cocchi M N, Donnino M W. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. *Mayo Clin Proc*. 2013 October; 88(10): 1127–1140.
35. Garcia Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical Care*. 2014; 18: 503.
36. Galván Talamantes Y, Espinoza de los Monteros-Estrada I. Sepsis y anestesia. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2014 abril junio; 37 (Supl): S345-S348.
37. Martin G S, Mannino D M, Eaton S, Moss M, The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54.

38. Vincent J L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C D. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *Jama*. 2009; 302(21):2323-2329.
39. Zapata Muñoz M L, Jaimes Barragán F, Fisiopatología, importancia y utilidad del lactato en pacientes con sepsis. *Iatreia*. 2010 septiembre; 23 (3).
40. Hernández Arriaga N J, Huerta Vargas D, Castellanos De la Cruz L, Lozano Nuevo J J, Huerta Ramírez S, Elizalde Barrera C I, Melchor López A. Comparación entre escalas y biomarcadores como predictores en sepsis y choque séptico. *Med Int Mex*. 2012; 28(3): 234-239.
41. Agustino A M, Piqueras R, Perez M, Garcia de Rojas P, Jaqueti J, Navarro F. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en una población sana. *Rev Diagn Biol*. 2002 abril junio; 51 (2).
42. Eberhardt A, Lessig F, Schreiter K, Kellner N, Fuchs M, Sablotzki A, et Al. Volume (MPV) is an outcome marker in sepsis patients. 15th ICID Abstracts International Journal of Infectious Diseases. 2012; 16S: e158–e316.
43. Kucukardali Y, Onem Y, Terekeci H, Tangi F, Sahan B, Erikci A A, et Al. Mean Platelet Volume (MPV) in Intensive Care Unit (ICU) Patients: Is it a useful parameter in assessing prediction for mortality?. *Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2010 April; 1(3): 061-064.
44. Ravishankaran P, Shah A M, Bhat R. Correlation of Interleukin-6, Serum Lactate, and C-Reactive Protein to Inflammation, Complication, and Outcome During the Surgical Course of Patients with Acute Abdomen. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2011; 31 (9).
45. Chu S G, Becker R C, Berger P B, Bhatt S J, Eikelboom J W, Konkle B, Et Al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 8 1538-7836 03584: 148-156.
46. Kutlucan A, Bulur S, Kir S, Bulur S, Onder E, Aslantas Y, Et Al. The relationship between mean platelet volume with metabolic syndrome in obese individuals. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2012, 23:388–390.
47. Catal F, Tayman C, Tonbul A, Akca H, Kara S, Mansur Tatli M, Et Al. Mean platelet volume (mpv) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clin. Lab*. 2014; DOI: 10.7754 2013.130501.

48. Vélez Paez J L. Volumen medio plaquetario: predictor de mortalidad en sepsis en pacientes críticos. Trabajo de Titulación presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

49. Normativa para la codificación con CIE 10 Diagnóstico- traducción normativa oficial Americana- correspondiente al año 2015.