



Carrera de especialización en Clínica Médica

Universidad Nacional de Rosario

Valor del Volumen Plaquetario Medio
(VPM), Ratio Plaquetario Medio (RPM) y
su variabilidad como predictores de shock
séptico en pacientes con bacteriemia

Autor: Perlo, Mauricio

Tutores: Lagrutta, Mariana; Parodi, Roberto

Hospital Provincial del Centenario

Año 2022

ÍNDICE

ÍNDICE.....	02
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	02
INTRODUCCIÓN.....	03
OBJETIVOS.....	05
MATERIAL Y MÉTODOS.....	06
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
ANEXOS.....	32

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACV: ataque cerebrovascular	MTS: metástasis
AIT: ataque isquémico transitorio	OR: odds ratio
CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media	PCR: proteína C reactiva cuantitativa
DM: diabetes mellitus	PLAQ: recuento plaquetario
ΔRPM: variabilidad del ratio plaquetario medio	qSOFA: quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)
ΔVPM: variabilidad del volumen plaquetario medio	RPM: ratio plaquetario medio
E: especificidad	RDW CV: coeficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria
EAP: enfermedad arterial periférica	RDW SD: desviación estándar de la amplitud de distribución eritrocitaria
EDTA: ácido etilendiaminotetraacético	RIC: rangos intercuartilo
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica	S: sensibilidad
fL: femtolitros	SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida
GB: recuento leucocitario	TBQ: tabaquismo
Hb: hemoglobina	TM: tumor o neoplasia sólida
HCM: hemoglobina corpuscular media	UGD: úlcera gastroduodenal
HTA: hipertensión arterial	VCM: volumen Corpuscular Medio
Hto: hematocrito	VES: velocidad de eritrosedimentación
IAM: infarto de miocardio	VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
IC95%: intervalo de confianza del 95%	VPM: volumen plaquetario medio
ICC: insuficiencia cardiaca	VPN: valor predictivo negativo
IRC: insuficiencia renal crónica	VPP: valor predictivo positivo
LOD: lesión de órganos diana	

INTRODUCCIÓN

Dentro de los motivos de internación en hospitales polivalentes, el grupo de causas infecciosas es uno de los más prevalentes, mostrando un comportamiento clínico muy heterogéneo en cuanto a sus manifestaciones clínicas y evolución. Las bacteriemias en particular son infecciones sistémicas que presentan alto riesgo de evolución a sepsis y shock séptico, lo que implica tanto un peor pronóstico para el paciente como altos costos de atención. ⁽¹⁻⁵⁾ Las acciones que demostraron disminuir la mortalidad en pacientes sépticos son un diagnóstico temprano, el rápido inicio de la antibioticoterapia (“*the golden hour*”) y el soporte vital correspondiente a cada caso. Se ha estudiado la utilidad de diversas herramientas para predecir su severidad, como las escalas *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)*, *Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)* y *quick SOFA (qSOFA)*, y marcadores bioquímicos tales como el dosaje de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina o interleucina-6. ^(6, 7)

En la búsqueda de incorporar en la práctica diaria biomarcadores más accesibles, tanto por disponibilidad operativa como por costo económico, surge un biomarcador anatómico informado en los hemogramas de rutina de todos los pacientes, el volumen plaquetario medio (VPM), que consiste en la medición geométrica del tamaño de las plaquetas. La vida media plaquetaria es aproximadamente de diez días y las características morfológicas y funcionales de las mismas están genéticamente determinadas en el momento de la fragmentación de su célula madre, el megacariocito medular, y reguladas por las concentraciones de citocinas como trombopoyetina e interleucina-6. ⁽⁸⁾ Se considera al VPM como un indicador de la activación plaquetaria, ya que su elevación se asocia con incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis de tromboxano, liberación de β -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas. ^(9, 10)

Diversos estudios demuestran su utilidad pronóstica en estados inflamatorios, trombóticos y metabólicos, como por ejemplo infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebro-vascular isquémica. Esta herramienta cuenta con ciertas limitaciones, como ser el no contar con un valor de corte internacional de referencia, dado que los mismos varían en diversas poblaciones de acuerdo con la técnica utilizada para medirlo y el tiempo de realización de la prueba. Más allá de esto, se estableció que valores superiores a 9.5 femtolitros (fL) se asocian con enfermedades que tienen como sustrato la inflamación, disfunción endotelial y un estado protrombótico. ⁽¹¹⁾ Por otro lado, un estudio prospectivo realizado en 202 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica informó que un VPM < 7.7 fL es una herramienta útil para descartar etiología infecciosa. ⁽¹²⁾

En lo que respecta a sepsis y shock séptico, hay varios trabajos ⁽¹²⁻¹⁹⁾ sobre el valor del VPM como predictor de peores desenlaces, con resultados alentadores. Uno de los inconvenientes de estos trabajos fue la poca cantidad de pacientes incorporados al análisis. En 2013 se llevó a cabo un estudio retrospectivo ⁽²⁰⁾ que incluyó 350 pacientes, con el objetivo de determinar el valor pronóstico de las modificaciones del VPM en pacientes con bacteriemia, y se observó que el grado de elevación del VPM en los no sobrevivientes fue menor que en los sobrevivientes comparando valores previos con los observados en el momento del diagnóstico de bacteriemia, pero esta relación se invirtió en los días transcurridos durante la infección. En 2015 se realizó un metaanálisis ⁽²¹⁾ que incluyó 3724 pacientes, que encontró útil el aumento del VPM al

día 3 de evolución en pacientes críticos, pero la heterogeneidad de los mismos no permitió obtener resultados categóricos.

En condiciones fisiológicas, dado que la masa plaquetaria total está estrechamente regulada, el VPM tiene una relación inversa con el número de éstas. ⁽¹¹⁾ Recientemente, se publicaron estudios que demuestran una correlación negativa entre el VPM y el recuento plaquetario (PLAQ) en pacientes críticos, por lo que se sugiere que el análisis combinado de estos parámetros podría ser clínicamente más significativo. ⁽²²⁻²⁵⁾ Para esto se cuenta con un parámetro fácilmente calculable, el ratio plaquetario medio (RPM), expresado en porcentaje: $[\text{VPM (fL)} / \text{PLAQ (x10}^9\text{/L)} \times 100]$. En muchos escenarios clínicos, como por ejemplo neumonía posterior a ataque cerebrovascular (ACV), neumonía por COVID-19, sepsis o estudios de mortalidad en pacientes críticos, el incremento del RPM se asoció claramente con peores pronósticos. ^(22, 26-28)

En la revisión de la literatura científica respecto a esta temática, no hemos encontrado publicaciones locales al respecto.

Si bien los trabajos realizados hasta el momento están apuntados a evaluar el rol del VPM y del RPM como predictores de mortalidad en sepsis o pacientes críticos, este trabajo se propone describir el comportamiento de dichos parámetros en pacientes internados con bacteriemia confirmada por hemocultivos, y analizar la utilidad de los mismos para predecir la progresión a shock séptico.

OBJETIVOS

Objetivos primarios:

- Analizar los valores absolutos y la variabilidad del VPM y del RPM para evaluar el valor pronóstico de progresión a shock séptico de pacientes internados con bacteriemia.

Objetivos secundarios:

- Describir las características de los pacientes analizados y su evolución.
- Evaluar la utilidad de PLAQ, recuento leucocitario (GB) y los valores de velocidad de eritrosedimentación (VES) y PCR como predictores de shock séptico en pacientes con bacteriemia.
- Evaluar la utilidad de parámetros clínicos como predictores de shock séptico en pacientes con bacteriemia: sexo, edad, clasificación de la bacteriemia (intrahospitalaria vs adquirida en la comunidad), tinción de Gram del aislamiento microbiológico, score de Charlson y sus variables, hipertensión arterial (HTA), tabaquismo (TBQ) y qSOFA.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio analítico-descriptivo, longitudinal, observacional, retrospectivo y unicéntrico, se realizó una búsqueda sistematizada por orden alfabético de apellidos, de todos los resultados de hemocultivos positivos dentro del periodo comprendido por el estudio, en la base de datos informatizada del Servicio de Microbiología de nuestra institución. La incorporación de los pacientes al estudio fue de manera consecutiva, y se basó en la revisión retrospectiva de las historias clínicas, corroborando la representatividad clínica del aislamiento microbiológico.

Criterios de inclusión:

- Mayores de 16 años, de ambos sexos, internados en nuestra institución, que presentaron bacteriemia confirmada por hemocultivos en el periodo comprendido entre el 15/07/2020 y el 11/01/2021. Se incluyeron tanto los pacientes con bacteriemias intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad, de cualquier foco infeccioso.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que al momento de su ingreso o el día del aislamiento microbiológico ya presentaban shock séptico.
- Enfermedades oncohematológicas en actividad en los últimos 5 años.
- Requerimiento de transfusiones de plaquetas desde la admisión hospitalaria hasta el momento de la recolección de los datos.
- Derivación desde otra institución con bacteriemia confirmada, o hacia otra institución antes de la resolución del cuadro infeccioso.
- Cuando no se pudo determinar con los datos de la historia clínica si se trató de un shock de etiología séptica o de otra causa.
- Datos incompletos en las historias clínicas.

Puntos finales:

- Shock séptico en la evolución durante la internación de pacientes con bacteriemia.

Recolección de datos:

Los datos recabados de cada paciente fueron: datos filiatorios (apellido y nombre, DNI, sexo, edad), comorbilidades (score de Charlson, HTA y TBQ), fecha de toma de hemocultivos positivos, tinción de Gram, clasificación en bacteriemia intrahospitalaria vs adquirida en la comunidad, foco infeccioso, progresión a shock séptico (requerimiento de vasopresores y ácido láctico > 2 mmol/L) y días desde la toma de hemocultivos positivos, y muerte durante la internación. Además, se registraron datos clínicos y analíticos durante cuatro periodos definidos:

- Periodo 0: 30 a 3 días previos a la toma de hemocultivos positivos (en los casos en los que el dato estaba disponible).
- Periodo 1: dentro de las 24 hs de la toma de hemocultivos positivos.

- Periodo 2: entre las 48-72 hs desde la toma de hemocultivos positivos.
- Periodo 3: a los 5-8 días desde a la toma de hemocultivos positivos.

Los datos registrados en los cuatro periodos fueron los siguientes: variables de qSOFA (frecuencia respiratoria, escala de coma de Glasgow, tensión arterial sistólica), hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de HCM (CHCM), desviación estándar de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW SD), coeficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW CV), GB, PLAQ, VPM, VES y PCR.

Se realizó seguimiento de los pacientes durante toda la internación en Sala General y Unidades de Cuidados Críticos hasta el alta del paciente, su derivación o fallecimiento.

En nuestra institución, las muestras de sangre para hemocultivo son inoculadas en frascos BACT/ALERT® FA Plus (bioMérieux), y la positividad es detectada usando el sistema automatizado BACT/ALERT® 3D, con la posterior tinción de Gram por parte del Servicio de Microbiología de nuestra institución.

En cuanto al análisis bioquímico sanguíneo, se analizan muestras de 2 mL de sangre en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante, con técnica de impedancia, en analizador hematológico XN-550 y XN-1000 (Compañía Sysmex, Kobe, Japón).

