REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v5i4.169

Artículo de revisión:

Volumen medio plaquetario e índice neutrófilo-linfocito como predictores de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico

Mean platelet volume and neutrophil-lymphocyte index as predictors of mortality in patients with sepsis and septic shock

Acceso Abierto

Citación

Vélez P. et al. Volumen medio plaquetario e índice neutrófilo-linfocito como predictores de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico. Revista científica INSPILIP V. (5), Número 3, Guayaquil, Ecuador.

Vélez Pablo Andrés[a],pavelez@uce.edu.ec Vélez Jorge Luis [b,c], jlvelez@uce.edu.ec

a. Médico Posgradista de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.
b. Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador.
c. Médico especialista en Medicina Crítica, Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (PV, JV), diseño del estudio (PV, JV), recolección de datos (PV,JV), análisis de datos (PV,JV), redacción del borrador y redacción del artículo (PV,JV).
Correspondencia: Pablo Andrés Vélez Páez
Email: pavelez@uce.edu.ec

Fecha de Ingreso: 01/09/2021; **Fecha de aprobación:** 15/10/2021 **Fecha de Publicación:** 05/01/2022

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Resumen

La sepsis es una enfermedad con alta mortalidad, más aún en países subdesarrollados, su gravedad y pronóstico se estiman por escalas conocidas como el Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II) y el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). En la actualidad, existen múltiples parámetros e índices celulares que se postulan como candidatos para convertirse en factores eficaces que potencien la utilidad de las escalas antes mencionadas. Es así que el volumen medio plaquetario (VMP) y el índice neutrófilo-linfocito (INL) han tomado protagonismo, ya que su fácil acceso y costo los convierten en un potencial recurso diagnóstico y pronóstico para pacientes en estado crítico con sepsis. Existe evidencia variable en cada uno de ellos, pero resulta difícil determinar un punto de corte establecido que marque eficacia, sin embargo, la evidencia sugiere que para el VMP un valor mayor o igual a 9 fL sería representativo para predecir mortalidad, mientras que para el INL aún no se puede sugerir un punto de corte, pero sí se establece su utilidad acertada como índice diagnóstico de infección. Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos MEDLINE, LILACS y WEB of SCIENCES, con las palabras clave en inglés (Sepsis, APACHE, SOFA, Mean Platelet Volume, Neutrophil-lymphocyte index) y en español (Sepsis, APACHE, SOFA, Volumen Medio plaquetario, Índice Neutrófilo-Linfocito).

Palabras clave: Sepsis, APACHE, Escala SOFA, Volumen Plaquetario Medio

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v5i4.169

Abstract:

Sepsis is a disease with high mortality, especially in underdeveloped countries, its severity and prognosis are estimated by scales known as the Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II) and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Currently, there are multiple cell parameters and indices that are postulated as candidates to become effective factors that enhance the utility of the aforementioned scales. Thus, the mean platelet volume (MPV) and the neutrophil-lymphocyte index (INL) have taken center stage since their easy access and cost make them a potential diagnostic and prognostic resource for critically ill patients with sepsis. There is variable evidence in each of them, but it is difficult to determine an established cut-off point that marks efficacy, however, the evidence suggests that for the VMP a value greater than or equal to 9 fL would be representative to predict mortality, while, for the INL cannot yet suggest a cut-off point, but its usefulness as a diagnostic index of infection is established.

Keywords: Sepsis, APACHE, SOFA Scale, Mean Platelet Volume

Introducción:

La sepsis definida como la respuesta desregulada a la infección (1) es una patología que engloba una mortalidad alta dentro de las unidades de cuidados intensivos (UCI). Se estima que esta mortalidad es cercana al 30 % en países desarrollados, llegando hasta el 80 % en países en vías desarrollo (2) (3). En Estados Unidos la incidencia muestra 3 casos por 1.000 habitantes (751.000 afectados por año) y en España de 104 por 100 mil habitantes por año, con una tasa de mortalidad de 20,5 %. Mientras que el choque séptico se presenta en 31 casos por 100.000 habitantes cada año, con una tasa de mortalidad de 45,7 % (4). En nuestro país no disponemos de estadísticas claras, pero se estima que su impacto en la mortalidad es similar a los presentados a nivel regional.

