

¿Es el volumen medio plaquetario un predictor de mortalidad en sepsis?

Jorge Luis Vélez¹, Pablo Vélez², Andrea Jara², Ramiro Bucheli².

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

² Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador

Rev Fac Cien Med (Quito), 2015; 42 (1): 83-88

Recibido: 17/04/15; Aceptado: 10/08/15

Correspondencia:

Jorge Luis Vélez.

jorgeluisvelez13@hotmail.com

Resumen

Introducción: la sepsis es la respuesta del huésped a una infección sistémica; sus formas severas (sepsis grave y choque séptico) afectan a millones de personas en el mundo, provocando la muerte a uno de cada cuatro pacientes (campana de sobrevivida a la sepsis). Pese a los avances tecnológicos que implican nuevos fármacos, investigación molecular, biomarcadores y estrategias terapéuticas, los logros alcanzados no permiten predecir la severidad del cuadro y anticipar la mortalidad.

Objetivo: validar al volumen medio plaquetario (VMP), un valor reportado rutinariamente en el hemograma como predictor de mortalidad en pacientes sépticos.

Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo no experimental, en la unidad de terapia intensiva del hospital Pablo Arturo Suárez de Quito en el periodo julio de 2012 hasta octubre de 2014; el universo lo conforman todos los pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis que cumplieron los criterios de inclusión. Se consideraron las variables: VMP, conteo leucocitario, sitio de la infección, edad, género y condición al egreso.

Resultados: el grupo de estudio se conformó con 87 pacientes; el sitio de infección más frecuente fue a nivel abdominal, seguido de pulmón y vías urinarias. El porcentaje de supervivencia fue 63,2%, dato que coincide con la mortalidad promedio a nivel mundial. Las curva ROC (AUC: 85,4) y la correlación lineal de Pearson (conteo leucocitario-VMP) ($r: 0,94$), confirman la utilidad del VMP como predictor de mortalidad en casos de sepsis.

Conclusión: el volumen medio plaquetario igual o mayor a 8.5 fl predice adecuadamente la mortalidad en pacientes con sepsis.

Descriptor DeCs: sepsis, sepsis severa, choque séptico, mortalidad, volumen medio plaquetario, procalcitonina.

Abstract

Context: Sepsis is the host's response to a systemic infection. Its severe forms (severe sepsis and septic shock) affect millions of people worldwide, leading to death in one in four patients (sepsis survival campaign). Despite technological advances involving new drugs, molecular research, biomarkers and therapeutic strategies, achievements do not allow predicting the severity of the condition and anticipate mortality.

Objective: to validate the mean platelet volume (VMP), a value routinely reported in the blood count as a predictor of mortality in septic patients.

Materials and methods: a non-experimental prospective study was conducted at the intensive care unit of the Pablo Arturo Suárez Hospital in Quito from July 2012 to October 2014. Universe is made up of all patients admitted with a diagnosis of sepsis who met the inclusion criteria. The following variables were considered: VMP, leukocyte count, site of infection, age, gender and condition at discharge.

Results: the study group consisted of 87 patients. The most frequent site of infection was at the abdominal level, followed by lung and urinary tract. The survival rate was 63.2%, which coincides with the average mortality



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento – No comercial – Sin obras derivadas 4.0 International Licence

worldwide. The ROC curve (AUC: 85.4) and the linear correlation of Pearson (WBC count-VMP) (r : 0.94) confirm the utility of VMP as a predictor of mortality in sepsis cases.

Conclusion: mean platelet volume equal to or greater than 8.5 fl adequately predicts mortality in patients with sepsis.

Keywords: sepsis, severe sepsis, septic shock, mortality, mean platelet volume, procalcitonin.