Definiciones:

Valores de referencia de las determinaciones analíticas utilizadas, informadas por nuestro laboratorio (en ambos sexos):

Hb: 11.0 – 16.0 g/dL	RDW CV: 11.9 – 12.9 %
Hto: 35 – 50 %	PLAQ: 150000 – 400000 /mm ³
VCM: 79.4 – 94.8 fL	VPM: 9.4 – 12.3 fL
HCM: 25.7 – 32.2 pg	GB: 4000 – 9000 /mm ³
CHCM: 32.3 – 36.5 g/dL	VES: 1 – 15 mm/1º hora
RDW SD: 39.9 – 46.3 fL	PCR: 0.6 – 5.0 mg/L

Bacteriemia: infección bacteriana del torrente sanguíneo.

Bacteriemia adquirida en la comunidad: bacteriemia detectada dentro de las 48 hs de la admisión hospitalaria en un paciente no institucionalizado, sin historial de hospitalización dentro de los últimos 30 días y que no haya sido sometido a procedimientos invasivos justo antes o en el momento del ingreso hospitalario. ^(29, 30)

Bacteriemia intrahospitalaria: se define por oposición al enunciado previo.

Las bacteriemias de pacientes vinculados a hemodiálisis fueron incluidas en esta categoría dada su estrecha vinculación a los efectores de salud.

En relación a pacientes institucionalizados, fueron clasificados como bacteriemias intrahospitalarias sólo cuando se registró en la historia clínica la aplicación

de procedimientos invasivos como por ejemplo hidratación o nutrición parenteral. De lo contrario, fueron asumidas como adquiridas en la comunidad.

Bacteriemia primaria: bacteriemia en la cual no se logra identificar un foco infeccioso de origen. ^(2, 30)

Foco infeccioso (en bacteriemias secundarias): según conste en la historia clínica por la evaluación del médico tratante, datos de evaluación clínica, estudios complementarios y cultivos de otras localizaciones.

Shock séptico: subgrupo de sepsis en el cual se generan profundas disregulaciones circulatorias, metabólicas y celulares, que se identifica clínicamente por requerir vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg, y tener un lactato sérico > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. ⁽⁷⁾

Quick SOFA (qSOFA): score simple y rápido, que no requiere determinaciones de laboratorio, para uso prehospitalario y hospitalario en unidades no críticas. Toma en cuenta la alteración del estado mental (escala de coma de Glasgow $< 15/15$), presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria ≥ 22 por minuto. Permite identificar pacientes con sospecha de infección en los que son probables peores desenlaces, para profundizar la búsqueda de disfunción orgánica, iniciar o escalar en la terapéutica cuando sea apropiado y considerar el pase a unidad crítica para incrementar la frecuencia de monitoreo. ⁽⁷⁾

Score de Charlson: score que relaciona el grado de comorbilidad del paciente con la mortalidad. El mismo otorga diferentes puntajes a las 19 variables analizadas:

- 1 punto:
 - Infarto de miocardio (IAM)
 - Insuficiencia cardiaca (ICC)
 - Enfermedad arterial periférica (EAP)
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Demencia
 - Enfermedad respiratoria crónica
 - Enfermedad del tejido conectivo
 - Úlcera gastroduodenal (UGD)
 - Hepatopatía crónica leve
 - Diabetes mellitus (DM) sin complicaciones
- 2 puntos:
 - Hemiplejía
 - Insuficiencia renal crónica (IRC) moderada/severa
 - DM con lesión de órganos diana (LOD)
 - Tumor o neoplasia sólida (TM) sin metástasis (MTS)
 - Leucemia
 - Linfoma
- 3 puntos:
 - Hepatopatía crónica moderada/severa
- 6 puntos:
 - TM con MTS

- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Las definiciones de las mismas se encuentran en el Anexo. El valor se obtiene por la sumatoria de todas las variables presentes en cada paciente. ⁽³¹⁾

La predicción de mortalidad en seguimientos a 3 años es la siguiente:

Score de Charlson	0	1-2	3-4	≥5
Porcentaje de mortalidad/año	12%	26%	52%	85%

Este score tiene la limitación de que, en la actualidad, la mortalidad en SIDA no es la misma que en el momento de su publicación, en 1987. ⁽³²⁾

Análisis estadístico:

El análisis de datos se realizó con el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 25. Los gráficos y tablas fueron realizados con este programa y con Microsoft® Office® LTSC Profesional Plus 2021.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de distribución normal se expresaron como medias \pm desvío estándar, y se compararon a través de la prueba T de Student. Las de distribución no normal se expresaron como mediana y rangos intercuartilo (RIC) en sus percentilos 25 y 75, y se compararon a través de Tests No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney).

Las variables cualitativas o categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes o proporciones, y se compararon a través del Test de Chi Cuadrado, o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resultó aplicable.

El riesgo se estimó utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC95%).

La determinación de la sensibilidad y especificidad se realizó mediante el análisis de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

A fin de controlar variables de confusión o interacción se realizó Regresión Logística Binaria Multivariante.

El valor de significación estadística fue establecido para un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas:

Este trabajo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Provincial del Centenario (Rosario, Santa Fe, Argentina). Dictamen N° 1023.

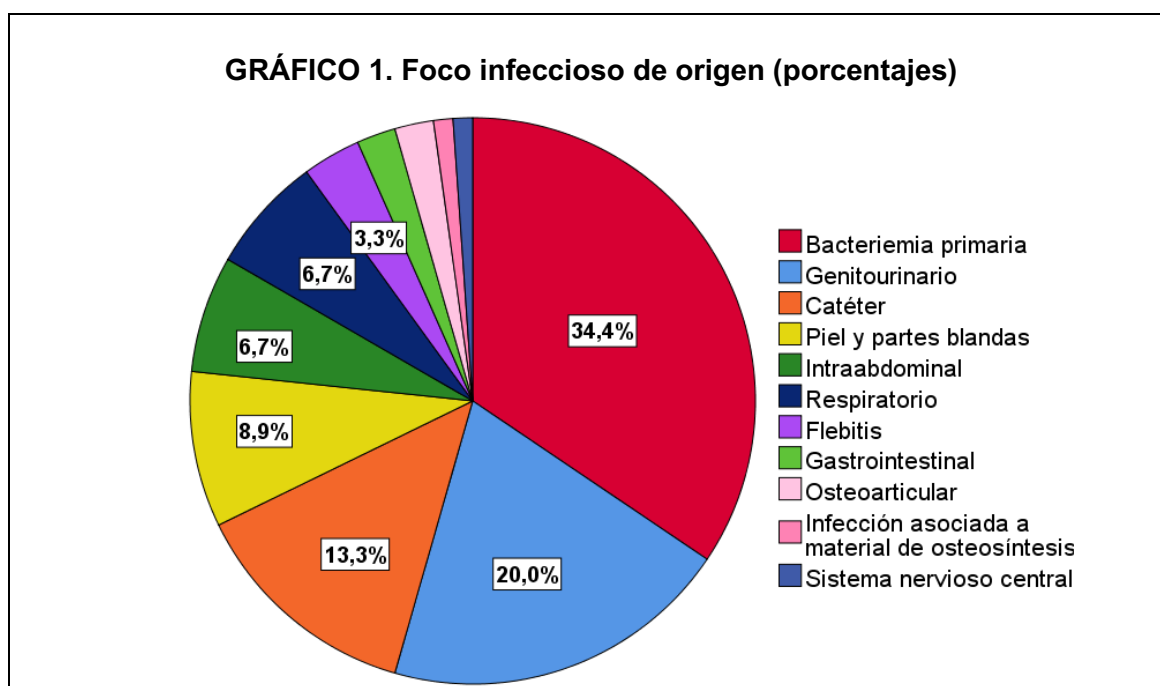
Por tratarse de un trabajo observacional y retrospectivo, no se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

RESULTADOS

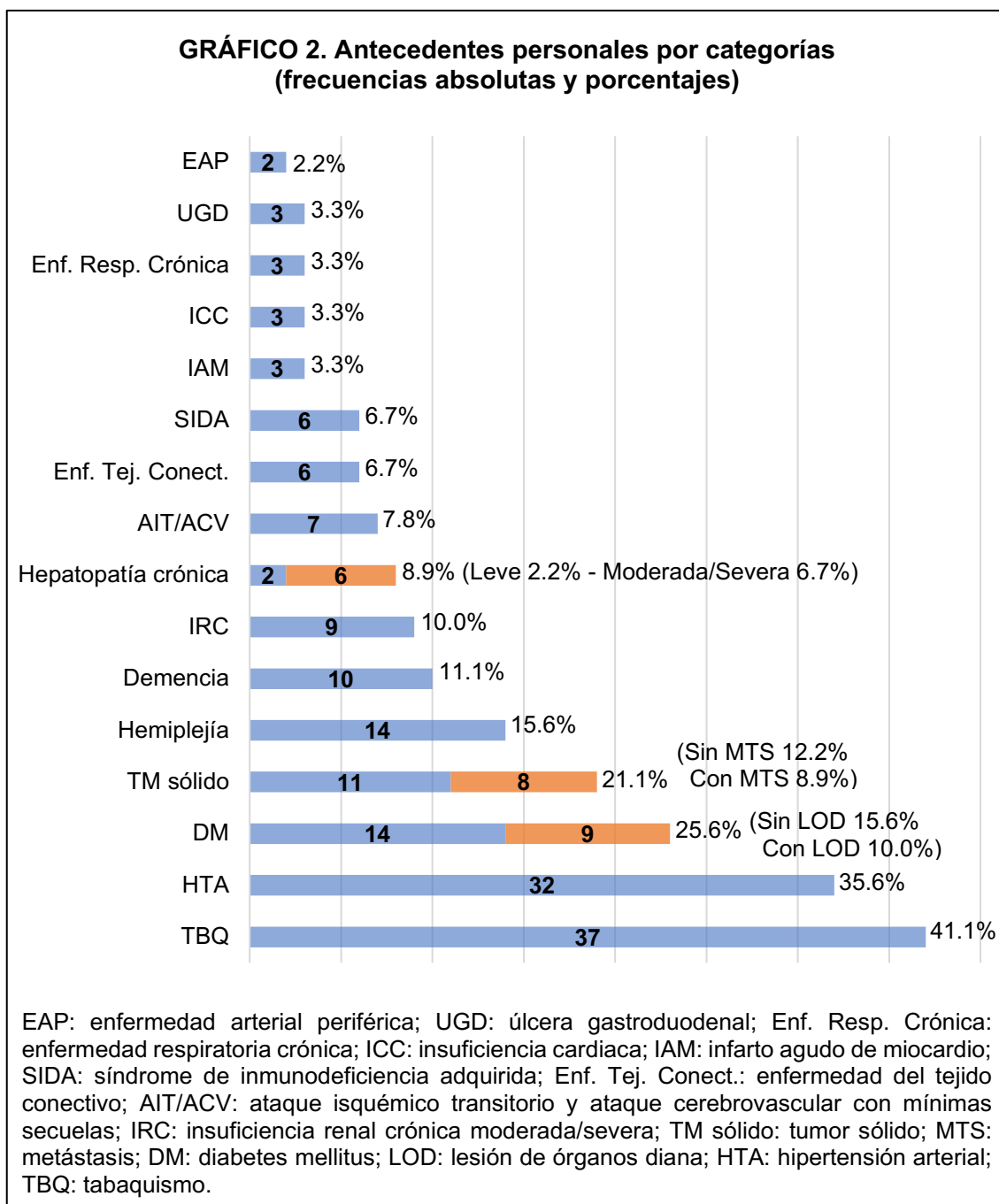
En el periodo comprendido entre el 15 de julio de 2020 y el 11 de enero de 2021 se identificaron 181 hemocultivos positivos. Luego de realizar una revisión retrospectiva de las historias clínicas, 144 aislamientos fueron interpretados como casos de bacteriemia, de los cuales 90 se incluyeron al trabajo. Se excluyeron 28 casos por presentar shock séptico el día del aislamiento microbiológico, 15 casos por presentar enfermedad oncohematológica en actividad, 8 casos por imposibilidad de seguimiento (por derivación del paciente o alta voluntaria), 1 caso por no poder determinar con los datos de la historia clínica si se trató de un shock de etiología séptica o de otra causa, 1 caso por haber recibido transfusión de plaquetas en el periodo de análisis y 1 caso por historia clínica incompleta.