La incidencia, morbilidad y mortalidad que genera esta enfermedad representa un problema importante de salud, lo que conlleva a la adopción de medidas específicas para su detección, enfatizando en un tratamiento antibiótico temprano, estrategias que han demostrado disminuir el avance a estadiajes avanzados como lo son el choque séptico y disfunción multiorgánica (DMO) y con ello reducir tanto la mortalidad como las secuelas posteriores al alta de UCI (4).

Para predecir la gravedad y la mortalidad de la sepsis contamos con escalas validadas, como: APACHE, SOFA y el Sistema Logístico de Disfunción Orgánica (LODS) (5). Además, marcadores biológicos como procalcitonina, proteína C reactiva, interleucina 6, entre otros, por su alto costo se vuelven una herramienta difícil de adquirir en la mayoría de centros hospitalarios. En la actualidad han tomado un protagonismo importante biomarcadores más accesibles, económicamente, ya que son derivados de análisis sanguíneo rutinario (biometría hemática) como lo son el VMP y el INL, cuyas variantes celulares expresan modificaciones que podrían predecir tanto la gravedad como mortalidad de esta entidad infecciosa, aportando de manera acertada a una identificación temprana del problema con su posterior tratamiento específico (6) (7).

Rol de las plaquetas en la sepsis

El complejo mecanismo de la coagulación sanguínea tiene como protagonistas a las plaquetas, definidas como fragmentos celulares anucleados que carecen de ácido desoxirribonucleico (ADN), pero contienen ácido ribonucleico mensajero (ARNm) encargado de la producción proteica, derivan de su progenitor el megacariocito, ubicado principalmente a nivel medular y cuya capacidad de producción oscila entre mil a tres mil plaquetas, estas células circulan a nivel sanguíneo por aproximadamente diez días (8).

Se conocen cuatro tipos de gránulos plaquetarios, los gránulos alfa, gránulos densos, lisosomas y gránulos T, estos últimos aún en estudio. Las plaquetas de gran tamaño son más protrombóticas, ya que contienen exceso de gránulos-□ cuya característica es liberar factores como selectina P, factor quimiotáctico, factor plaquetario, entre otros, que formarán más coágulos en situaciones de estrés metabólico. Además, las plaquetas grandes poseen más actividad enzimática y metabólica comparadas con las plaquetas pequeñas, ya que dilatan su potencial trombótico resultante del incremento del tromboxano A2 y B2, disminución de trombomodulina y de la expresión del receptor de glicoproteína IIb-IIIa. Estas variaciones particulares en las plaquetas grandes y en su entorno les confieren la capacidad de tornarse reticuladas, característica que las vuelve poco respondedoras al tratamiento antiplaquetario (8) (9).

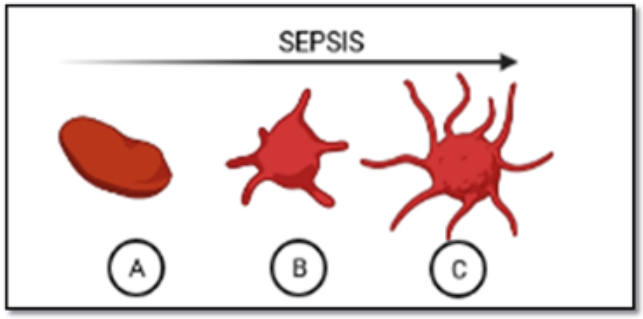
La agresión al endotelio por diversas causas

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v5i4.169

inflamatorias e infecciosas, entre ellas la sepsis, está ligada de manera directa al fallo en el proceso de hemostasia primaria, resultando en una reparación defectuosa, en la que mediadores inflamatorios y plaquetas activadas pueden desencadenar fenómenos trombóticos (10).

