

VALOR DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (VPM) Y SU VARIABILIDAD COMO PREDICTORES DE SHOCK SÉPTICO EN PACIENTES CON BACTERIEMIA

MAURICIO PERLO, MARIANA LAGRUTTA, ROBERTO PARODI

Hospital Provincial del Centenario, Rosario

Resumen

Objetivo: Analizar los valores absolutos y las variaciones del VPM en pacientes con bacteriemia para evaluar el valor pronóstico de progresión a shock séptico (SS).

Material y métodos: Estudio analítico-descriptivo, longitudinal, observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se evaluaron 90 pacientes con bacteriemia internados en el Hospital Provincial del Centenario durante 4 periodos definidos respecto a la toma de hemocultivos: 0 (30-3 días previos, si estaba disponible), 1 (dentro de las 24 hs), 2 (48-72 hs) y 3 (5-8 días). Se utilizaron Tests No Paramétricos, Chi Cuadrado o Prueba Exacta de Fisher según corresponda. Se realizó Regresión Logística Binaria Multivariante y curva ROC. Se informa OR e IC95%. Aprobado por Comité de Ética.

Resultados: El VPM aumentó significativamente en los pacientes que presentaron SS (24.4%, n=22) a partir del periodo 2 (p=0.017). Al analizar las modificaciones del VPM entre la toma del hemocultivo y el valor previo disponible (Delta VPM 1-0) obtuvimos mediante curva ROC un área bajo la curva (AUC) de 0,73. Establecimos 2 puntos de corte: ≥ 0 fL (p=0.012, sensibilidad (S) 83.30%, especificidad (E) 51.20%, OR 5.24 (1.32–20.74)) y ≥ 1 fL (p=0.011, S 38.90%, E 90.66%, OR 6.21 (1.53–25.13)). Tras la Regresión Logística, el Delta VPM 1-0 mantiene significancia estadística al ajustar por los otros predictores de SS (p=0.004, OR 4.10 (1.58–10.65)).

Conclusión: Al informarse en los hemogramas de rutina, se encuentra disponible en todas las instituciones y no aumenta el costo de atención. Podría ser útil para aumentar la frecuencia de monitoreo en pacientes con bacteriemia que presenten positividad de este parámetro.

Palabras clave: Volumen Plaquetario Medio, Bacteriemia, Shock Séptico

VALUE OF MEAN PLATELET VOLUME (MPV) AND ITS VARIABILITY AS PREDICTOR OF SEPTIC SHOCK IN PATIENTS WITH BACTEREMIA

Abstract

Objective: Analyze absolute values and variations of MPV in patients with bacteremia to assess the prognostic value for progression to septic shock.

Materials and Methods: Analytic-descriptive, longitudinal, observational, retrospective, and single-center study. Ninety patients with bacteremia admitted to the Hospital Provincial del Centenario were evaluated over four defined periods relative to blood culture collection: 0 (30-3 days prior, if available), 1 (within 24 hours), 2 (48-72 hours), and 3 (5-8 days). Non-parametric tests, Chi-square, or Fisher's Exact Test were used as appropriate. Multivariate Binary Logistic Regression and ROC curve analyses were conducted. OR and 95% CI are reported. Approved by the Ethics Committee.

Results: MPV significantly increased in patients who developed septic shock (24.4%, $n=22$) from period 2 onwards ($p=0.017$). Analyzing MPV changes between blood culture collection and the available previous value (Delta MPV 1-0) yielded an AUC of 0.73 via ROC curve. Two cutoff points were established: ≥ 0 fL ($p=0.012$, sensitivity 83.30%, specificity 51.20%, OR 5.24 (1.32–20.74)) and ≥ 1 fL ($p=0.011$, sensitivity 38.90%, specificity 90.66%, OR 6.21 (1.53–25.13)). After Logistic Regression, Delta MPV 1-0 remained statistically significant when adjusting for other septic shock predictors ($p=0.004$, OR 4.10 (1.58–10.65)).

Conclusion: Routinely reported in complete blood counts, MPV is universally available and does not increase the cost of care. It could be useful to enhance monitoring frequency in bacteremia patients with positivity in this parameter.

Keywords: Mean Platelet Volume, Bacteremia, Septic Shock

Introducción

En hospitales polivalentes las infecciones son un motivo de internación frecuente, con un comportamiento clínico muy heterogéneo. Las bacteriemias son infecciones sistémicas con alto riesgo de evolución a sepsis y shock séptico (SS). Esto implica peor pronóstico para el paciente y altos costos de atención.¹⁻⁵ En sepsis, las acciones que demostraron disminuir mortalidad son un diagnóstico temprano, el rápido inicio de antibióticos y el soporte vital correspondiente a cada caso. Se estudiaron diversas escalas y biomarcadores para predecir su severidad.^{6,7}

El volumen plaquetario medio (VPM), informado en los hemogramas de rutina, es un biomarcador económico y operativamente accesible. Se trata de la medición geométrica del tamaño plaquetario. Las características morfológicas y funcionales de las plaquetas están determinadas genéticamente, pero reguladas por citocinas.⁸ Se considera al VPM como un indicador de activación plaquetaria, porque su elevación se asocia con incremento en la agregación plaquetaria, síntesis de tromboxano, liberación de β -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión molecular.^{9,10}

Diversos estudios demuestran su utilidad pronóstica en estados inflamatorios, trombóticos y metabólicos. En sepsis y SS hay varios trabajos sobre su valor como predictor de peores desenlaces. Como limitante, no cuenta con un valor de corte internacional de referencia, dado que varía según la técnica utilizada y el tiempo de medición.¹¹⁻²¹

En la revisión de la literatura no encontramos publicaciones locales al respecto.