De los 90 casos incluidos, 45.6% (n=41) corresponde a pacientes femeninos y 54.4% (n=49) a pacientes masculinos. La edad presenta una mediana de 51.5 (38.8 - 60.3) años. El 35.6% (n=32) de los casos corresponde a bacteriemias adquiridas en la comunidad, y el 64.4% (n=58) a bacteriemias intrahospitalarias. En relación al aislamiento microbiológico, 53.3% (n=48) de las bacteriemias fueron causadas por bacterias Grampositivas, y 46.7% (n=42) por bacterias Gramnegativas. Dentro de las bacteriemias adquiridas en la comunidad, 46.9% (15/32) correspondieron a Grampositivos y 53.1% (17/32) a Gramnegativos. En las bacteriemias intrahospitalarias, 56.9% (33/58) se debieron a Grampositivos y 43.1% (25/58) a Gramnegativos.

Respecto al foco infeccioso de origen (GRÁFICO 1), 34.4% (n=31) correspondieron a bacteriemias primarias, 20.0% (n=18) a foco genitourinario, 13.3% (n=12) a infecciones relacionadas con catéteres venosos centrales o de hemodiálisis, 8.9% (n=8) a infecciones de piel y partes blandas, 6.7% (n=6) a infecciones intraabdominales (colecistitis, colangitis, absceso hepático), 6.7% (n=6) a infecciones respiratorias, 3.3% (n=3) a flebitis, 2.2% (n=2) a foco gastrointestinal, 2.2% (n=2) a foco osteoarticular (osteomielitis, espondilodiscitis), 1.1% (n=1) a infección asociada a material de osteosíntesis y 1.1% (n=1) a infección del sistema nervioso central.



En relación a los antecedentes personales, en el *GRÁFICO 2* se detalla su distribución por categorías.



Cabe destacar que no se incluyó ningún caso con antecedente de leucemia o linfoma, recordando que la presencia de enfermedades oncohematológicas en actividad en los últimos 5 años constituye un criterio de exclusión.

En cuanto a la carga de enfermedad de los pacientes según Score de Charlson, se observó lo siguiente (*TABLA 1*):

TABLA 1. Score de Charlson (frecuencias absolutas y porcentajes)		
Score de Charlson	Frecuencia absoluta	Porcentaje
0	22	24.4%
1 - 2	31	34.5%
3 - 4	19	21.2%
≥ 5	18	19.9%

Respecto a la valoración clínica en el momento del diagnóstico de la bacteriemia, el valor de qSOFA fue de 0 para el 42.2% (n=38), 1 para el 34.4% (n=31), 2 para el 20.0% (n=18) y 3 para el 3.3% (n=3).

En la *TABLA 2* pueden observarse la mediana y los rangos intercuartilo (RIC) de los valores de laboratorio en el momento del diagnóstico de bacteriemia (periodo 1).

	TABLA 2. Valores de laboratorio dentro de las primeras 24 hs del diagnóstico de bacteriemia (mediana y rangos intercuartilo)		
	Mediana	Rangos intercuartilo	
		25	75
Hemoglobina (g/dL)	10.4	9.0	12.3
Hematocrito (%)	32.0	27.5	37.0
VCM (fL)	87.9	84.1	91.6
HCM (pg)	29.3	28.4	30.5
CHCM (g/dL)	33.5	32.6	34.4
RDW SD (fL)	46.2	42.3	50.4
RDW CV (%)	14.3	13.4	16.1
Recuento leucocitario (/mm³)	13890	8660	18660
Recuento plaquetario (/mm³)	221000	160500	326500
Volumen plaquetario medio (fL)	10.4	9.6	11.6
Ratio plaquetario medio (%)	4.57	3.14	6.55
Velocidad de eritrosedimentación (mm/1° h)	55	36	90
Proteína C reactiva (mg/L)	98.30	67.92	171.40

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; RDW SD: desviación estándar de la amplitud de distribución eritrocitaria; RDW CV: coeficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria

La frecuencia de shock séptico fue del 24.4% (n=22), siendo la distribución por sexo de 59.1% (13/22) para masculino y 40.9% (9/22) para femenino. El aislamiento microbiológico fue Grampositivos en 54.5% (12/22) y Gramnegativos en 45.5% (10/22) de los casos.

La mediana de tiempo desde el momento del diagnóstico de bacteriemia hasta el shock fue de 2.0 (1.0 - 6.3) días, y su distribución se expresa en la *TABLA 3*.

TABLA 3. Tiempo transcurrido (en días) desde el diagnóstico de bacteriemia hasta la identificación de shock séptico (frecuencias absolutas y porcentajes)

Días	Frecuencia	Porcentaje
1	9	40.9
2	4	18.2
3	3	13.6
5	1	4.5
10	1	4.5
11	1	4.5
12	1	4.5
14	1	4.5
18	1	4.5
Total	22	100.0

Del total de casos incluidos en el estudio, se observó una mortalidad intrahospitalaria del 23.3% (n=21). De este grupo, el 57.1% (12/21) presentó shock séptico durante su evolución.

Parámetros clínicos:

En la *TABLA 4* puede observarse el valor de significación estadística de todos los parámetros clínicos analizados respecto a la presencia de shock séptico.

Clasificación de la bacteriemia. Al observar las bacteriemias intrahospitalarias, vemos que presenta shock séptico un 32.8% (19/58) versus 9.4% (3/32) de los pacientes con bacteriemias adquiridas en la comunidad ($p = 0.013$). El OR de shock séptico para la clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria es de 4.71 (IC95% 1.27-17.44).

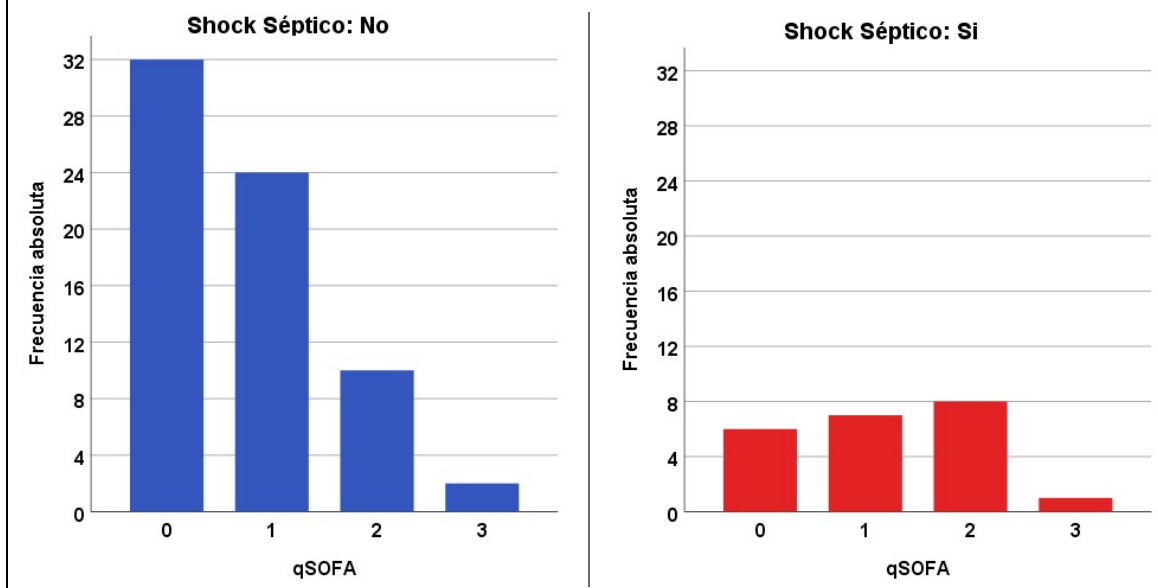
qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia. Al comparar el grupo de pacientes que evolucionaron a shock séptico con el grupo de pacientes que no presentó el evento, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia, con un valor de $p = 0.034$. En el *GRÁFICO 3* puede observarse la distribución de estos valores en ambos grupos.

DM con LOD. En el grupo de pacientes que presentaban este antecedente, la frecuencia de shock séptico fue del 55.6% (5/9) versus 21.0% (17/81) en el grupo que no lo presentaba ($p = 0.036$). El OR de shock séptico para los pacientes con antecedente de diabetes mellitus con lesión de órganos diana es de 4.71 (IC95% 1.14-19.46).

TABLA 4. Significación estadística de parámetros clínicos respecto a la presencia de shock séptico

Edad	p = 0.985
Sexo	p = 0.615
Clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria	p = 0.013
Aislamiento en hemocultivos (tinción de Gram)	p = 0.896
qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia	p = 0.034
ANTECEDENTES PERSONALES	
Score de Charlson	p = 0.380
Infarto agudo de miocardio	p = 1.000
Insuficiencia cardíaca	p = 1.000
Enfermedad arterial periférica	p = 0.431
Ataque cerebrovascular sin secuelas	p = 0.355
Demencia	p = 1.000
Hemiplejía	p = 0.739
Enfermedad respiratoria crónica	p = 0.147
Enfermedad del tejido conectivo	p = 1.000
Úlcera gastroduodenal	p = 1.000
Hepatopatía crónica leve	p = 0.431
Hepatopatía crónica moderada/severa	p = 0.632
Diabetes mellitus sin complicaciones	p = 0.503
Diabetes mellitus con lesión de órganos diana	p = 0.036
Insuficiencia renal crónica moderada/severa	p = 1.000
Tumor sólido sin metástasis	p = 0.282
Tumor sólido con metástasis	p = 0.399
SIDA	p = 1.000
Hipertensión arterial	p = 0.264
Tabaquismo	p = 0.603
FOCO INFECCIOSO	
Bacteriemia primaria	p = 0.827
Genitourinario	p = 0.220
Catéter	p = 0.478
Piel y partes blandas	p = 0.096
Intraabdominal	p = 0.330
Respiratorio	p = 0.154
Flebitis	p = 1.000
Gastrointestinal	p = 1.000
Osteoarticular	p = 1.000
Infección asociada a material de osteosíntesis	p = 0.244
Sistema nervioso central	p = 1.000

GRÁFICO 3. Distribución de los valores de qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia (frecuencias absolutas) respecto a la presencia o no de shock séptico en su evolución



Recuento leucocitario (GB):