Introducción

El volumen plaquetario medio es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas; es además un indicador de la activación plaquetaria.^{1,2} El uso del volumen plaquetario medio se limitó en el pasado, para el diagnóstico de alteraciones plaquetarias inusuales (trombocitopenias congénitas y/o autoinmunes); en la actualidad tiene gran importancia en patología clínica, al usarse para determinar morbilidad y mortalidad en varias entidades nosológicas de fisiopatología diversa como infecciones, cardiovasculares, metabólicas, etc.^{3,4}

No se dispone un punto de corte definido al ser su valor cambiante y por la variabilidad poblacional determinada por la técnica utilizada para realizar la medición y el tiempo de realización de la prueba; se establece que los valores superiores a 9,5 fentolitros (fl) se correlacionan con enfermedades que cursan con inflamación, disfunción endotelial y un estado protrombótico.^{5,6}

Se ha demostrado que el incremento del volumen plaquetario medio se correlaciona con mal pronóstico en pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus, sepsis, enfermedades cardiovasculares, embolismo pulmonar y enfermedades inmunoinflamatorias.⁷⁻¹⁰

En el presente estudio, el interés de los autores se circunscribe a determinar si el incremento del volu-

men plaquetario medio subsecuente a procesos sépticos de cualquier etiología se correlaciona con un pronóstico de vida desfavorable.¹⁻⁹

Sujetos y métodos

Se realizó un estudio no experimental, prospectivo, observacional, monocéntrico, longitudinal, correlacional y analítico. Se incluyeron a todos los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva del hospital Pablo Arturo Suárez con diagnóstico presuntivo o definitivo de sepsis y que cumplieron los criterios de inclusión. El estudio se desarrolló en el periodo julio de 2012 al julio de 2014. Se evaluó la evolución del volumen medio plaquetario con un punto de corte preestablecido y se analizó si existe correlación entre el VMP con la mortalidad por sepsis. El análisis estadístico utilizó el programa SPSS 22.

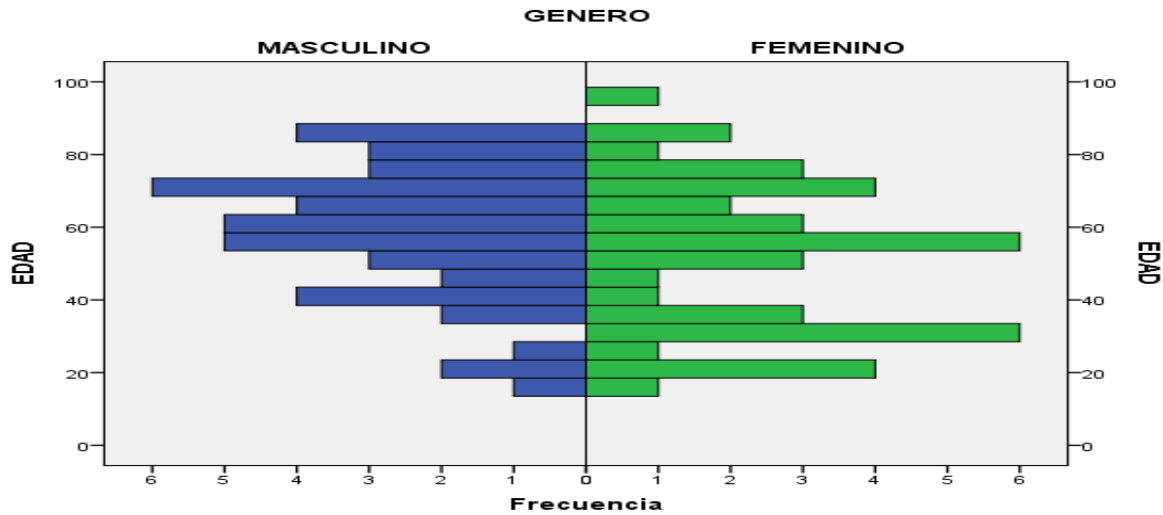
Criterios de inclusión: edad mayor de 18 años y presentar un estado séptico confirmado o sospechado al ingreso a la unidad.