Los trabajos realizados hasta el momento evalúan al VPM como predictor de mortalidad o peores desenlaces. Este trabajo se propone describir su comportamiento en

pacientes con bacteriemia y analizar su utilidad para predecir SS.

Objetivos

Primarios:

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

Secundarios:

- Describir las características de los pacientes analizados y su evolución.
- Evaluar la utilidad del recuento plaquetario (PLAQ) como predictor de SS en pacientes con bacteriemia.
- Evaluar la utilidad de parámetros clínicos como predictores de SS 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 los hemocultivos positivos dentro del periodo analizado en la base de datos informatizada del Servicio de Microbiología de nuestra institución. Los pacientes se incorporaron de manera consecutiva, basada 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 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:

- SS al momento del ingreso hospitalario o el día del aislamiento microbiológico.
- Enfermedades oncohematológicas en actividad en los últimos 5 años.
- Transfusión de plaquetas desde la admisión hospitalaria hasta el momento de la recolección de los datos.
- Imposibilidad de seguimiento.
- Cuando no se pudo determinar etiología séptica del shock.
- Datos incompletos en las historias clínicas.

Puntos finales:

- SS en la evolución durante la internación de pacientes con bacteriemia.

Recolección de datos:

Se recabaron datos filiatorios, antecedente de HTA, TBQ y score de Charlson,²² fecha de toma de hemocultivos, tinción de Gram, clasificación de la bacteriemia, foco infeccioso, progresión a SS y días desde la toma de hemocultivos, y muerte intrahospitalaria. Además se registraron variables de qSOFA,⁷ hemograma completo con PLAQ y VPM durante cuatro periodos definidos respecto a la toma de hemocultivos: 30 a 3 días previos (periodo 0, cuando estaba disponible), dentro de las 24 hs (periodo 1), a las 48-72 hs (periodo 2) y a los 5-8 días (periodo 3).

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

En nuestra institución, los hemocultivos son inoculados en frascos BACT/ALERT[®] FA Plus (bioMérieux), y se detecta positividad mediante el sistema automatizado BACT/ALERT[®] 3D, con la posterior tinción de Gram por parte del Servicio de Microbiología. El análisis bioquímico sanguíneo se realiza en muestras de 2 mL 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:

Se consideró bacteriemia adquirida en la comunidad a

la detectada dentro de las 48 hs de la admisión hospitalaria en un paciente no institucionalizado, no hospitalizado ni sometido a procedimientos invasivos en los últimos 30 días o a su ingreso.^{23, 24} Se definió bacteriemia intrahospitalaria por oposición al enunciado previo, incluyendo en esta categoría pacientes vinculados a hemodiálisis, e institucionalizados sólo si se aplicaban procedimientos invasivos (hidratación, nutrición parenteral).

El foco infeccioso de origen fue establecido según datos de la historia clínica, y se consideró bacteriemia primaria cuando no se logró identificar el mismo.^{2, 24}

El SS fue definido por requerir vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg, y tener un lactato sérico > 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia.⁷

Análisis estadístico:

El análisis de datos se realizó con IBM[®] SPSS[®] Statistics versión 25, y los gráficos y tablas con este programa y Microsoft[®] Office[®] LTSC Profesional Plus 2021.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las 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%). Se determinó sensibilidad (S) y especificidad (E) mediante análisis de Curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Para 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 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

Entre el 15/07/2020 y el 11/01/2021 se identificaron 181 hemocultivos positivos. Mediante revisión retrospectiva de historias clínicas, 144 fueron interpretados como bacteriemias, y se incluyeron 90 casos. Se excluyeron 28 por presentar SS el día del aislamiento microbiológico, 15 por enfermedad oncohematológica, 8 por imposibilidad de seguimiento, 1 por no poder determinar etiología séptica del shock, 1 por transfusión de plaquetas y 1 por historia clínica incompleta.

De los 90 casos incluidos, 45.6% (n=41) fueron pacientes femeninos y 54.4% (n=49) masculinos. La mediana de edad fue de 51.5 (38.8–60.3) años. El 35.6% (n=32) se clasificó como bacteriemias adquiridas en la

comunidad y 64.4% (n=58) como intrahospitalarias. El 53.3% (n=48) fueron causadas por bacterias Grampositivas y 46.7% (n=42) por Gramnegativas. En bacteriemias adquiridas en la comunidad, 46.9% (15/32) correspondieron a Grampositivos y 53.1% (17/32) a Gramnegativos. En las intrahospitalarias, 56.9% (33/58) se debieron a Grampositivos y 43.1% (25/58) a Gramnegativos. En la Figura 1 se representa la frecuencia de focos infecciosos.

En la Figura 2 se detalla la frecuencia de antecedentes personales distribuidos por categorías. La carga de enfermedad de los pacientes según Score de Charlson mostró la siguiente distribución: 0 para el 24.4% (n=22), 1-2 para el 34.5% (n=31), 3-4 para el 21.2% (n=19) y ≥ 5 para el 19.9% (n=18).