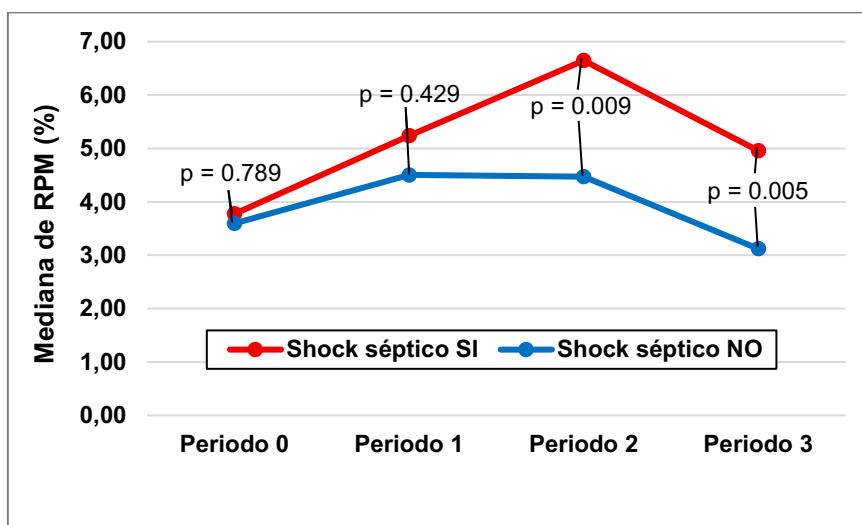
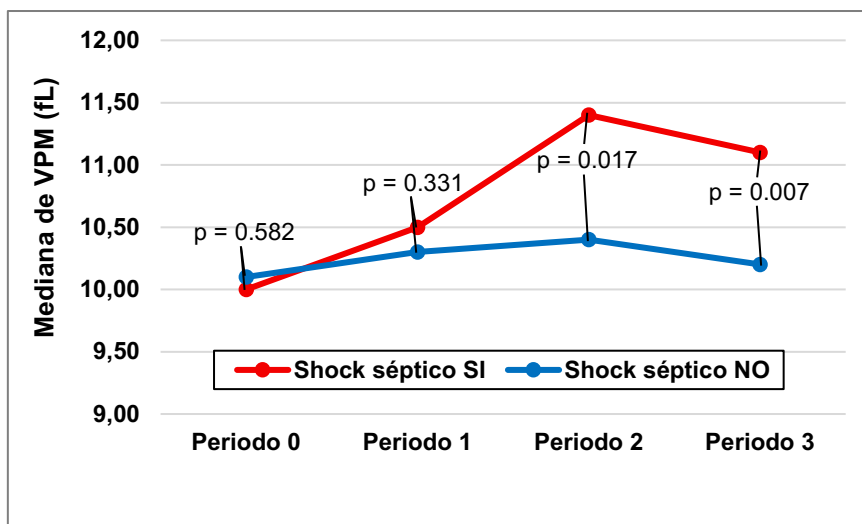
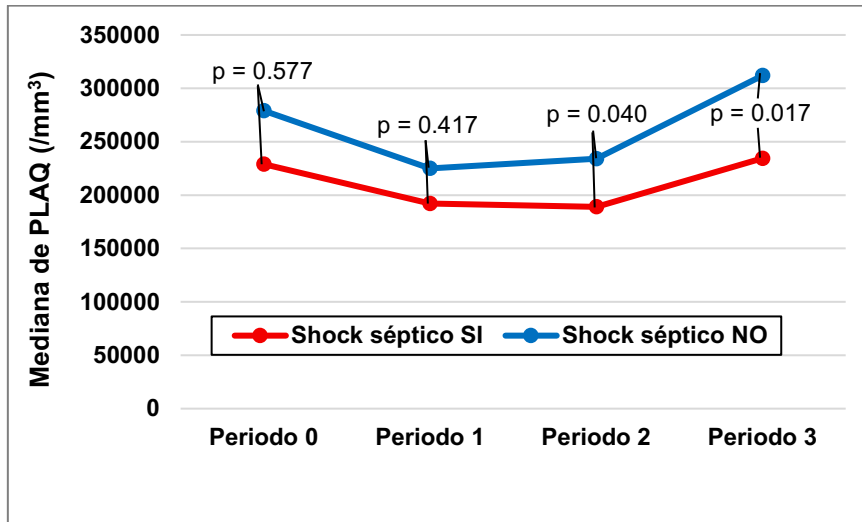
No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grupo que presentó shock séptico respecto del que no presentó el evento al comparar el valor de GB en los diferentes tiempos de análisis y su variabilidad. En la *TABLA 5* se muestra el valor de significación estadística para estas variables.

Periodo 0	p = 0.614
Periodo 1	p = 0.562
Periodo 2	p = 0.123
Periodo 3	p = 0.096
Δ periodos 1-0	p = 0.788
Δ periodos 2-0	p = 0.050
Δ periodos 2-1	p = 0.254
Δ periodos 3-0	p = 0.232
Δ periodos 3-1	p = 0.345
Δ periodos 3-2	p = 0.731

Recuento plaquetario (PLAQ):

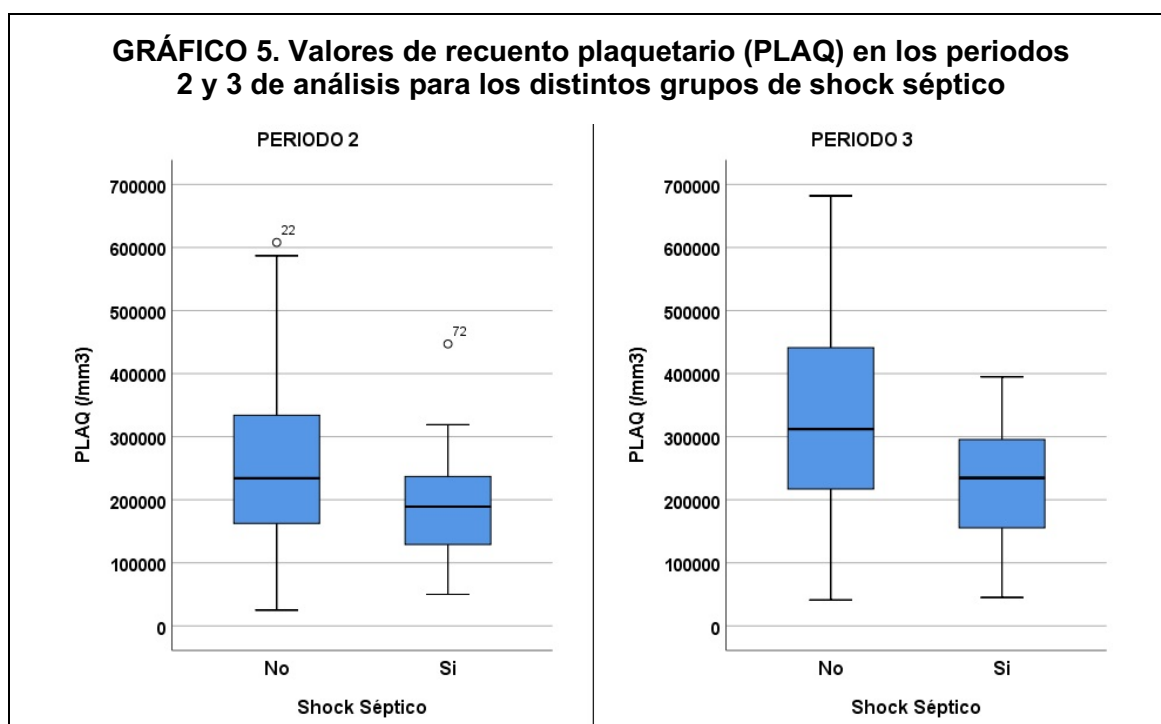
En el *GRÁFICO 4* se puede observar la mediana de los valores de PLAQ en todos los periodos de análisis y el valor de significación estadística de estas diferencias al comparar el grupo de pacientes que presentó shock séptico respecto del que no presentó.

GRÁFICO 4. Mediana de los valores de recuento plaquetario (PLAQ), volumen plaquetario medio (VPM) y ratio plaquetario medio (RPM) en todos los periodos de análisis y valor de significación estadística para las diferentes categorías de shock séptico en cada periodo



En el periodo 2 (a las 48-72 hs del diagnóstico de bacteriemia) la mediana de los valores de PLAQ en el grupo de pacientes que presentaron shock séptico fue de 189000/mm³ (126000 – 248000) versus 234000/mm³ (161750 – 335500) en el grupo de pacientes que no presentaron shock séptico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0.040).

Al analizar las mismas variables en el periodo 3 (a los 5-8 días del diagnóstico de bacteriemia) la mediana de los valores de PLAQ en el grupo de pacientes que presentaron shock séptico fue de 234000/mm³ (154250 – 297750) versus 312000/mm³ (216000 – 445000) en el grupo de pacientes que no presentaron el evento, siendo también esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0.017).

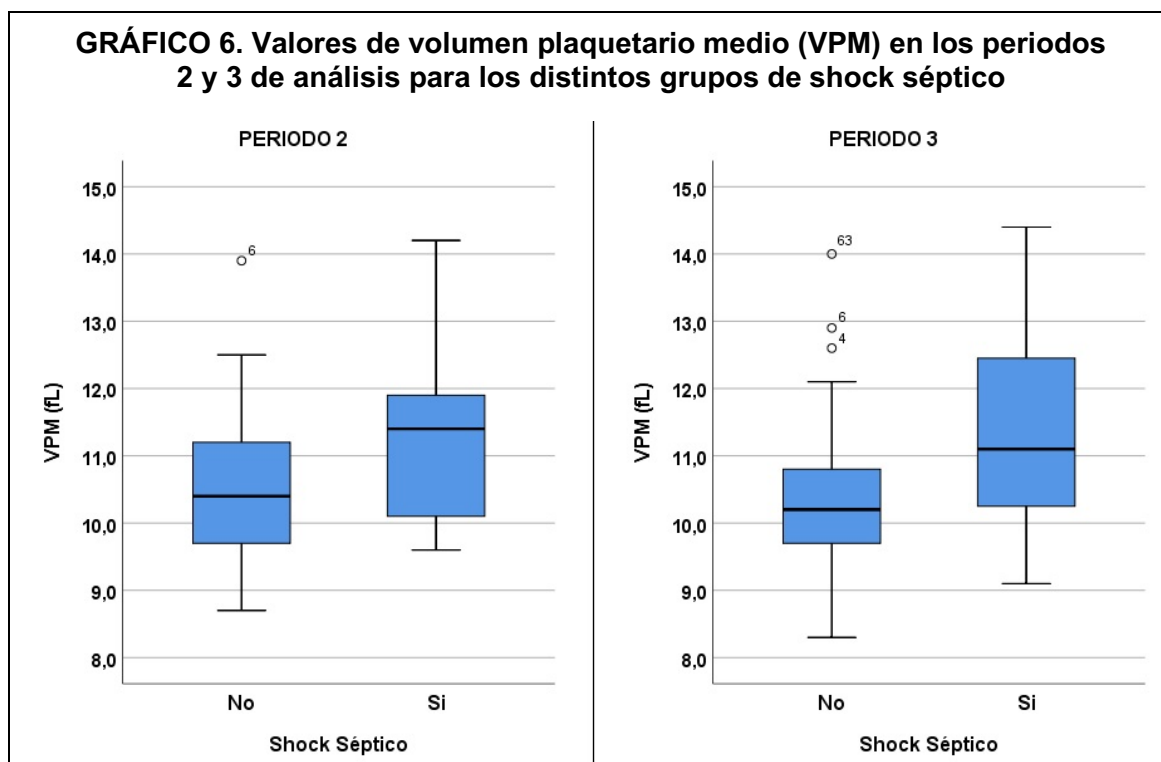


Volumen plaquetario medio (VPM):

En el *GRÁFICO 4* se puede observar la mediana de los valores de VPM en todos los periodos de análisis y el valor de significación estadística de estas diferencias al comparar el grupo de pacientes que presentó shock séptico respecto del que no presentó.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa (p = 0.017) en los valores de VPM a las 48-72 hs del diagnóstico de bacteriemia (periodo 2) entre los pacientes que presentaron shock séptico (mediana 11.40 fL, RIC 10.10-12.15) y los que no presentaron el evento (mediana 10.40 fL, RIC 9.70-11.23). Al comparar la diferencia de estos valores entre los grupos a los 5-8 días del diagnóstico de bacteriemia (periodo 3), la mediana fue de 11.10 fL (10.13 – 12.48) para el grupo de shock séptico, y de 10.20 fL (9.68 – 10.83) para el grupo que no presentó el evento, con una p = 0.007.