La masa plaquetaria total se constituye por el plaquetocrito y el volumen medio plaquetario, normalmente hay una relación inversa entre el tamaño plaquetario y el número de plaquetas. Una disminución en el plaquetocrito estimula a la trombopoyetina y, por ende, al megacariocito que modifica su estructura nuclear volviéndolo lobulado con gran cantidad de ADN. Esta célula modificada posee la capacidad de formar plaquetas incrementadas de tamaño con mayor volumen medio plaquetario, condición característica de la trombocitopenia destructiva. Por el contrario, el volumen medio plaquetario será bajo en trombocitopenias que cursen con aplasia o hipoplasia medular (figura 1) (11) (12).

Figura 1. Cambios morfológicos de las plaquetas durante la sepsis.



En A se observa una plaqueta discoide, pequeña, no activada; en B y C, se aprecia un cambio hacia una forma esférica, con pseudópodos e incremento de su volumen.

Fuente: Autoría propia

Los eventos microtrombóticos son claves dentro de la fisiopatología de la sepsis. En este sentido, las plaquetas representan dianas terapéuticas en esta entidad patológica al combinar sus mecanismos de inflamación y coagulación que promoverán un daño endotelial en el que las plaquetas activadas expresan y liberan citoquinas, quimioquinas y moléculas de superficie que son almacenados en los gránulos plaquetarios y cuyo desenlace inmunológico derivará en el reclutamiento de leucocitos al tejido injuriado.

La formación de plaquetas jóvenes, las que se caracterizan por su mayor tamaño y mayores características protrombóticas que las plaquetas viejas, está precedida por el estímulo de la trombopoyetina sobre el megacariocito, el que cambiará su estructura mediante la emisión de pseudópodos alargados convirtiéndolo en una estructura denominada proplaqueta (13) (14) (15). Aunque aún no resulta del todo claro, se conoce que en la sepsis las plaquetas, principalmente las jóvenes, mantienen una respuesta excesiva de acuerdo a la fisiopatología de la enfermedad, al activarse en respuesta al estímulo generado por interleucinas proinflamatorias, aumentan de tamaño y modifican su morfología a una forma esférica (16). Además, participan activamente en la inmunidad innata y adaptativa expresando receptores transmembrana tipo Toll, que reconocerán patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y receptores de superficie para inmunoglobulina G respectivamente. Nishimura y col. (17) demostraron que las plaquetas jóvenes promueven desenlaces negativos en la sepsis debido a sus diferencias funcionales.

Medición del volumen medio plaquetario

Medir el VMP resulta complejo dentro del punto de vista técnico, razón por la que este parámetro no es muy utilizado cotidianamente. Entre las técnicas más utilizadas para su medición tenemos: el sistema Beckman-Coulter que emplea impedanciometría, calculando el VMP a través de una curva plaquetaria ajustada y la dispersión de láser en dos ángulos con histograma plaquetario calculado por el ángulo de dispersión más alto. Se ha correlacionado los resultados obtenidos de estas dos modalidades de medición del VMP, obteniendo alrededor de un 40 % de diferencia entre ellas. Cabe mencionar que para estas técnicas no existe una calibración estandarizada. Además, el anticoagulante utilizado marca diferencias en la medición final, ya que en muestras en las que se empleó el ácido etilen diamino tetracético (EDTA), utilizando impedanciometría, se observó un incremento progresivo del tamaño plaquetario, lo que no ocurrió al emplear citrato como anticoagulante (12).

En nuestro medio, para el análisis de plaquetas y sus índices, se emplean tubos con 7,5 mg de EDTA tripotásico en su gran mayoría, pues este anticoagulante protege a las plaquetas al reducir su activación y minimiza su daño producido por el contacto de la sangre con el vidrio del tubo (18).