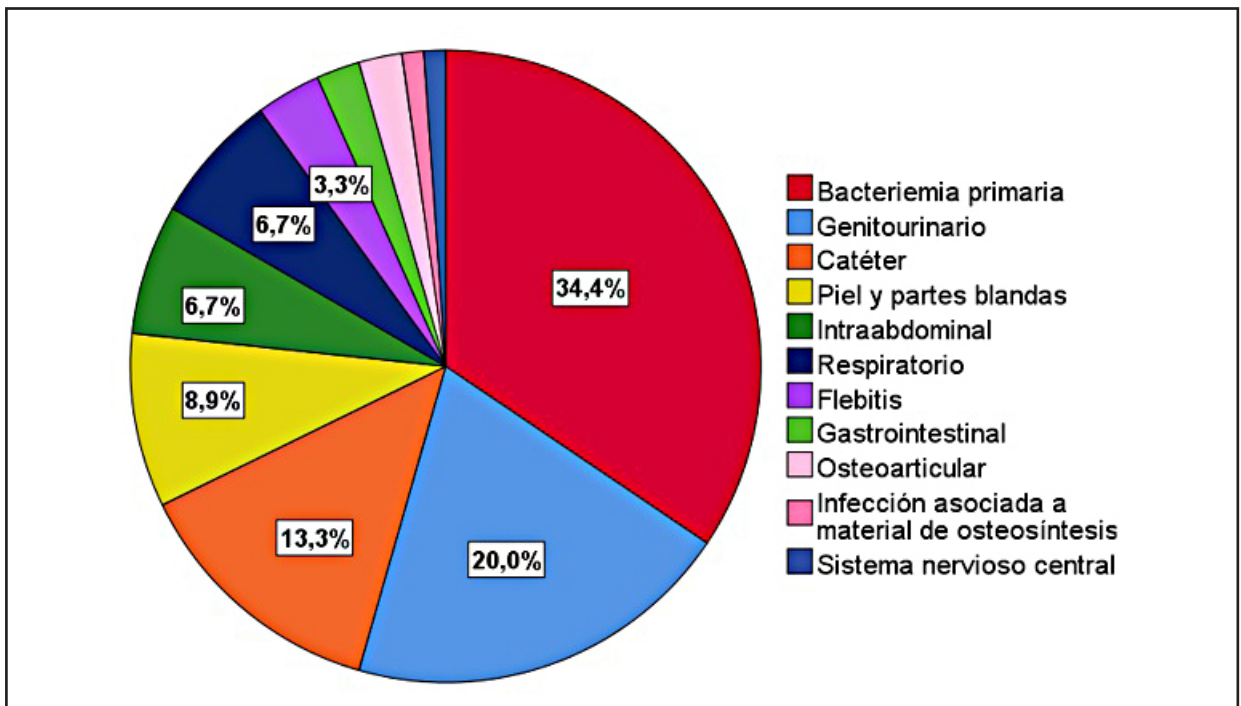


Figura 1. Foco infeccioso de origen (porcentajes).

En el momento del diagnóstico de bacteriemia (período 1), el 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 I se muestra la mediana y RIC de los valores de laboratorio para este periodo.

La frecuencia de SS fue del 24.4% (n=22), con una distribución por sexo de 59.1% (13/22) para masculino

y 40.9% (9/22) para femenino. 54.5% (12/22) fue por Grampositivos y 45.5% (10/22) por Gramnegativos. La mediana de tiempo desde el momento del diagnóstico de bacteriemia hasta el SS fue de 2.0 (1.0–6.3) días.

La mortalidad intrahospitalaria fue de 23.3% (n=21). De este grupo, 57.1% (12/21) presentó SS en su evolución.