Criterios de exclusión: tener un estado hemorrágico activo y antecedente de cardiopatía isquémica y/o síndrome metabólico.

Resultados

El estudio analizó 87 pacientes, con sexo y edad proporcionales (gráfico 1). El porcentaje de supervivencia fue 63.2%.

Grafico 1. Pirámide poblacional regresiva; se muestra un equilibrio en las variables sexo y edad.



Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

El sitio de infección más frecuente fue un proceso abdominal, seguido de pulmón y vías urinarias; loca-

lizaciones ginecológicas y de partes blandas abarcan apenas el 11,4% de los casos (Tabla 1).

Tabla 1. Sitios de infección primaria en casos de sepsis registrados durante el periodo julio 2012-julio 2014, Hospital Pablo Arturo Suárez.

Sitio de infección	Frecuencia	%	% válido
Foco pulmonar	24	27,6	27,6
Foco urinario	19	21,8	21,8
Foco abdominal	34	39,1	39,1
Foco ginecológico	3	3,4	3,4
Foco partes blandas	7	8,0	8,0
Total	87	100,0	100,0

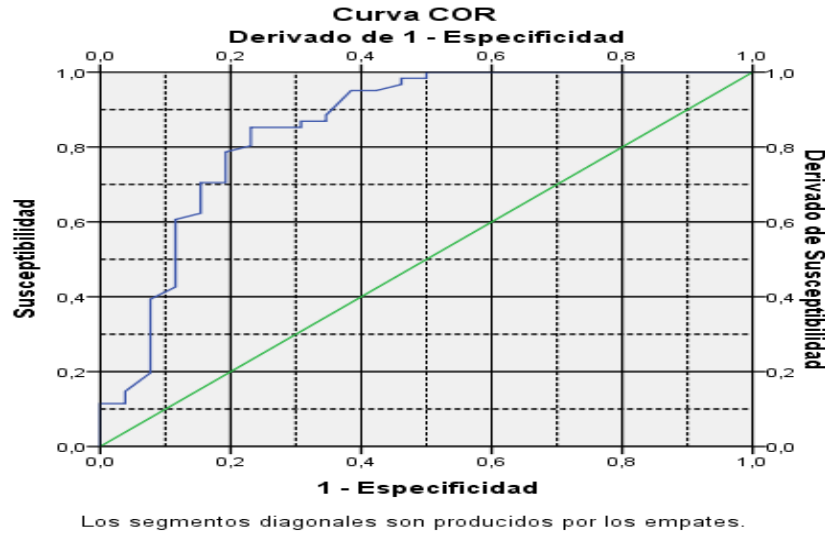
Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

Se evaluó la sensibilidad y especificidad del volumen medio plaquetario para predecir mortalidad en sepsis con un valor igual o superior a 8,5 fl mediante curva COR. El área bajo la curva corresponde al 85,4% (IC al 95%: 75,3 a 95,5) con una significancia estadística menor a 0,05; el resultado es estadísticamente significativo. El mejor punto de corte de la curva ROC es 9,95 de VMP para una sensibilidad del 78,7% y un porcentaje de falsos positivos de 19,2%. Su configuración es casi ideal por

que se acerca francamente al lado alto e izquierdo del diagrama (ver gráfico 2).