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v5i4.169

Volumen medio plaquetario en sepsis:

Diversos trabajos han estudiado el comportamiento del VMP en diferentes escenarios. Vélez P, et al. realizaron un estudio prospectivo, observacional, longitudinal con 125 pacientes con sepsis y 125 pacientes sin sepsis ingresados en la UCI. Se evaluó el VMP al ingreso y al día 3 de hospitalización, los resultados mostraron que con un punto de corte de 9,85 fL el VMP obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,58, S: 30,48 %, E: 88,76 %, VPP 76,20 %, VPN 52 %, odds ratio (OR: 3.30). Se concluyó que este parámetro se encuentra más elevado en pacientes con sepsis (19). Otros estudios realizados por el mismo grupo asociaron un incremento de la mortalidad de pacientes críticos con un VMP > 8,7 fL (AUC: 0,87) (20) (21). De igual forma, un punto de corte mayor o igual a 8.45 fL al inicio de la sepsis mostró alta probabilidad de no sobrevivir (22). Punto de corte muy parecido al obtenido por investigadores de la Klinikum St. Georg (Leipzig, Alemania) (23) en 151 pacientes con sepsis documentada en el que se evaluó positivamente este parámetro como predictor de mortalidad al inicio de los síntomas, en la admisión hospitalaria y con hemocultivos positivos.

Sánchez-Calzada et al, (24) mediante un estudio prospectivo con 202 pacientes, concluyeron que el VMP inferior a 7,7 fL es un parámetro que puede descartar etiología infecciosa. Tajarernmuang et al. (25) realizaron un metanálisis de 11 estudios observacionales en el que se incluyeron 3.274 pacientes en estado crítico por todas las causas, los resultados obtenidos concluyeron que el VMP incrementado desde el tercer día es un buen biomarcador de mortalidad.

Otro metanálisis realizado por Vélez et al, (7) valoró 10 estudios que a diferencia del de Tajarernmuang, evaluó al VMP en pacientes críticos sépticos, concluyendo que el incremento del VMP se asocia a mayor mortalidad en pacientes críticos con sepsis, especialmente si su evaluación se realiza a las 72 horas de evolución clínica.

Yalavarthi et al, en 2018 (26), observaron el comportamiento de los índices plaquetarios (VMP, contaje de plaquetas y ancho de distribución) en pacientes con trombocitopenia inmune, trombocitopenia de causas no inmunológicas (sepsis) y otras causas, concluyendo que, ante la presencia de trombocitopenia debida a destrucción acelerada de plaquetas, el VMP tuvo un incremento importante.

Estrada R, et al (27), mediante un estudio de clase retrospectivo, con 98 pacientes de una sala de emergencia, concluyó que un VMP > 9,2 fL es un fuerte predictor de mortalidad a los 28 días, en pacientes con sepsis y choque séptico, mostró un área bajo la curva 0.64, valor predictivo positivo (VPP) 56,2 %, valor predictivo negativo (VPN) 74,2 %, sensibilidad (S) 51,4 %, especificidad (E) 77,7 %.

Importancia de los linfocitos y neutrófilos dentro de los mecanismos de respuesta inmune en la sepsis

La respuesta inmune innata muestra un conjunto de reacciones celulares de manera inmediata en respuesta a un agente infeccioso, para ello resulta imprescindible la acción de efectores inmunológicos como son células dendríticas y polimorfonucleares fagocíticos como los neutrófilos y macrófagos, que serán los encargados del control y erradicación del agente infeccioso. Estas células actúan mediante la acción de receptores reconocedores de patrones (PRR) localizados en su membrana celular, otras células inmunes como macrófagos, neutrófilos y monocitos también poseen estos receptores en sus organelas intracelulares. Los receptores tipo toll por sus siglas en inglés TLR y los receptores de dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD) son los tipos más conocidos de PRR cuya función principal está en reconocer a los PAMP y a los patrones moleculares asociados a daño (DAMP). Estos últimos son estructuras citoplasmáticas, nucleares y mitocondriales de la bacteria que poseen características inflamatorias al pasar al medio extracelular, se considera como ejemplo de estos al trifosfato de adenosina (ATP), al ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNm), proteínas de choque térmico (HSP), mitocondrias extracelulares, entre otros (28)(29) . Entre los PAMP de más importancia tenemos al lipopolisacárido perteneciente a la membrana celular de bacterias Gram negativas que será reconocido específicamente por el TLR-4 y al peptidoglicano característico de las Gram positivas cuyo receptor efector será el TLR-2; una vez reconocidos estos productos derivados de la estructura bacteriana, se inicia la vía de señalización por acción del factor de transcripción nuclear kappa b (NF-kb) que lleva la señal al núcleo, allí ocurre la activación celular y se expresan todos los genes implicados en la respuesta inflamatoria posterior con la producción de interleucinas (IL) proinflamatorias como IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-□), quimiocinas como moléculas de adhesión celular tipo 1 (ICAM-1), moléculas de adhesión celular vascular tipo I