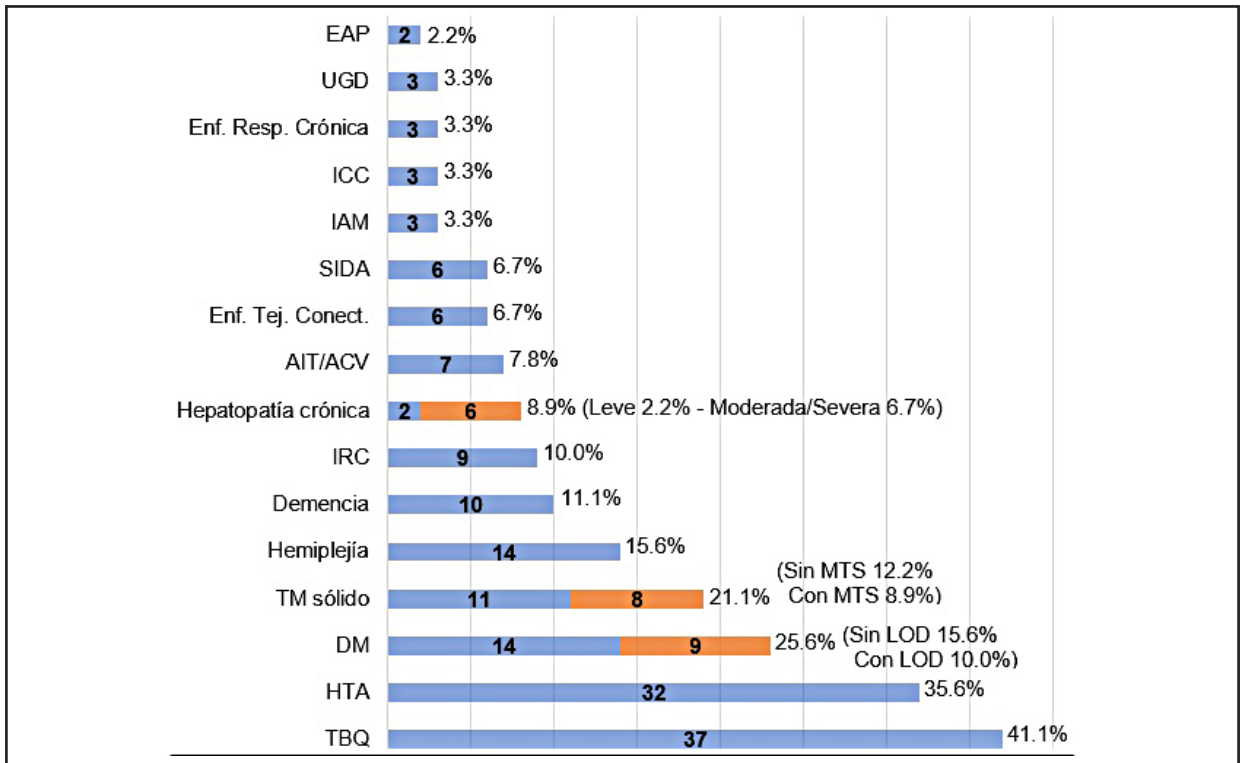


Figura 2. Antecedentes personales por categorías (frecuencias absolutas y porcentajes). EAP: enfermedad arterial periférica; UGD: úlcera gastroduodenal; Enf. Resp. Crónica: enfermedad respiratoria crónica; ICC: insuficiencia cardiaca; IAM: infarto agudo de miocardio; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Enf. Tej. Conect.: enfermedad del tejido conectivo; AIT/ACV: ataque isquémico transitorio y ataque cerebrovascular con mínimas secuelas; IRC: insuficiencia renal crónica moderada/severa; TM sólido: tumor sólido; MTS: metástasis; DM: diabetes mellitus; LOD: lesión de órganos diana; HTA: hipertensión arterial; TBQ: tabaquismo.

Tabla I. Valores de laboratorio dentro de las primeras 24 hs del diagnóstico de bacteriemia (mediana y rangos intercuartilo), y valores normales de referencia (VN) informados por nuestro laboratorio.

	Mediana	Rangos intercuartilo		VN
		25	75	
Hemoglobina (g/dL)	10.4	9.0	12.3	11.0–16.0
Hematocrito (%)	32.0	27.5	37.0	35–50
VCM (fL)	87.9	84.1	91.6	79.4–94.8
HCM (pg)	29.3	28.4	30.5	25.7–32.2
CHCM (g/dL)	33.5	32.6	34.4	32.3–36.5
RDW SD (fL)	46.2	42.3	50.4	39.9–46.3
RDW CV (%)	14.3	13.4	16.1	11.9–12.9
Recuento leucocitario (/mm ³)	13890	8660	18660	4000–9000
Recuento plaquetario (/mm ³)	221000	160500	326500	150000–400000
Volumen plaquetario medio (fL)	10.4	9.6	11.6	9.4–12.3

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

Parámetros clínicos:

En la Tabla II puede observarse el valor de significación estadística de todos los parámetros clínicos analizados respecto a la presencia de SS.

Clasificación de la bacteriemia. Al observar las bac-

teriemias intrahospitalarias, vemos que presentó SS un 32.8% (19/58) versus 9.4% (3/32) de los pacientes con bacteriemia adquiridas en la comunidad ($p=0.013$). El OR de SS para la clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria es de 4.71 (IC95% 1.27–17.44).

Tabla II. 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

qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en sus valores ($p=0.034$) al comparar los pacientes que evolucionaron a SS con los que no lo hicieron.

DM con LOD. En el grupo de pacientes que presentaban este antecedente, la frecuencia de SS fue del 55.6% (5/9) versus 21.0% (17/81) en el grupo que no lo presentaba ($p=0.036$). El OR de SS para los pacientes

con antecedente de DM con LOD es de 4.71 (IC95% 1.14–19.46).

Parámetros analíticos:

En la Figura 3 puede observarse la mediana de los valores de PLAQ y VPM en todos los periodos analizados y el valor de significación estadística de estas diferencias al comparar el grupo de pacientes que presentó SS respecto del que no lo presentó.