GRÁFICO 6. Valores de volumen plaquetario medio (VPM) en los periodos 2 y 3 de análisis para los distintos grupos de shock séptico



Variabilidad del volumen plaquetario medio (Δ VPM):

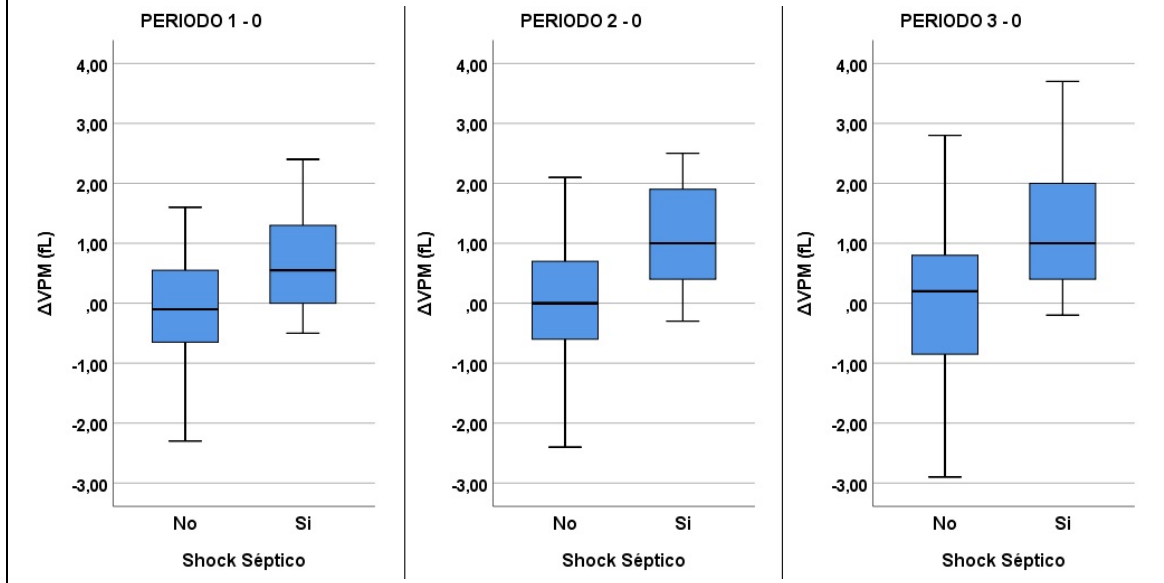
Se evaluó la variabilidad del VPM (Δ VPM) comparando sus valores en los diferentes momentos evolutivos evaluados con el período previo a la toma de hemocultivos (período 0). Este dato estuvo disponible en 61 pacientes.

Cuando se comparó el grupo de pacientes que presentó shock séptico con el que no lo presentó, se encontró diferencia estadísticamente significativa en el Δ VPM entre los valores previos a la bacteriemia y los valores dentro de las 24 hs de su diagnóstico (periodo 1-0), a las 48-72 hs (periodo 2-0), y a los 5-8 días (periodo 3-0). Las medianas, RIC y su valor de significación estadística se expresan en la TABLA 6.

TABLA 6. Mediana, rangos intercuartilo y significación estadística de los valores de variabilidad del volumen plaquetario medio (Δ VPM) para los distintos grupos de shock séptico en los periodos 1-0, 2-0 y 3-0

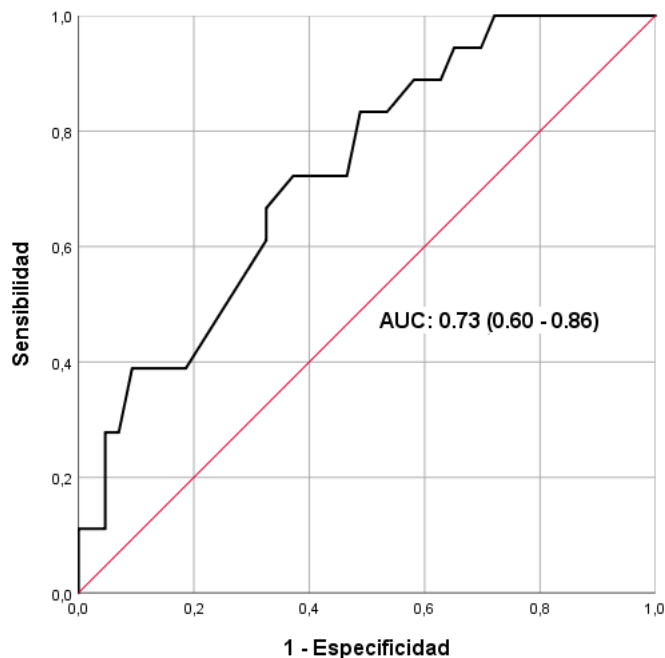
PERIODO	SHOCK SÉPTICO: SI			SHOCK SÉPTICO: NO			SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
	Mediana	RIC		Mediana	RIC		
		25	75		25	75	
1-0	0.55 fL	0.00	1.30	-0.10 fL	-0.70	0.60	p = 0.005
2-0	1.00 fL	0.33	1.95	0.00 fL	-0.70	0.75	p = 0.001
3-0	1.00 fL	0.30	2.20	0.20 fL	-0.90	0.90	p = 0.001

GRÁFICO 7. Valores de variabilidad del volumen plaquetario medio (Δ VPM) en los periodos 1-0, 2-0 y 3-0 para los distintos grupos de shock séptico



Al realizar un análisis de curva ROC para el Δ VPM del periodo 1-0 en relación a la presencia de shock séptico, se obtuvo un área bajo la curva de 0.73 (IC95% 0.60-0.86), con un valor de $p = 0.005$.

GRÁFICO 8. Curva ROC para variabilidad del volumen plaquetario medio (Δ VPM) del periodo 1-0 en relación a la presencia de shock séptico

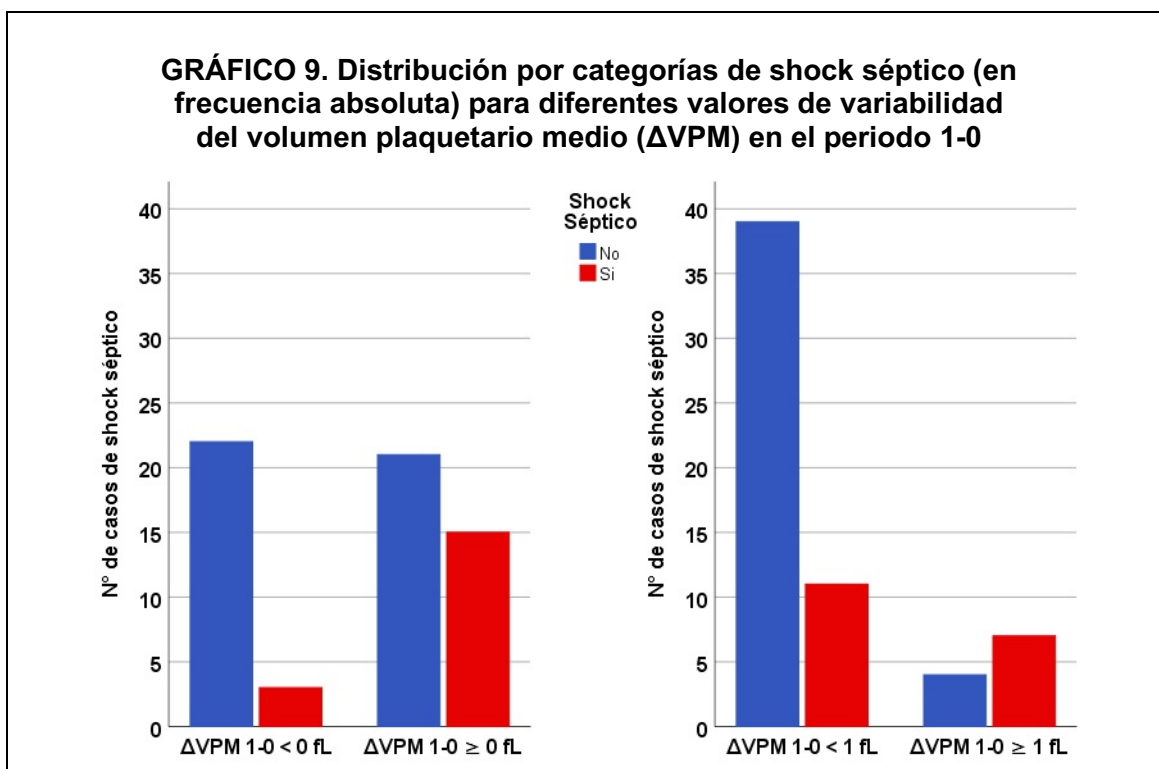


AUC: área bajo la curva

Tomando como punto de corte un valor de Δ VPM 1-0 ≥ 0 fL, observamos que presenta shock séptico un 41.7% (15/36) versus el 12.0% (3/25) de los pacientes con

ΔVPM 1-0 < 0 ($p = 0.012$). Esto arroja una sensibilidad (S) de 83.30%, especificidad (E) de 51.20%, valor predictivo positivo (VPP) de 63.06% y valor predictivo negativo (VPN) de 75.41% para predecir shock séptico en pacientes con bacteriemia. El OR de shock séptico para este punto de corte es de 5.24 (IC95% 1.32-20.74).

Si tomamos como punto de corte un valor de ΔVPM 1-0 ≥ 1 fL, observamos que presenta shock séptico un 63.6% (7/11) versus 22.0% (11/50) de los pacientes con ΔVPM 1-0 < 1 ($p = 0.011$). Esto arroja una S de 38.90%, E de 90.66%, VPP de 80.71% y VPN de 59.75% para predecir shock séptico en pacientes con bacteriemia. El OR de shock séptico para este punto de corte es de 6.21 (IC95% 1.53-25.13).



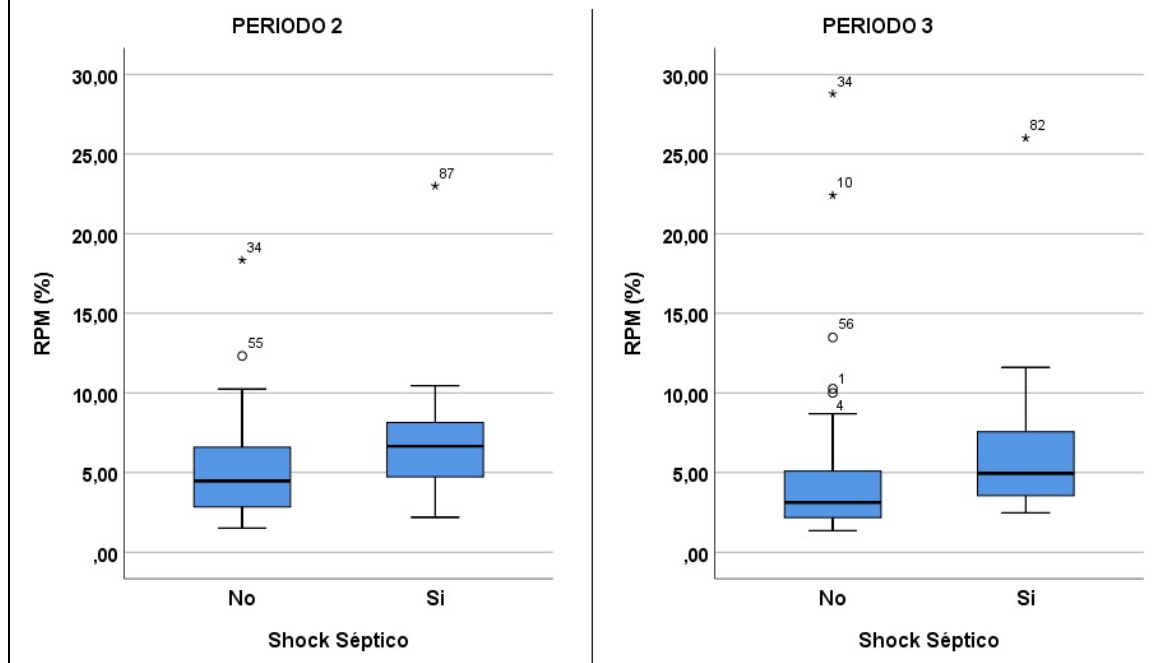
Ratio plaquetario medio (RPM):

En el *GRÁFICO 4* se puede observar la mediana de los valores de RPM en todos los periodos de análisis y el valor de significación estadística de estas diferencias al comparar el grupo de pacientes que presentó shock séptico respecto del que no presentó.