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v5i4.169

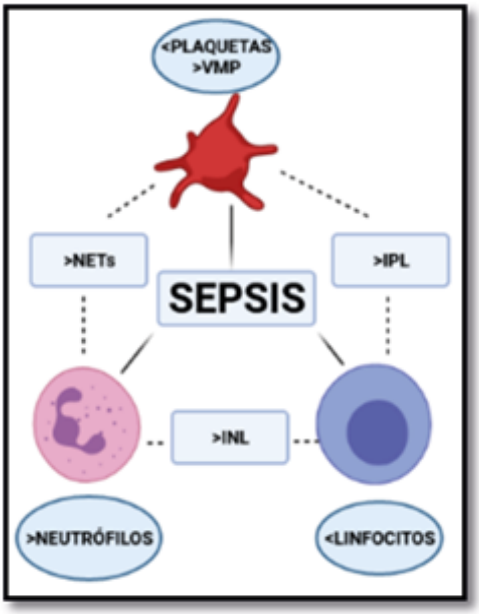
(VCAM-I) y vasodilatadores como el óxido nítrico, entre otros (30) (31).

Los neutrófilos se consideran células clave dentro del sistema inmune innato, ya que reconocen y destruyen a los agentes patógenos a través de procesos como adhesión, quimiotaxis, fagocitosis, liberación de moléculas citotóxicas y netosis (32), seguido de su muerte mediante apoptosis. En la sepsis grave no existe esta regulación, lo que condiciona la activación excesiva de neutrófilos que los llevan a una vida prolongada, favoreciendo de esta forma la disfunción endotelial y citotoxicidad. Los linfocitos T colaboradores una vez que son activados por células presentadoras de antígenos se consideran protagonistas de la respuesta inmunológica adaptativa, ya que mantienen un estado proinflamatorio. En la sepsis grave, es característica la muerte acelerada de este linaje celular por apoptosis, lo que conlleva a su depleción y, por ende, la pérdida de sus funciones reguladoras(33) .

De igual forma, la inflamación local o sistémica produce cambios fisiológicos y estructurales sobre el glicocálix endotelial, principalmente en las etapas iniciales de la sepsis, pues si no ocurre una reversión adecuada de estos eventos, se culminará en un daño endotelial irreversible. En este contexto, los neutrófilos y monocitos mantienen un equilibrio ordenado entre factores inflamatorios y antiinflamatorios, si ocurre la ruptura de este equilibrio, se potencia la acción de citocinas y compuestos proinflamatorios resultando en la exteriorización y sobreexpresión de moléculas como ICAM-1 y VCAM-1 (cubiertas por el glicocálix), que promueven el rodamiento, adherencia y migración de leucocitos (diapedesis), lo que lleva a daño tisular y mayor estrés oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS). Toda esta cadena de sucesos resultará en una mayor fuga capilar, es decir, mayor edema, alteración de la hemostasia con formación de microtrombos y pérdida del tono vascular(34).