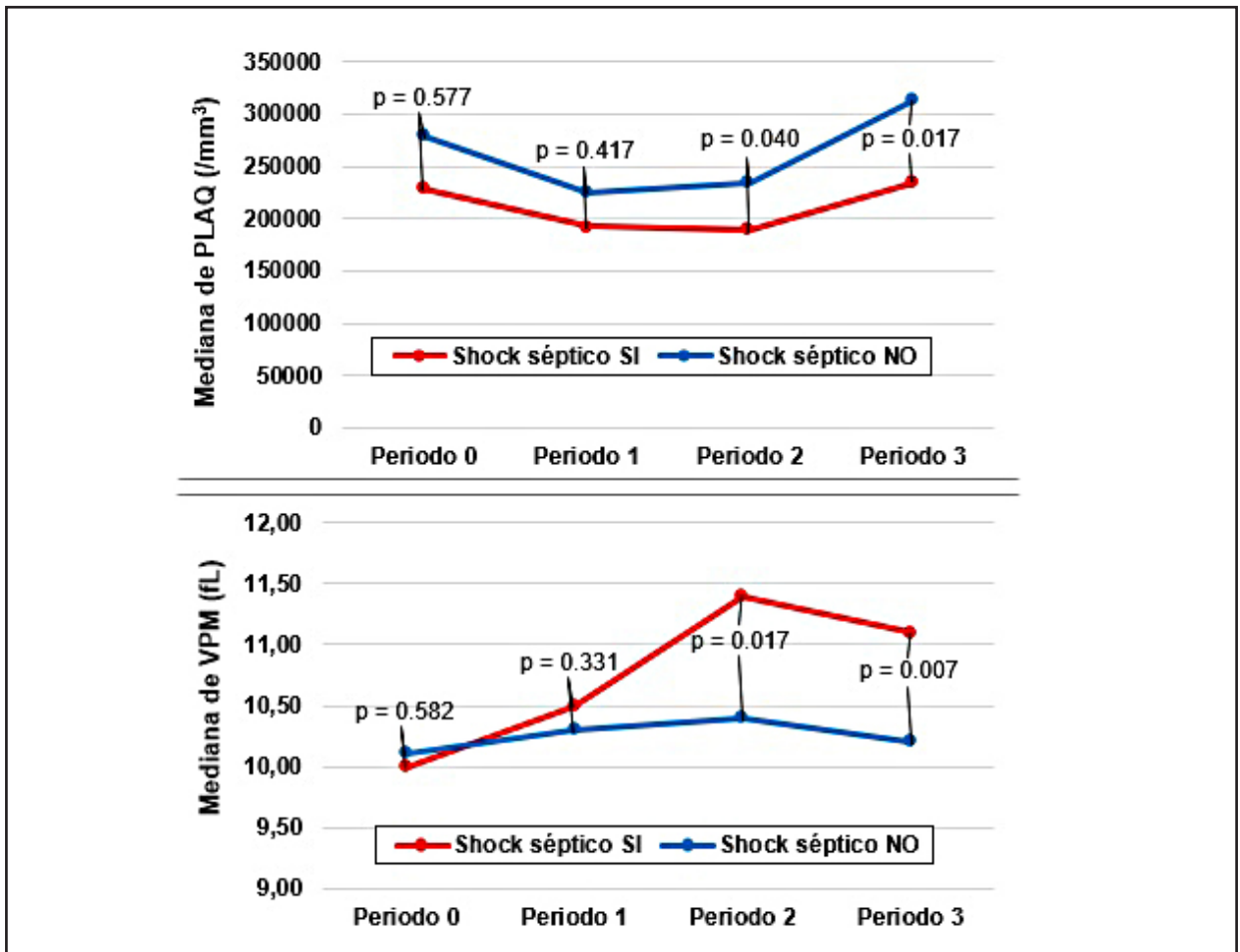


Figura 3. Mediana de los valores de recuento plaquetario (PLAQ) y volumen plaquetario medio (VPM) en todos los periodos de análisis, y valor de p para las diferentes categorías de shock séptico en cada periodo.

Recuento plaquetario (PLAQ). En el periodo 2 la mediana de los valores de PLAQ en el grupo de pacientes que presentó SS fue de 189000/mm³ (126000–248000) versus 234000/mm³ (161750–335500) en el grupo de pacientes que no lo presentó, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.040$).

Al analizar las mismas variables en el periodo 3, en los pacientes que presentaron SS la mediana fue de 234000/mm³ (154250–297750) versus 312000/mm³ (216000–445000) en quienes no presentaron el evento, también con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.017$).

Volumen plaquetario medio (VPM). Se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.017$) en los valores de VPM del periodo 2 entre los pacientes que presentaron SS (mediana 11.40 fL, RIC 10.10–12.15) y los que no lo presentaron (mediana 10.40 fL, RIC 9.70–11.23).

Comparando estas diferencias en el periodo 3, la mediana fue de 11.10 fL (10.13–12.48) para el grupo de SS, y de 10.20 fL (9.68–10.83) para el grupo que no presentó el evento, con una $p=0.007$.

Variabilidad del VPM (ΔVPM). Se comparó el VPM

en los diferentes momentos evolutivos con los valores previos a la toma de hemocultivos (período 0). Este dato estuvo disponible en 61 pacientes. Al comparar a los pacientes que presentaron SS con los que no lo presentaron, se encontró diferencia estadísticamente significativa en el ΔVPM en todos los periodos (Figura 4).

Para establecer puntos de corte se realizó un análisis de curva ROC para el ΔVPM del periodo 1-0 en relación a la presencia de SS (AUC 0.73, IC95% 0.60–0.86, $p=0.005$) (Figura 5).