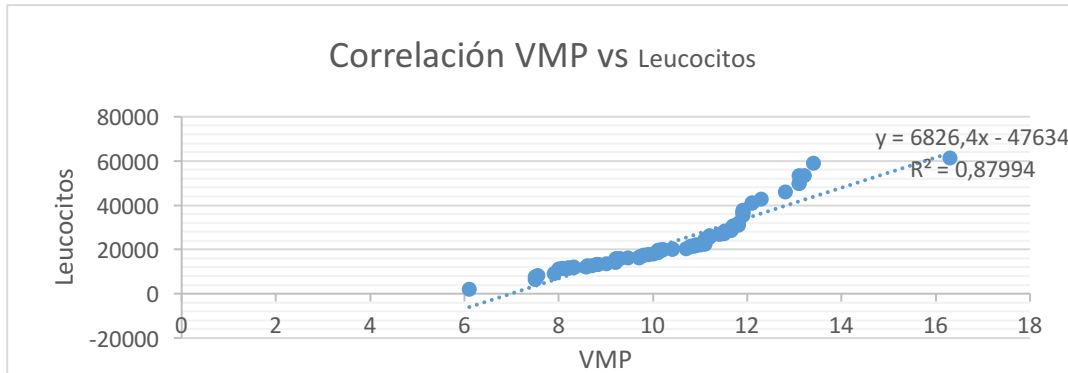
Se buscó la correlación lineal y causalidad mediante la prueba de correlación de Pearson, con valor de r de 0,94, r² de 0,87 y significancia 0,001. Los valores de conteo leucocitario mayor a 10.000 y un volumen medio plaquetario de 8,5 fentolitros se correlacionaron positivamente para inferir mal pronóstico en pacientes sépticos (gráfico 3).

Figura 2. Curva COR para determinar la sensibilidad y especificidad del volumen medio plaquetario como predictor de mortalidad por sepsis.



Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

Figura 4. Correlación lineal de Pearson entre el volumen medio plaquetario y el contejo leucocitario como predictor de pronóstico en casos de sepsis.



Fuente: datos del estudio. Elaboración: autores.

Conclusiones

La tendencia de las variables edad y sexo es paramétrica en los 87 pacientes estudiados. Respecto al sitio primario de infección, predominaron procesos abdominales, seguido de infecciones pulmonares, urinarias, ginecológicas y de partes blandas.

Los valores del recuento leucocitario superior a 10.000 y un volumen medio plaquetario de 8,5 fentolitros se correlacionaron positivamente para inferir el mal pronóstico en pacientes sépticos; la correlación de Pearson fue $r = 0,97$ y $r^2 = 0,87$. No se encontró correlación entre VMP y edad, VMP y sexo del paciente y VMP con el sitio de infección. El área bajo la curva COR fue 85%, lo que demostró que el volumen medio plaquetario (VMP) con un punto de corte de

8,5 fl o mayor es predictivo para mal pronóstico en pacientes sépticos.

Discusión

Se reconoce al volumen medio plaquetario como un marcador de riesgo útil para predecir un tromboembolismo pulmonar y otros tipos de trombosis; el volumen plaquetario medio puede elevarse en pacientes con consumo de tabaco, obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hiperlipidemia. La elevación del volumen plaquetario medio se asocia con otros marcadores de actividad plaquetaria, incluyendo el incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis del tromboxano, liberación de β -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas.^{11,12}

Si al ingreso, un paciente presenta un volumen plaquetario medio elevado asociado a un evento trombotico agudo o bien, si la elevación ocurre en los días posteriores del suceso cardiovascular (los valores máximos del volumen plaquetario medio se alcanzan al sexto día), se asocia con un aumento de la mortalidad posterior al infarto agudo de miocardio o a una reestenosis después de angioplastia coronaria. El volumen plaquetario medio es un factor de riesgo independiente de la isquemia y muerte. La evidencia científica sugiere que el volumen plaquetario medio sea considerado como un marcador pronóstico útil en pacientes con enfermedad cardiovascular por lo que su elevación se relaciona con eventos y desenlaces cardiovasculares adversos.¹³⁻¹⁵

El infarto agudo de miocardio asociado a VMP superior a 9 fl se relacionó con un aumento estadísticamente significativo del riesgo no ajustado del punto final combinado de muerte, insuficiencia cardíaca o episodios isquémicos postinfarto (OR = 1,37; IC 95%: 1,06-1,76, $p = 0,01$)³³⁻³⁹. Varios artículos científicos revelan la relación estrecha entre el volumen plaquetario medio y los factores de riesgo cardiovascular (alteración de la glucosa en ayunas, diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, síndrome metabólico, grasa corporal y también con la reducción rápida de peso).¹⁷⁻²⁰