En síntesis, la función inicial de neutrófilos y posteriormente de linfocitos tiene la finalidad de resolver la infección y reparar los tejidos con base en la acción regulada de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, limitando el proceso inflamatorio al sitio de la lesión, si se altera este equilibrio, se generará un compromiso ya sistémico con daño y disfunción multiorgánica y, por ende, mayor mortalidad (figura 2).

Figura 2. Índices citométricos derivados de plaquetas, neutrófilos y linfocitos con sus variantes de producción en sepsis.



VMP (volumen medio plaquetario), NETs (netosis), INL (índice neutrófilo-linfocito), IPL (índice plaqueta-linfocito). Autoría propia.

Fuente: Autoría propia.

Utilidad del índice neutrófilo – linfocito en sepsis

El INL representa la relación entre el contaje absoluto de neutrófilos dividido para el contaje absoluto de linfocitos, el uso de este marcador se fundamenta en la neutrofilia y la linfopenia que son respuestas características de estados infecciosos como la sepsis, en la que un mayor estado inflamatorio será representado por un INL más alto (6). Con base en esta premisa, se han realizado algunos trabajos que estudiaron a este parámetro como predictor de gravedad y mortalidad en la sepsis, obteniendo resultados variables.

Xia et al, (35) en 2014, obtuvieron resultados favorables en cuanto al rendimiento del INL como factor pronóstico de bacteriemia con eficacia similar a la procalcitonina. Akilli et al, en el mismo año, identificaron un INL >11,6 como factor independiente de mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses en pacientes que ingresan a emergencia críticamente enfermos y que requieren una UCI, concluyendo, que valores superiores al punto de corte establecido se relacionaron con mayor progresión a sepsis y DMO (36).

En 2015, Reyes-Gálvez J. et al, mediante un estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico,

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v5i4.169

transversal, en pacientes con sepsis abdominal intervenidos quirúrgicamente, marcaron un punto de corte para el INL en 18, con un AUC: 0,66 para predecir gravedad y de 0,70 para mortalidad, sin embargo, estos resultados no fueron lo suficientemente sensibles y específicos para establecer su uso, ya que la escala APACHE II mostró mejores resultados (37).

Gonul G. et al, en 2015, correlacionaron el INL con procalcitonina en un estudio retrospectivo que incluyó a 1.468 pacientes con sospecha de bacteriemia y sepsis, concluyendo que un valor de INL menor a 5. Al utilizar los criterios de exclusión adecuados, se correlacionó positivamente con la elevación de procalcitonina para el diagnóstico de infección y sepsis (38).

En 2017, Vallejo et al, realizaron un estudio analítico, retrospectivo, observacional, en pacientes con bacteriemia diagnosticada mediante hemocultivos positivos comparados con pacientes con hemocultivos negativos, obteniendo como resultados un punto de corte de 13,2 para el INL con una AUC de 0,71 con S: 63 % y E: 71,6 % (39).

En 2019 Vélez et al. realizaron un estudio observacional, prospectivo, analítico en 149 pacientes de la UCI con diagnóstico de sepsis o choque séptico, donde evaluaron el INL al primer y segundo día de hospitalización como predictor de mortalidad, se obtuvo una asociación negativa con la mortalidad con un AUC de 0,53, sensibilidad del 47,1 % y especificidad del 48,4% (40).

Conclusiones

Después de lo analizado y sujetos a la evidencia, no tenemos un punto de corte estandarizado para el VMP asociado al incremento en la mortalidad en pacientes sépticos. Factores como población de estudio variable, técnicas diferentes de medición, tipo de anticoagulante empleado y el tiempo utilizado para su medición posterior a la toma de muestra reflejan que obtener un valor fijo se considere complicado. Sin embargo, valores superiores a 9 fL han demostrado correlación significativa con estados inflamatorios y protrombóticos asociados a daño endotelial, como la sepsis.

De igual forma que para el VMP, el INL no tiene un punto de corte establecido para diagnóstico ni predicción de mortalidad en sepsis. Sin embargo, es un parámetro útil para el diagnóstico de infección, más su utilidad como predictor de mortalidad aún está en investigación, por lo que se deberá continuar el estudio.

Tanto el VMP como el INL pueden considerarse como guía diagnóstica y pronóstica en sepsis y su asociación con otros parámetros, potencian sus resultados.

Hoy en día, existen muchos parámetros que ayudan en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis, algunos ya de uso frecuente y otros aún en estudio. Sin embargo, la mayoría de ellos resulta de limitada accesibilidad. Obtener nuevos parámetros de laboratorio de fácil acceso, menor costo y con efectividad comprobada se vuelve una necesidad. Los marcadores que han sido objeto de estudio en esta ocasión tienen un futuro prometedor dentro de la medicina hospitalaria, ya que su uso cotidiano permitiría un manejo más precoz y adecuado, sin requerir de pruebas especiales y costosas, lo que redireccionaría recursos económicos para cubrir diferentes necesidades en el manejo del paciente en estado crítico.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés con la publicación de este artículo.
Fuente de financiamiento: autofinanciado

Referencias:

1. Shankar-hari M, Phillips GS, Levy ML, Christopher W, Liu VX, Deutschman CS, et al. HHS Public Access. 2017;315(8):775–87.
2. Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Getchalarat N, Wuthiekanun V, Stephens DP, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. Clin Infect Dis. 2007;45(3):308–14.
3. Tanriover MD, Guven GS, Sen D, Unal S, Uzun O. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. Epidemiol Infect. 2006;134(2):315–22.
4. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas (Cuba) Y, Rodríguez Pantoja M, Lemes Sánchez Y, Quesada Castillo Y, Rodríguez Paz Y, Rodríguez Pantoja M, et al. Medisan. Medisan [Internet]. 2020;24(2):252–62. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192020000200252&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Arias J, Balibrea L. Utilización de índices de gravedad en la sepsis. 2001;66–75.
6. Report C. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill Pomer neutrofilov a lymfocytov — rýchly a jednoduchý

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v5i4.169

ukazovate systémového zápalu a stresu v kritických stavoch. :5–14.
7. Vélez-Paez JL, Velarde-montero C, Irigoyen-mogro E, Vélez-páez P. Volumen plaquetario medio como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis : revisión sistemática y metanálisis. Rev Infectio, 2020;(April).
8. Chunga LS. Niveles de satisfacción familiar y de comunicación entre padres e hijos* Leves of family satisfaction and communication between parents and children. Av en Psicol [Internet]. 2008;16(1):109–37. Available from: http://www.unife.edu.pe/pub/revpsicologia/sastisfaccionfamiliar.pdf
9. D'Atri LP. Funciones inmunorreguladoras de las plaquetas y su rol en la enfermedad autoinmune. Inst Med Exp CONICET-ANM [Internet]. 2015;239–43. Available from: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/31-vol 19-extraordinario.pdf
10. Davì G, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis. N Engl J Med. 2007;357(24):2482–94.
11. Osuna PP, Ballesteros FN, Moríñigo Muñoz JL, Sánchez Fernández PL, Jiménez AA, Diego Domínguez M, et al. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. Rev Española Cardiol. 1998;51(10):816–22.
12. Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. Med Interna Mex. 2013;29(3):307–10.
13. Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. J Clin Invest. 2005;115(12):3348–54.
14. Thon JN, Montalvo A, Patel-Hett S, Devine MT, Richardson JL, Ehrlicher A, et al. Cytoskeletal mechanics of proplatelet maturation and platelet release. J Cell Biol. 2010;191(4):861–74.
15. 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. 2014;165(2):227–36.
16. Hampton T. Platelets' role in adaptive immunity may contribute to sepsis and shock. JAMA - J Am Med Assoc. 2018;319(13):1311–2.
17. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, Sawaguchi A, Sakata A, Sakaguchi H, et al. IL-1α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. J Cell Biol. 2015;209(3):453–66.
18. Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate ? 2016;m(April).
19. Vélez PA, Baldeón R L, Vélez-Paez JL. The behavior of mean platelet volume in Sepsis in critical patients with and without sepsis. Bionatura. 2021;6(2):1812–7. b
20. Vélez JL. ¿El volumen medio plaquetario es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos? Revisión de la literatura;(January 2018).
21. Vélez JL, Vélez P, Jara A, Bucheli R. ¿Es el volumen medio plaquetario un predictor de mortalidad en sepsis? Vol. 42, Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito). 2017. p. 83–8.
22. Vélez-Páez JL, Armendáriz-Carvajal AC, Rueda-barragán FE. Utility of cytometric parameters and indices as predictors of mortality in patients with sepsis. 2021;(January).
23. Klinikum St.Georg. Tamaño de plaquetas predice mortalidad en sepsis - Cuidados Criticos - Hospimedica. Leipzig, Alemania;2012.
24. Sánchez-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 Med Exp. 2015;3(Suppl 1):A871.
25. Tajarernmuang 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. 2016;2016.
26. Yalavarthi S, Halder NR, Pagidikalava A. Utility of platelet indices in diagnosing the underlying cause of thrombocytopenia due to accelerated platelet destruction. Ann Pathol Lab Med. 2018;5(4): A296-300.
27. Estrada-Escobar RA, Santillán-Santos DA, Merinos-Sánchez G. Volumen plaquetario medio como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en urgencias. Rev Educ e Investig en Emergencias. 2019;1(2):47–53.
28. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: Sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol [Internet]. 2010;10(12):826–37. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nri2873
29. Caicedo A, Zambrano K, Sanon S, Luis Vélez J, Montalvo M, Jara F, et al. The diversity

Código ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v5i4.169

and coexistence of extracellular mitochondria in circulation: A friend or foe of the immune system. Mitochondrion. 2021;58(April):270–84.
30. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. Semin Perinatol. 2006;30(2):69–72.
31. Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta. Arch Argent Pediatr. 2020;118(6):527–35.
32. Cabello Aguilera R, Carrillo Esper R, Godínez Vidal AR. Trampas extracelulares de neutrófilos en sepsis. Med Crítica. 2020;34(2):156–9.
33. Tapia-Jurado J, Carrillo-Esper R, Alberto Peña-Pérez C, Denise Zepeda-Mendoza A, Jimena García-Martínez A, Daniel Baeza-García A, et al. Bases moleculares de la sepsis Molecular bases of sepsis. Rev Med Hosp Gen Méx [Internet]. 2013;76(2):93–103. Available from: www.elsevier.es
34. Velarde Montero CG, Vélez Páez JL, Montalvo Villagómez MP, Jara González FE, Aguayo Moscoso SX, Vélez Páez PA. Rol del glicocálix en la sepsis: Revisión de la literatura y enfoque traslacional. Pro Sci. 2019;3(24):1–10.
35. Xia Y, Guo XG, Ji TX, Chen Q. Neutrophil count to lymphocyte count ratio is a potential diagnostic index for bacteremia in adult. Life Sci J. 2014;11(1):172–7.
36. Akilli NB, Yortanli M, Mutlu H, Günaydin YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: Short- and long-term outcomes. Am J Emerg Med. 2014;32(12):1476–80.
37. Alejandro Reyes Gálvez J. Índice neutrófilo linfocito en sepsis abdominal. Med Int Méx 2016 ene. 2016;32(1):41–7.
38. Gurol G, Ciftci IH, Terzi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Koroglu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? J Microbiol Biotechnol. 2015;25(4):521–5.
39. Vallejo C, Londoño HF, Vargas Zabala D, Solano AF, Tavera K, Maya L. Relación neutrófilos-linfocitos en bacteriemia en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Urgencias. Repert Med y Cirugía. 2017;26(3):138–43.
40. Vélez JL, Calderón AP, Vélez PA, Aguayo SJ. Índices neutrófilo / linfocitos y plaquetas / linfocitos como predictores de mortalidad en sepsis. 2019; (December).