Al comparar los valores de RPM entre los grupos que presentaron shock séptico con los que no presentaron el evento en el periodo 2 (a las 48-72 hs del diagnóstico de bacteriemia) se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.009$). La mediana fue de 6.65% (4.44 – 8.46) para el primer grupo y de 4.47% (2.82 – 6.63) para el segundo grupo.

Al comparar los mismos valores en el periodo 3 (a los 5-8 días del diagnóstico de bacteriemia), las medianas fueron de 4.96% (3.48 – 7.74) para el grupo que presentó shock séptico, y de 3.12% (2.16 – 5.16) para el grupo que no presentó el evento, con un valor de $p = 0.005$.

GRÁFICO 10. Valores de ratio plaquetario medio (RPM) en los periodos 2 y 3 para los distintos grupos de shock séptico



Variabilidad del ratio plaquetario medio (Δ RPM):

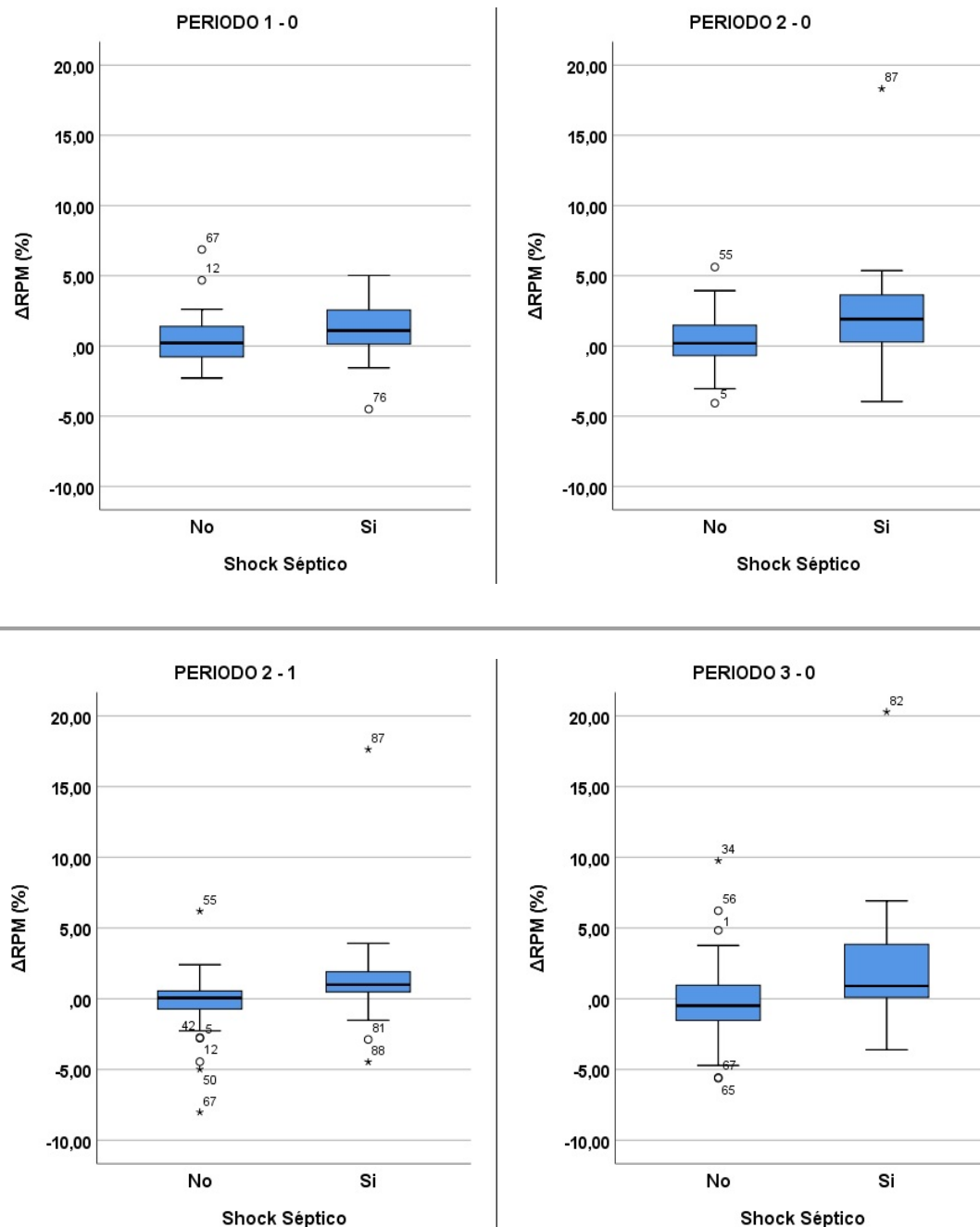
Al comparar el grupo de pacientes que presentó shock séptico con el que no lo presentó, se encontró diferencia estadísticamente significativa en el Δ RPM entre los valores previos a la bacteriemia y los presentes a las 48-72 hs del diagnóstico (periodo 2-0) y a los 5-8 días (periodo 3-0), como así también entre los valores presentes en el momento de diagnóstico de bacteriemia y a las 48-72 hs (periodo 2-1). En relación al Δ RPM del periodo 1-0 (entre los valores previos a la bacteriemia y los presentes en el momento de su diagnóstico), se observó tendencia sin significancia estadística.

En la TABLA 7 pueden observarse las medianas, RIC y su valor de significación estadística.

TABLA 7. Mediana, rangos intercuartil y significación estadística de los valores de variabilidad del ratio plaquetario medio (Δ RPM) para los distintos grupos de shock séptico en los periodos 1-0, 2-0, 2-1 y 3-0

PERIODO	SHOCK SÉPTICO: SI			SHOCK SÉPTICO: NO			SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
	Mediana	RIC		Mediana	RIC		
		25	75		25	75	
1-0	1.09	0.08	2.60	0.21	-0.80	1.42	p = 0.071
2-0	1.91	0.20	3.98	0.20	-0.75	1.53	p = 0.008
2-1	1.00	0.46	1.98	0.06	-0.72	0.58	p = 0.002
3-0	0.90	0.06	4.35	-0.48	-1.60	1.01	p = 0.028

GRÁFICO 11. Valores de variabilidad del ratio plaquetario medio (Δ RPM) en los periodos 1-0, 2-0, 2-1 y 3-0 para los distintos grupos de shock séptico



Velocidad de eritrosedimentación (VES) y Proteína C reactiva (PCR):

Al comparar los valores de VES, PCR y su variabilidad en los diferentes periodos de análisis entre los distintos grupos de shock séptico, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. En la *TABLA 9* se muestra el valor de significación estadística para estas variables.

TABLA 9. Significación estadística de los valores de velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y su variabilidad respecto a la presencia o no de shock séptico

VES Periodo 0	p = 0.260
VES Periodo 1	p = 0.263
VES Periodo 2	p = 0.198
VES Periodo 3	p = 1.000
Δ VES periodos 0-1	p = 0.142
Δ VES periodos 0-2	p = 0.820
Δ VES periodos 0-3	p = 0.892
Δ VES periodos 1-2	p = 0.158
Δ VES periodos 1-3	p = 0.915
Δ VES periodos 2-3	p = 0.746
PCR Periodo 0	p = 0.424
PCR Periodo 1	p = 0.608
PCR Periodo 2	p = 0.289
PCR Periodo 3	p = 0.059
Δ PCR periodos 0-1	p = 0.756
Δ PCR periodos 0-2	p = 0.452
Δ PCR periodos 0-3	p = 0.594
Δ PCR periodos 1-2	p = 0.962
Δ PCR periodos 1-3	p = 0.592
Δ PCR periodos 2-3	p = 0.116

Control de variables de confusión o interacción:

Para evaluar la independencia del valor del Δ VPM 1-0 como predictor de shock séptico en pacientes con bacteriemia, se realizó un análisis de Regresión Logística Binaria Multivariante con aquellas variables que demostraron significancia estadística como predictores de shock séptico: la clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria, el qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia y el antecedente de DM con LOD. No se introdujeron otros parámetros analíticos ya que ninguno de los previamente evaluados resultó demostrar significancia estadística como predictor.

El Δ VPM 1-0 mantiene significancia estadística como predictor de shock séptico ajustado por las variables antes mencionadas (p = 0.004, OR 4.10, IC95% 1.58-10.65), no así las demás variables.

DISCUSIÓN

En cuanto a las características de la muestra analizada, destacamos una predominancia de bacteriemias intrahospitalarias (64.4%), con un leve predominio de Grampositivos (56.9%) en este grupo. Las bacteriemias adquiridas en la comunidad representan el 35.6% del total de la muestra, con un leve predominio de Gramnegativos (53.1%). Respecto a la identificación de focos infecciosos, lo más frecuente fueron las bacteriemias primarias (34.4%), seguido de foco genitourinario (20.0%) e infecciones relacionadas con catéteres (13.3%). En este punto, consideramos pertinente remarcar que nuestra institución es un hospital provincial de tercer nivel de complejidad que cuenta con diversas Unidades de Cuidados Críticos (Unidad de Terapia Intensiva, Unidad de Cuidados Intermedios, Unidad Coronaria y Unidad de Recuperación Cardiovascular) y es centro de derivación de pacientes con requerimiento de hemodiálisis.

De los antecedentes personales que presentaron los pacientes incluidos al estudio, el más frecuente fue el hábito tabáquico (41.1%), seguido de hipertensión arterial (35.6%), diabetes mellitus (25.6%) y neoplasias sólidas (21.1%). Esto arrojó que casi la mitad de los pacientes tenga una predicción de mortalidad a 3 años >50% según score de Charlson, es decir que presentan alta carga de enfermedad.

En el momento del diagnóstico de bacteriemia, las características analíticas de los pacientes fueron las siguientes, tomando la mediana y los RIC de los valores de laboratorio: anemia normocítica normocrómica, leucocitosis y aumento de los valores de VES y PCR, con valores de PLAQ y VPM dentro de los rangos de normalidad.