El estudio realizado por Bath y colaboradores en el año 2004, demostró la asociación del volumen plaquetario medio con el riesgo de sufrir enfermedad vascular cerebral; la observación fue independiente de otros determinantes atribuyéndose una asociación con el evento vascular cerebral isquémico antes que con un proceso hemorrágico. Esta asociación se vincula con la reactividad de las plaquetas en el evento vascular cerebral isquémico. El volumen plaquetario elevado se lo relaciona con pobres desenlaces en eventos vasculares cerebrales isquémicos, independientemente a otros parámetros; la cuenta plaquetaria se encuentra significativamente disminuida en pacientes con evento vascular cerebral isquémico con pobre pronóstico.²⁰⁻²²

En casos de sepsis, destaca el estudio de Klinikum St. Georg (Leipzig, Alemania); en lo medular, se analizaron 191 expedientes de pacientes con una edad media 72 años, diagnosticados de sepsis. Se evaluó prospectivamente el VMP al momento de la admisión, del diagnóstico de sepsis y durante el curso de la enfermedad; establecieron que es un marcador predictivo. Los datos fueron comparados con un grupo control conformado por 56 pacientes de una edad mediana de 74 años que cursaban con sangrado agudo gastrointestinal superior (GS) e inferior. Simultáneamente se recolectaron datos sobre otros

biomarcadores estándar de laboratorio y parámetros clínicos. Los resultados mostraron que el VMP medido al momento de la admisión y al inicio de los síntomas se asoció con la mortalidad y el desenlace; de 183 pacientes con sepsis, el 21,5% ($n=44$) que falleció tenían un VMP superior a los supervivientes (9,6 vs 9,19 fentolitros fl respectivamente). Al momento de volverse positivos los hemocultivos los valores de VMP se incrementaron (11,2 vs 9,7 fl). Los parámetros clínicos y de laboratorio (temperatura, conteo de leucocitos, lactato, procalcitonina y proteína C reactiva PCR) no fueron del todo predictivos en el resultado final. Se concluyó que el mejor predictor de muerte o supervivencia es el valor discriminatorio de VMP con un valor de 8,7 fl.^{20,21}

Conclusión

En Ecuador, Vélez y colaboradores determinaron que un volumen medio plaquetario igual o mayor a 10 fl, se correlacionó con el incremento en la mortalidad; el estudio fue realizado en pacientes críticos con sepsis de cualquier etiología. Fue llamativo además la correlación positiva entre conteo leucocitario y volumen medio plaquetario reportado en este mismo estudio⁴⁵. Tomando en cuenta lo citado, los resultados del presente estudio permiten concluir que el volumen medio plaquetario es un buen predictor de la mortalidad en pacientes sépticos, con un punto de corte de 8,5 fl. Por la alta prevalencia de sepsis a nivel mundial, es conveniente realizar estudios multicéntricos con un mayor número de pacientes.

Contribución de los autores

El protocolo de investigación y el diseño de la misma, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, el análisis crítico, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados por todos los autores quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso. El autor correspondiente representa al colectivo de autores.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

Consentimiento para publicación

La identidad de los individuos participantes en el estudio es anónima y confidencial, por lo que no se obtuvo un consentimiento específico para su publicación.

Aprobación ética y consentimiento

El protocolo y el consentimiento fueron aprobados oportunamente.

Financiamiento

Los recursos fueron provistos por los autores.

Conflicto de interés

Los autores NO reportan conflicto de interés alguno.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas que colaboraron en el proceso de la investigación.