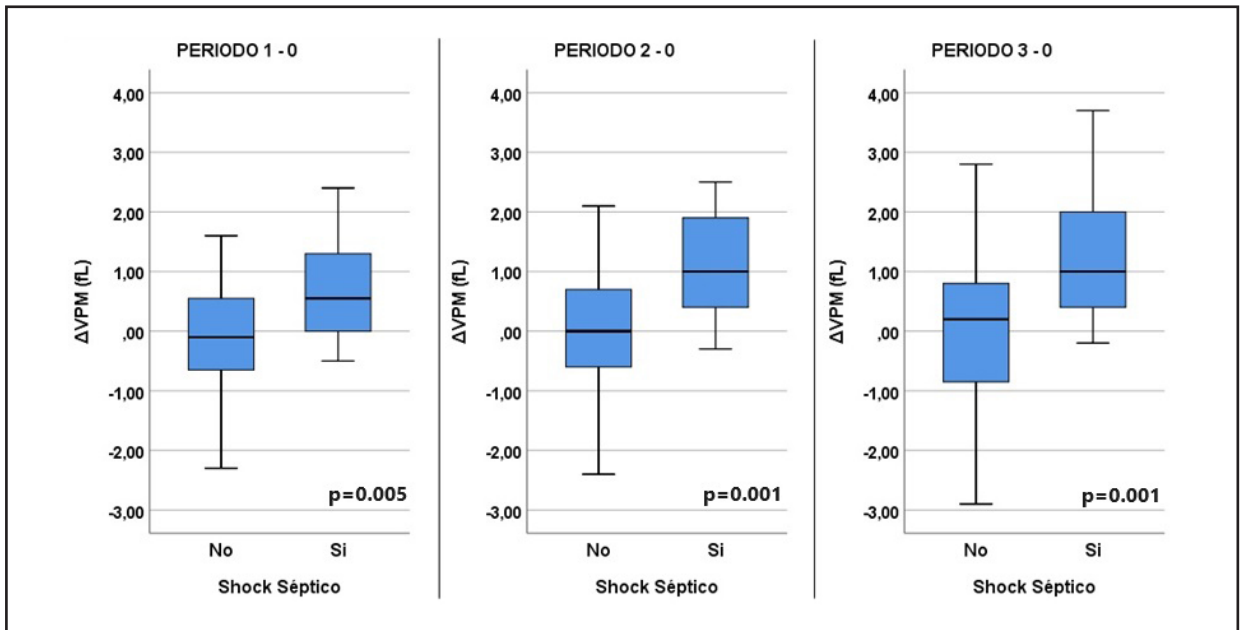


Figura 4. Valores de variabilidad del volumen plaquetario medio (ΔVPM) en los periodos 1-0, 2-0 y 3-0, y significación estadística para los distintos grupos de shock séptico.

Tomando como punto de corte un valor de ΔVPM 1-0 ≥ 0 fL, observamos que presentó SS un 41.7% (15/36) versus 12.0% (3/25) de los pacientes con ΔVPM 1-0 < 0 ($p=0.012$). Esto arroja una S de 83.30%, E de 51.20%, valor predictivo positivo (VPP) de 63.06% y valor predictivo negativo (VPN) de 75.41% para predecir SS en pacientes con bacteriemia. El OR de SS para este punto de corte es de 5.24 (IC95% 1.32–20.74).

Si tomamos un valor de ΔVPM 1-0 ≥ 1 fL, observamos que presenta SS 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 SS en pacientes con bacteriemia. El OR de SS para este punto de corte es de 6.21 (IC95% 1.53–25.13).

Control de variables de confusión o interacción:

Para evaluar la independencia del valor del ΔVPM 1-0 como predictor de SS en pacientes con bacteriemia, se realizó Regresión Logística Binaria Multivariante con aquellas variables que demostraron significancia estadística como predictores de SS: clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria, qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia y antecedente de DM con

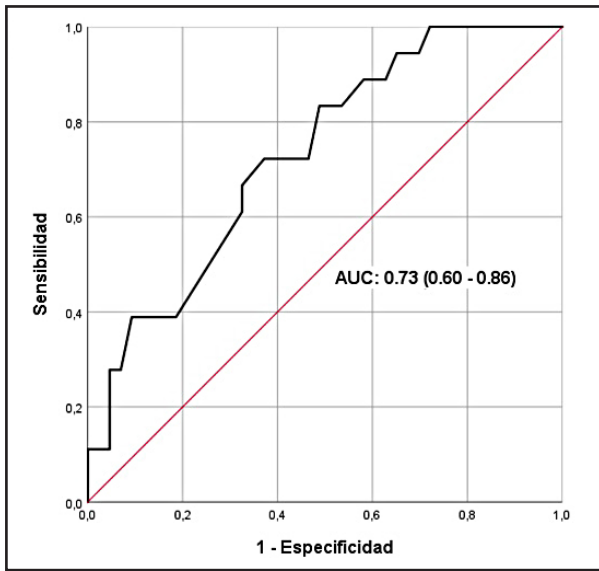


Figura 5. Curva ROC para variabilidad del volumen plaquetario medio (Δ VPM) del periodo 1-0 en relación a la presencia de shock séptico. AUC: área bajo la curva.

LOD. No se introdujeron otros parámetros analíticos evaluados ya que ninguno resultó demostrar significancia estadística como predictor.