El 24.4% de los pacientes presentó shock séptico, sin diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo, edad, foco infeccioso ni aislamiento microbiológico. Los parámetros clínicos que sí se asociaron a mayor riesgo de shock séptico fueron el antecedente de DM con LOD ($p = 0.036$, OR 4.71, IC95% 1.14-19.46), el qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia ($p = 0.034$) y la clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria ($p = 0.013$, OR 4.71, IC95% 1.27-17.44). Respecto al mayor riesgo de shock séptico en bacteriemias intrahospitalarias, debe recordarse que como uno de los principales objetivos de este trabajo fue evaluar la capacidad predictiva de los parámetros plaquetarios para el desarrollo de shock séptico, los pacientes que presentaban el evento en el momento del ingreso a nuestra institución durante el periodo de análisis fueron excluidos. Esto podría hacer que la población de bacteriemias adquiridas en la comunidad con shock séptico esté subrepresentada en la población estudiada, lo que podría ser un factor que lleve a sobreestimar este riesgo.

Si bien la mediana de tiempo desde el momento del diagnóstico de bacteriemia hasta el shock séptico fue de 2.0 (1.0 - 6.3) días, para el periodo 2 de análisis (48-72 hs desde el diagnóstico de bacteriemia), el 72.7% (16/22) ya había presentado el evento. Es por este motivo que sólo se consideraron como posibles predictores las variables analizadas en los periodos 1 (dentro de las 24 hs de la toma de hemocultivos positivos) y 1-0 (variabilidad entre los valores del periodo 1 y los registrados 30 a 3 días previos a la toma de hemocultivos positivos).

La mortalidad intrahospitalaria fue del 23.3%. En 2013, en un estudio prospectivo y multicéntrico realizado por Nagao⁽³³⁾ en 21 hospitales universitarios de Japón se informó una mortalidad intrahospitalaria del 24.5% de un total de 2941 pacientes con

bacteriemias nosocomiales, pero fueron incluidos pacientes pediátricos (mediana de edad: 61.3 años, rango 0-92). En ese mismo año, un estudio retrospectivo que incluyó 350 pacientes adultos (mediana de edad: 67.2 años, rango 21-94) con bacteriemia realizado por Kitazawa et al.⁽²⁰⁾ informó una mortalidad a 30 días del 7.2%. Por otro lado, un estudio retrospectivo más reciente publicado en 2021 y realizado por Amanati et al.⁽³⁴⁾ informó una mortalidad intrahospitalaria de 21.5%, pero el mismo se realizó en un centro de oncología e incluyó a 414 pacientes adultos (mediana de edad: 47.6±17.5 años) con neoplasias sólidas o hematológicas, siendo estos últimos excluidos en nuestro trabajo.

Al intentar comparar los resultados encontramos dificultades por el tipo de bacteriemias analizadas y la heterogeneidad de los pacientes incluidos en las distintas series. De todas maneras, debemos aclarar que en nuestro trabajo se incluyeron pacientes que no recibieron soporte hemodinámico por definirse clínicamente en estadio terminal por progresión de enfermedad de base y/o performance status (definido según médico tratante). Además, debe tenerse en cuenta la alta predicción de mortalidad que presentaron los pacientes incluidos al estudio por score de Charlson. Consideramos que esto podría explicar en parte el porcentaje de mortalidad en nuestro trabajo.

El comportamiento de los valores de PLAQ en líneas generales fue en descenso partiendo de los valores presentes 30 a 3 días previos al diagnóstico de bacteriemia (periodo 0) hasta los valores dentro de las 24 hs de la toma de hemocultivos positivos (periodo 1) y posteriormente en aumento, con valores más bajos para el grupo de pacientes que presentó shock séptico (*GRÁFICO 4*). Las diferencias entre estos valores en ambos grupos fueron estadísticamente significativas a las 48-72 hs desde la toma de hemocultivos positivos (periodo 2, $p = 0.040$) y a los 5-8 días (periodo 3, $p = 0.017$). El comportamiento de los valores de VPM fue de un aumento gradual y muy leve en el grupo de pacientes que no presentó shock séptico y de un aumento marcado y más sostenido en el grupo de pacientes que sí presentó el evento, con diferencias estadísticamente significativas también en los periodos 2 ($p = 0.017$) y 3 ($p = 0.007$). Estos datos son coincidentes con los informados en el trabajo ya citado de Kitazawa et al.,⁽²⁰⁾ a cuyos pacientes se les realizó laboratorios seriados para evaluar el comportamiento y valor pronóstico de los índices plaquetarios en el transcurso de las bacteriemias. Los investigadores observaron al momento del diagnóstico descenso de los valores de PLAQ y aumento en los valores de VPM, y posteriormente tendencia a la normalización gradual hacia el día 7-10 de evolución, pero con diferencias estadísticamente significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes. En 2014, un estudio retrospectivo de 287 pacientes con shock séptico llevado a cabo por Gao et al.⁽¹⁹⁾ informó que el VPM no aumentaba en infecciones localizadas o en cuadros de sepsis con hemocultivos negativos, sugiriendo que una elevación de este parámetro se asociaría a infecciones invasivas, sistémicas y descontroladas, por lo que fue propuesto como una herramienta útil para evaluación pronóstica en shock séptico. Entre 2013 y 2015 se publicaron 3 estudios retrospectivos^(18, 35, 36) que informaban que bajos valores de PLAQ, y altos valores de VPM y volumen de distribución plaquetaria se correlacionaban con mortalidad a 28 días, con valores significativamente diferentes comparando pacientes sépticos con controles no sépticos.

Al analizar la variabilidad del VPM (Δ VPM) entre los pacientes que presentaron shock séptico y los que no presentaron el evento, se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en todos los periodos evolutivos al compararlos con los valores basales, es decir, previos al diagnóstico de bacteriemia. Recordando que para el periodo 2 de análisis el 72.7% (16/22) de los pacientes ya había presentado shock séptico, sólo se

evaluó el valor pronóstico del Δ VPM entre los valores presentes dentro de las 24 hs de la toma de hemocultivos positivos y 30 a 3 días previos (Δ VPM 1-0) ($p = 0.005$). El análisis de curva ROC para el Δ VPM 1-0 en relación a la presencia de shock séptico mostró un área bajo la curva de 0.73 (IC95% 0.60-0.86). En el caso de los pacientes que para el momento del diagnóstico de bacteriemia no modificaron o aumentaron el VPM (es decir, Δ VPM 1-0 ≥ 0 fL) se obtuvo buena sensibilidad para predecir shock séptico ($p = 0.012$, S: 83.30%, E: 51.20%, VPP: 63.06%, VPN: 75.41%, OR 5.24, IC95% 1.32-20.74). Tomando como punto de corte un aumento de 1 fL o más (Δ VPM 1-0 ≥ 1 fL), se obtuvo buena especificidad para predecir shock séptico en el momento del diagnóstico de bacteriemia ($p = 0.011$, S: 38.90%, E: 90.66%, VPP: 80.71%, VPN: 59.75%, OR 6.21, IC95% 1.53-25.13). En el trabajo de Kitazawa et al. ⁽²⁰⁾ previamente mencionado ya se sugería que si bien los cambios en los valores de PLAQ y VPM se daban de manera sincrónica, el VPM podía ser un parámetro más temprano para discriminar el pronóstico de las bacteriemias. En 2018, Montero-Charcón et al. ⁽⁵⁾ publicó un estudio retrospectivo que incluyó 37 pacientes, que evaluó al VPM y otros parámetros como biomarcadores de complicaciones y desenlaces en pacientes sépticos en una Unidad Crítica. El mismo informó grandes cambios en el Δ VPM en pacientes con bacteriemia. En ese trabajo, el 100% de los pacientes incluidos con diagnóstico de bacteriemia presentaron shock séptico en su evolución, por lo que los datos son directamente comparables y consistentes con los observados en nuestro trabajo.

El parámetro RPM [VPM (fL) / $PLAQ$ ($\times 10^9/L$) $\times 100$] mostró un comportamiento similar al de PLAQ y VPM al observar la mediana de los valores en los diferentes periodos evolutivos comparando el grupo de pacientes que presentó shock séptico con el que no lo presentó (*GRÁFICO 4*), siendo esta diferencia estadísticamente significativa en los periodos 2 ($p = 0.009$) y 3 ($p = 0.005$), es decir, cuando el shock séptico estaba establecido. En 2015, Ates et al. ⁽¹⁸⁾ realizó un estudio retrospectivo de 69 pacientes con sepsis, 69 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y 72 controles, que informó diferencias significativas en los valores de VPM y RPM al analizar estos parámetros como marcadores diagnósticos de sepsis y SIRS, comparado con el grupo control. Al tratarse de una relación entre VPM y PLAQ es lógico pensar que cuando los valores del primero aumenten y/o del segundo descendan, se observará aumento en los valores de RPM.

En cuanto a la variabilidad del RPM (Δ RPM) entre los pacientes que presentaron shock séptico y los que no lo presentaron, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores a las 48-72 hs desde la toma de hemocultivos positivos y los valores presentes 30 a 3 días previos (Δ RPM 2-0, $p = 0.008$), entre los valores a los 5-8 días desde a la toma de hemocultivos positivos y los valores presentes 30 a 3 días previos (Δ RPM 3-0, $p = 0.028$) y entre los valores a las 48-72 hs desde la toma de hemocultivos positivos y dentro de las 24 hs de la toma de hemocultivos positivos (Δ RPM 2-1, $p = 0.002$). Es decir que este parámetro se altera ante la presencia de shock séptico. Al intentar establecer el valor pronóstico de este parámetro como predictor de shock séptico entre los valores presentes dentro de las 24 hs de la toma de hemocultivos positivos y 30 a 3 días previos (Δ RPM 1-0), no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa, pero sí tendencia ($p = 0.071$). En la revisión de la literatura científica, no hemos encontrado publicaciones que hayan evaluado al Δ RPM. En condiciones fisiológicas, gracias a la ley de conservación de masa plaquetaria, la relación entre los valores de VPM y PLAQ está estrechamente regulada, y una forma de medir esta relación es a través del cálculo del RPM. ^(11, 22, 26-28) Por lo tanto, podemos decir que el RPM nos permitiría cuantificar el grado de disregulación de dicha ley en condiciones patológicas. Al evaluar la variabilidad del RPM (Δ RPM) estaríamos generando un

análisis evolutivo de la pérdida de la regulación en esta relación a través de un valor numérico. Y dado que al comparar pacientes que presentaron shock séptico con los que no lo presentaron, las diferencias en los valores de VPM y PLAQ mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando el shock séptico estaba establecido (periodo 2 en adelante), es esperable que encontremos significancia estadística para el RMP y Δ RPM en los mismos periodos. Algo que resulta interesante es que si bien el Δ RPM 1-0 no mostró diferencias estadísticamente significativas como predictor de shock séptico, sí mostró tendencia. Esto podría señalar que de manera muy temprana en la evolución de los cuadros bacteriémicos que evolucionan a shock séptico comienza a observarse un cierto grado de disregulación en la ley de conservación de masa plaquetaria, aunque sin poder predictivo, lo que debería evaluarse en trabajos con mayor cantidad de pacientes.