Referencias

1. Akinsegun A, Akinola Olusola D, Sarah JO, Olajumoke O, Adewumi A, Majeed O, et al. Mean platelet volume and platelet counts in type 2 diabetes: mellitus on treatment and non-diabetic mellitus controls in Lagos, Nigeria. *The Pan African Medical Journal*. 2014; 18:42.
2. Akpınar I, Sayın MR, Gursöy YC, Aktop Z, Karabag T, Kucuk E, et al. Plateletcrit and red cell distribution width are independent predictors of the slow coronary flow phenomenon. *Journal of Cardiology*. 2014; 63(2):112-8.
3. Celik T, Yuksel UC, Bagan B, Iyisoy A, Celik M, Demirkol S, et al. Increased platelet activation in patients with slow coronary flow. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2010; 29(3):310-5.
4. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: insight from a large epidemiologic study. *Thrombosis Research*. 2011; 128(4):358-60.
5. Kunicki TJ, Williams SA, Nugent DJ. Genetic variants that affect platelet function. *Current Opinion in Hematology*. 2012; 19(5):371-9.
6. Latger-Cannard V, Hoarau M, Salignac S, Baumgart D, Nurden P, Lecompte T. Mean platelet volume: comparison of three analyzers towards standardization of platelet morphological phenotype. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2012; 34(3):300-10.
7. Ozkan B, Arik OZ, Gozukara MY, Sahin DY, Topal S, Uysal OK, et al. Mean platelet volume is related with ischemic stroke in patients with sinus rhythm. *Blood coagulation & fibrinolysis*. *International Journal in Haemostasis and Thrombosis*. 2014.
8. Sachdev R, Tiwari AK, Goel S, Raina V, Sethi M. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2014; 57(2):231-5.
9. Varol E. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects. *Thrombosis Research*. 2011; 128(5):496.
10. Vincent DJ, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Definiciones de sepsis. *Lancet*. 2013; 381:774-75.
11. Chen W, Janz DR, Bastarache JA, May AK, O'Neal HR, Jr., Bernard GR, et al. Prehospital aspirin use is associated with reduced risk of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients: A propensity-adjusted analysis. *Critical Care Medicine*; 2014.
12. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, Claushuis TA, Albersen BJ, Roelofs JJ, van der Poll T. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia-derived sepsis in mice. *Blood*. 2014; 124(25):3781-90.
13. Del Carpio-Orantes L, García-Ortiz JJ. Disseminated intravascular coagulation. Case series and literature review. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2014; 52(6):680-3.
14. Ding N, Chen G, Hoffman R, Loughran PA, Sodhi CP, Hackam DJ, et al. Toll-like receptor 4 regulates platelet function and contributes to coagulation abnormality and organ injury in hemorrhagic shock and resuscitation. *Circulation Cardiovascular Genetics* 2014; 7(5):615-24.
15. Luo L, Zhang S, Wang Y, Rahman M, Syk I, Zhang E, et al. Proinflammatory role of neutrophil extracellular traps in abdominal sepsis. *American journal of physiology Lung Cellular and Molecular Physiology* 2014; 307(7):586-96.
16. Nadir Y. Heparanase and coagulation-new insights. *Rambam Maimonides Medical Journal* 2014; 5(4):31.
17. Sillesen M. Coagulation changes following traumatic brain injury and shock. *Danish Medical Journal* 2014; 61(12):4974.
18. Smith JR, Smith KF, Brainard BM. Platelet parameters from an automated hematology analyzer in dogs with inflammatory clinical diseases. *Veterinary Journal* 2014; 201(3):406-11.
19. Tsao CM, Ho ST, Wu CC. Coagulation abnormalities in sepsis. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2014;
20. Yeung J, Tourdot BE, Fernandez-Perez P, Vesci J, Ren J, Smyrniotis CJ, et al. Platelet 12-LOX is essential for Fc gamma RIIa-mediated platelet activation. *Blood* 2014; 124(14):2271-9.
21. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R, et al. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clinical Oral Implants Research* 2004; 15(2):187-93.
22. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clinical Oral Implants Research* 2003; 14(2):213-8.