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

Discusión

Destacamos una predominancia de bacteriemias intrahospitalarias (64.4%), con un leve predominio de Grampositivos (56.9%) en este grupo. Un 34.4% fueron bacteriemias primarias, seguido de foco genitourinario (20.0%) e infecciones relacionadas con catéteres (13.3%). Consideramos pertinente remarcar que este trabajo se realizó en un hospital de tercer nivel de complejidad, centro de derivación de pacientes con requerimiento de hemodiálisis.

El 24.4% presentó SS, y los parámetros clínicos asociados a mayor riesgo fueron el antecedente de DM con LOD ($p=0.036$), el qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia ($p=0.034$) y la clasificación como intrahospitalaria ($p=0.013$). Debemos recordar que uno de los principales objetivos de este trabajo fue evaluar parámetros plaquetarios como predictores del desarrollo de SS, por lo que fueron excluidos los que presentaron

el evento a su ingreso. Esto podría hacer que las bacteriemias adquiridas en la comunidad con SS estén subrepresentadas, sobreestimando el riesgo en bacteriemias intrahospitalarias.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 23.3%. En 2013, un estudio prospectivo y multicéntrico (Nagao)²⁵ informó una mortalidad intrahospitalaria del 24.5% de un total de 2941 pacientes con bacteriemias nosocomiales, pero incluyó población pediátrica (mediana de edad: 61.3 años, rango 0–92). En ese mismo año Kitazawa et al.¹⁵ informó una mortalidad a 30 días del 7.2% en un estudio retrospectivo de 350 pacientes con bacteriemia (mediana de edad: 67.2 años, rango 21–94). Un estudio retrospectivo más reciente (Amanati et al., 2021)²⁶ informó una mortalidad intrahospitalaria de 21.5%, pero incluyó a 414 pacientes (mediana de edad: 47.6 ± 17.5 años) con neoplasias sólidas o hematológicas, siendo estos últimos excluidos en nuestro trabajo. Al intentar realizar comparaciones encontramos dificultades por el tipo de bacteriemias analizadas y la heterogeneidad de los pacientes incluidos. De todas maneras, consideramos que parte del porcentaje de mortalidad en nuestro trabajo podría explicarse por el hecho de que se incluyeron pacientes que no recibieron soporte hemodinámico por definirse clínicamente en estadio terminal según médico tratante. Además, debe recordarse la alta carga de enfermedad de los pacientes incluidos, con una predicción de mortalidad a 3 años por score de Charlson $>50\%$ en casi la mitad de la muestra.

Los valores de PLAQ en líneas generales fueron en descenso desde los valores previos (periodo 0) hasta el periodo 1 y posteriormente en aumento, con valores más bajos para los pacientes que presentaron SS (FIGURA 3). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas a partir del periodo 2 (48-72 hs de la toma de hemocultivos). Los valores de VPM mostraron un aumento gradual y muy leve en el grupo de pacientes que no presentó SS y un aumento marcado y más sostenido en el grupo que sí presentó el evento, con diferencias estadísticamente significativas también a partir del periodo 2. En el trabajo ya citado de Kitazawa et al.¹⁵ se informó un comportamiento similar de PLAQ y VPM, con diferencias estadísticamente significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Entre 2013 y 2015, 3 estudios retrospectivos^{11, 27, 28} correlacionaron valores bajos de PLAQ y altos de VPM con mortalidad a 28 días, con valores significativamente diferentes comparando pacientes sépticos con controles no sépticos.

Al analizar el Δ VPM entre los pacientes que presentaron SS y los que no presentaron el evento, se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en todos los periodos evolutivos al compararlos con los valores previos al diagnóstico de bacteriemia. Teniendo en cuenta que para el periodo 2 de análisis el 72.7% (16/22) ya había presentado el evento, sólo se consideró como posible predictor el Δ VPM 1-0 ($p=0.005$). Mediante el análisis de curva ROC para el Δ VPM 1-0 en relación a la presencia de SS ($p=0.005$, AUC 0.73, IC95% 0.60–0.86) establecimos dos puntos de corte. En los pacientes que para el momento del diagnóstico de bacteriemia el VPM no se modificó o aumentó (es decir, Δ VPM 1-0 ≥ 0 fL) se obtuvo buena sensibilidad para predecir SS ($p=0.012$, S 83.30%, E 51.20%, VPP 63.06%, VPN 75.41%, OR 5.24, IC95% 1.32–20.74). Cuando el VPM aumentó 1 fL o más (Δ VPM 1-0 ≥ 1 fL), se obtuvo buena especificidad para predecir SS 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.¹⁵ ya se sugería que si bien los cambios en los valores de PLAQ y VPM eran sincrónicos, el VPM podía ser un parámetro más temprano para discriminar el pronóstico de las bacteriemias. En 2018, Montero-Charcón et al.,⁽⁵⁾ en un estudio retrospectivo ($n=37$) que evaluó al VPM como biomarcador de complicaciones y desenlaces en pacientes sépticos en una Unidad Crítica, informó grandes cambios en el Δ VPM en pacientes con bacteriemia, de los cuales 100% presentaron SS en su evolución. Estos datos son directamente comparables y consistentes con los observados en nuestro trabajo. Destacamos que, según nuestro mejor conocimiento, no hay otros estudios que analicen el valor de este parámetro como predictor de SS en pacientes con bacteriemia.

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, alteradas en su forma (esféricas, más grandes, con pseudópodos) y en su función (más trombogénicas). Por varios mecanismos juegan un rol decisivo en una fase temprana de

la fisiopatogenia de la sepsis, entendida según su última definición⁷ como una disfunción orgánica amenazante para la vida causada por una respuesta disregulada del huésped a un estímulo infeccioso.^{5, 29-36}

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:

Se trató de un trabajo 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. Varios trabajos^{5, 9, 15, 19, 36-38} 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 ser un estudio retrospectivo no podemos asegurar que este tiempo haya sido menor en todos los casos. De todas maneras, la utilización del mismo anticoagulante y técnica (impedancia) disminuiría este sesgo.^{36, 38}

Conclusiones

Teniendo en cuenta que las bacteriemias son un motivo de internación muy frecuente y considerando su alto riesgo de evolución a SS, se vuelve muy interesante la búsqueda de un biomarcador pronóstico económico y 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 (Δ VPM 1-0 ≥ 0 fL), este parámetro muestra buena sensibilidad como predictor de SS. Y si aumenta 1 fL o más (Δ VPM 1-0 ≥ 1 fL), el mismo otorga buena especificidad.

Esto podría ser útil 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.

Bibliografía

1. Riu M, Chiarello P, Terradas R, y col. Incremental cost of nosocomial bacteremia according to the focus of infection and antibiotic sensitivity of the causative microorganism in a university hospital. *Medicine (Baltimore)* 96(17):e6645, 2017.
2. Sabatier C, Peredo R, Valles J. Bacterial bloodstream infections in critical patients. *Med Intensiva* 33(7):336-45, 2009.
3. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, y col. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. *Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clín* 25(2):111-30, 2007.
4. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, y col. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis* 38(3):357-62, 2004.
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* 35(7):636-42, 2018.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, y col. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43(3):304-377, 2017.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, y col. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801-10, 2016.
8. Soranzo N, Rendon A, Gieger C, y col. A novel variant on chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume, counts, and function. *Blood* 113(16):3831-7, 2009.
9. Chu SG, Becker RC, Berger PB, y col. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 8(1):148-56, 2010.
10. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, y col. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood* 63(6):1372-5, 1984.
11. Ates S, Oksuz H, Dogu B, y col. 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 Med J* 36(10):1186-90, 2015.
12. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, y col. 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 Inflamm* 2018:3758068, 2018.
13. Gao Y, Li Y, Yu X, y col. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One* 9(8):e103761, 2014.
14. Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex* 29(3):307-310, 2013.
15. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, y col. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Intern Med* 52(13):1487-93, 2013.
16. Oh GH, Chung SP, Park YS, y col. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock* 47(3):323-30, 2017.
17. Orak M, Karakoc Y, Ustundag M, y col. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patients with sepsis who applied to the emergency department. *Niger J Clin Pract* 21(5):667-71, 2018.
18. Sanchez-Calzada A, Navarro J, Delgado L, y col. Mean platelet volume as a marker of sepsis in patients admitted to intensive therapy. *Intensive Care Med Exp* 3(Suppl 1):A871, 2015.
19. Tajarerntmuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, y col. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract* 2016:4370834, 2016.
20. Vardon-Bounes F, Gratacap MP, Groyer S, y col. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One* 14(10):e0223553, 2019.
21. Vélez JL. ¿El volumen medio plaquetario es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos?: Revisión de la literatura. *Rev Med Hered* 29(2):116-20, 2018.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5):373-83, 1987.

23. Chen CT, Wang YC, Kuo SC, y col. Community-acquired bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii*: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* 51(5):629-35, 2018.
24. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, y col. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 34(11):1431-9, 2002.
25. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect* 19(9):852-8, 2013.
26. Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, y col. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect Dis* 21(1):636, 2021.
27. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci* 13(2):333-8, 2013.
28. Zhang S, Cui YL, Diao MY, y col. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chin Med J (Engl)* 128(15):2012-8, 2015.
29. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, y col. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood* 124(14):2173-83, 2014.
30. Kroll MH, Afshar-Kharghan V. Platelets in pulmonary vascular physiology and pathology. *Pulm Circ* 2(3):291-308, 2012.
31. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *Br J Haematol* 165(2):227-36, 2014.
32. Miliotis S, Nicolalde B, Ortega M, y col. Forms of extracellular mitochondria and their impact in health. *Mitochondrion* 48:16-30, 2019.
33. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, y col. IL-1alpha induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol* 209(3):453-66, 2015.
34. Rolfes V, Ribeiro LS, Hawwari I, y col. Platelets Fuel the Inflammasome Activation of Innate Immune Cells. *Cell Rep* 31(6):107615, 2020.
35. Thon JN, Peters CG, Machlus KR, y col. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol* 198(4):561-74, 2012.
36. Velez-Paez JL, Legua P, Velez-Paez P, y col. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One* 17(1):e0262356, 2022.
37. Yun SH, Sim EH, Goh RY, y col. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int* 2016:9060143, 2016.
38. Kaya U, Koza Y, Colak A. Mean Platelet Volume: is it an Emerging Marker or an Exaggeration?. *Braz J Cardiovasc Surg* 34(2):237, 2019.
39. Martinez Velilla NI, Gaminde Inda I. Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients. *Med Clin (Barc)* 136(10):441-6, 2011.