Esta alteración en los parámetros plaquetarios podría explicarse por el hecho de que ante un estímulo infeccioso invasivo se genera una respuesta sistémica con aumento de citoquinas proinflamatorias, trombopoyetina y otras sustancias que estimulan la producción masiva de plaquetas jóvenes por la médula ósea. Estas plaquetas, alteradas tanto en su forma (esféricas, más grandes y con pseudópodos) como en su función (más trombogénicas), juegan un rol decisivo en una fase temprana de la fisiopatogenia de la sepsis, entendida según su última definición⁽⁷⁾ como una disfunción orgánica amenazante para la vida causada por una respuesta disregulada del huésped a un estímulo infeccioso. Esto se da en parte por activación del inflamósoma en las células del sistema inmune con la posterior inducción en la expresión de interleucina-1. Por otro lado, se sabe que las plaquetas activadas por inmunoglobulinas, trombina o colágeno pueden liberar mitocondrias libres que generan patrones moleculares asociados a daño, los cuales amplifican la respuesta inflamatoria.⁽³⁷⁻⁴³⁾ Además, durante la sepsis se generan disfunciones del endotelio vascular que contribuyen al proceso de activación y consumo plaquetario.^(5, 44)

Esto podría hacer comprender por qué durante la evolución de los cuadros bacteriémicos los pacientes que muestran peores desenlaces son los que presentan de manera temprana una alteración más importante y no controlada de los parámetros plaquetarios.

Limitaciones:

Entre las limitaciones de nuestro trabajo podemos mencionar el hecho de ser unicéntrico y con una n limitada teniendo en cuenta la frecuencia de esta patología.

Por otro lado, en nuestra institución las muestras de sangre son conservadas utilizando EDTA como anticoagulante. Varios trabajos^(5, 9, 20, 21, 43, 45, 46) informan que el VPM puede aumentar en estas condiciones si transcurre más de una hora entre la obtención de la muestra y su procesamiento. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no podemos asegurar que este tiempo haya sido menor a una hora en todos los casos. De todas maneras, la utilización del mismo anticoagulante y técnica (impedancia) disminuiría el sesgo en este sentido.^(43, 46)

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta que las bacteriemias son un motivo de internación muy frecuente en hospitales polivalentes, y considerando su alto riesgo de evolución a shock séptico, con el consiguiente peor pronóstico para el paciente y altos costos de atención, se vuelve muy interesante la búsqueda de un biomarcador pronóstico que sea económico y se encuentre operativamente disponible en todas las instituciones, como es el caso del VPM, informado habitualmente en los hemogramas de rutina.

En nuestro trabajo observamos que en los pacientes que para el momento del diagnóstico de bacteriemia no modifican o aumentan el VPM respecto a los valores previos a su diagnóstico (es decir, $\Delta\text{VPM } 1-0 \geq 0 \text{ fL}$), este parámetro muestra buena sensibilidad como predictor de shock séptico. Y si tomamos como punto de corte un aumento de 1 fL o más ($\Delta\text{VPM } 1-0 \geq 1 \text{ fL}$), el mismo otorga buena especificidad como predictor de shock séptico en pacientes con bacteriemia.

Esto podría ser de utilidad para aumentar la frecuencia de monitoreo en los pacientes internados con bacteriemias que presenten positividad de este parámetro. Deberían realizarse estudios con mayor cantidad de pacientes a fin de confirmar estos resultados.

No pudimos demostrar la utilidad del RPM como predictor de shock séptico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riu M, Chiarello P, Terradas R, Sala M, Garcia-Alzoriz E, Castells X, et al. Incremental cost of nosocomial bacteremia according to the focus of infection and antibiotic sensitivity of the causative microorganism in a university hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6645.
2. Sabatier C, Peredo R, Valles J. Bacterial bloodstream infections in critical patients. *Medicina intensiva*. 2009;33(7):336-45.
3. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodriguez-Bano J, Salavert-Lleti M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Espanola de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2007;25(2):111-30.
4. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Velez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(3):357-62.
5. Montero-Chacon LB, Padilla-Cuadra JI, Chiou SH, Torrealba-Acosta G. High-Density Lipoprotein, Mean Platelet Volume, and Uric Acid as Biomarkers for Outcomes in Patients With Sepsis: An Observational Study. *J Intensive Care Med*. 2018;35(7):636-42.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
8. Soranzo N, Rendon A, Gieger C, Jones CI, Watkins NA, Menzel S, et al. A novel variant on chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume, counts, and function. *Blood*. 2009;113(16):3831-7.
9. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(1):148-56.
10. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood*. 1984;63(6):1372-5.
11. Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Medicina Interna de Mexico*. 2013;29(3).
12. Sanchez-Calzada A, Navarro J, Delgado L, Torres O, Torres A, Gastelum R, et al. Mean platelet volume as a marker of sepsis in patients admitted to intensive therapy. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2015;3(1):1-.
13. Vardon-Bounes F, Gratacap MP, Groyer S, Ruiz S, Georges B, Seguin T, et al. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223553.
14. Vélez JL. ¿El volumen medio plaquetario es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos?: Revisión de la literatura. *Revista Medica Herediana*. 2018;29(2):116-20.
15. Orak M, Karakoc Y, Ustundag M, Yildirim Y, Celen MK, Guloglu C. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patents with sepsis who applied to the emergency department. *Nigerian journal of clinical practice*. 2018;21(5):667-71.
16. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators of inflammation*. 2018;2018:3758068.

17. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock* (Augusta, Ga). 2017;47(3):323-30.
18. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanit F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi medical journal*. 2015;36(10):1186-90.
19. Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Ji X, Sun T, et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One*. 2014;9(8):e103761.
20. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013;52(13):1487-93.
21. Tajarernduang P, Phrommintikul A, Limsukon A, Pothirat C, Chittawatanarat K. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care research and practice*. 2016;2016:4370834.
22. Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021;35(1):e23607.
23. Martin-Garcia AC, Arachchilage DR, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Martin-Garcia A, Uebing A, et al. Platelet count and mean platelet volume predict outcome in adults with Eisenmenger syndrome. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(1):45-50.
24. Li J, Li Y, Sheng X, Wang F, Cheng D, Jian G, et al. Combination of Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio and the APACHE II Score Better Predicts the Short-Term Outcome in Patients with Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Kidney & blood pressure research*. 2018;43(2):479-89.
25. Zhang F, Chen Z, Wang P, Hu X, Gao Y, He J. Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016;37(7):9323-31.
26. Nageeb RS, Abozaid MMN, Nageeb GS, Omran AA. Mean platelet volume to platelet count ratio as a laboratory indicator of mortality in pneumonia following ischemic stroke. *The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2018;54(1):27.
27. Liu Z, Li X, Zhang M, Huang X, Bai J, Pan Z, et al. The role of Mean Platelet Volume/platelet count Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio on the risk of Febrile Seizure. *Sci Rep*. 2018;8(1):15123.
28. Cho SY, Jeon YL, Kim W, Kim WS, Lee HJ, Lee WI, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in infective endocarditis. *Platelets*. 2014;25(8):559-61.
29. Chen CT, Wang YC, Kuo SC, Shih FH, Chen TL, How CK, et al. Community-acquired bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii*: A matched case-control study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2018;51(5):629-35.
30. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(11):1431-9.
31. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
32. Martinez Velilla NI, Gaminde Inda I. Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients. *Medicina clinica*. 2011;136(10):441-6.
33. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):852-8.

34. Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, Ghasempour S, Mehrangiz S, Nematollahi S, et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):636.
35. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci.* 2013;13(2):333-8.
36. Zhang S, Cui YL, Diao MY, Chen DC, Lin ZF. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(15):2012-8.
37. Thon JN, Peters CG, Machlus KR, Aslam R, Rowley J, Macleod H, et al. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol.* 2012;198(4):561-74.
38. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, Soulet D, Martin N, Bollinger J, et al. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood.* 2014;124(14):2173-83.
39. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE, Jr. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *Br J Haematol.* 2014;165(2):227-36.
40. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, et al. IL-1 α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol.* 2015;209(3):453-66.
41. Miliotis S, Nicolalde B, Ortega M, Yopez J, Caicedo A. Forms of extracellular mitochondria and their impact in health. *Mitochondrion.* 2019;48:16-30.
42. Rolfes V, Ribeiro LS, Hawwari I, Bottcher L, Rosero N, Maasewerd S, et al. Platelets Fuel the Inflammasome Activation of Innate Immune Cells. *Cell Rep.* 2020;31(6):107615.
43. Velez-Paez JL, Legua P, Velez-Paez P, Irigoyen E, Andrade H, Jara A, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262356.
44. Kroll MH, Afshar-Kharghan V. Platelets in pulmonary vascular physiology and pathology. *Pulm Circ.* 2012;2(3):291-308.
45. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9060143.
46. Kaya U, Koza Y, Colak A. Mean Platelet Volume: is it an Emerging Marker or an Exaggeration? *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(2):237.

ANEXOS

Score de Charlson: ⁽³¹⁾

COMORBILIDAD	Puntaje
IAM: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas cardíacas y/o en el electrocardiograma. Se excluyen cambios electrocardiográficos aislados.	1
ICC: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron a digital, diuréticos o vasodilatadores.	1
EAP: incluye claudicación intermitente, aquellos intervenidos de bypass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta torácica o abdominal de más de 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con ataque cerebrovascular (ACV) con mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio (AIT).	1
Demencia: pacientes con evidencia de deterioro cognitivo crónico.	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la exploración física y complementaria de cualquier enfermedad respiratoria, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoidea.	1
UGD: incluye aquellos pacientes que han recibido tratamiento para úlcera y aquellos con sangrado ulceroso.	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal. Incluye pacientes con hepatitis crónica.	1
DM sin complicaciones: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías. No se incluyen los tratados solamente con medidas higiénico-dietéticas.	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un ataque cerebrovascular u otra condición.	2
IRC moderada/severa: pacientes en diálisis o con creatininemia > 3 mg/dl de forma repetida.	2
DM con lesión de órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía, nefropatía o antecedentes de cetoacidosis diabética o descompensación hiperosmolar.	2
TM sin MTS: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas.	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, enfermedad de Waldenström y mieloma.	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).	3
TM con MTS: Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.	6
SIDA: no incluye portadores asintomáticos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).	6

Ficha de recolección de datos:

<u>DATOS FILIATORIOS</u>				
Nombre:		Edad:		
Sexo:		DNI:		
<u>ANTECEDENTES</u>				
IAM:	ICC:	EAP:	AIT/ACV:	
Demencia:	Enf. Respiratoria:	Enf. Tej. Conectivo:	UGD:	
Hepat. Leve:	DM sin comp.:	Hemiplejía:	IRC mod/sev:	
DM con LOD:	TM sin MTS:	Leucemia:	Linfoma:	
Hepat. Mod/Sev:	TM con MTS:	SIDA:		
HTA:	TBQ:	<u>Score de Charlson:</u>		
<u>HEMOCULTIVOS</u>				
Fecha:		¿ Intra hospitalario?:		
Tinción de Gram:		Foco:		
Observaciones:				
<u>1° PERIODO</u>				
Hb:	Hto:	VCM:	HCM:	CHCM:
RDW SD:	RDW CV:	GB:	Plaq:	VPM:
VES:	PCR:	RPM calculado:		
FR:	Glasgow:	TAS:	qSOFA:	
<u>2° PERIODO</u>				
Hb:	Hto:	VCM:	HCM:	CHCM:
RDW SD:	RDW CV:	GB:	Plaq:	VPM:
VES:	PCR:	RPM calculado:		
FR:	Glasgow:	TAS:	qSOFA:	
<u>3° PERIODO</u>				
Hb:	Hto:	VCM:	HCM:	CHCM:
RDW SD:	RDW CV:	GB:	Plaq:	VPM:
VES:	PCR:	RPM calculado:		
FR:	Glasgow:	TAS:	qSOFA:	
<u>4° PERIODO</u>				
Hb:	Hto:	VCM:	HCM:	CHCM:
RDW SD:	RDW CV:	GB:	Plaq:	VPM:
VES:	PCR:	RPM calculado:		
FR:	Glasgow:	TAS:	qSOFA:	
<u>EVENTOS</u>				
Shock:		Días:		Muerte: