

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA  
HUMANA**

**TESIS**

**VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO COMO  
PREDICTOR DE SEPSIS NEONATAL DE INICIO  
TEMPRANO**

**PARA OPTAR TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**Autor:**

Bach. Cruces Tirado, Nicolás

<https://orcid.org/0000-0002-8733-7006>

**Asesor:**

Dr. Barboza Meca, Joshuan Jordano

<https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>

**Línea de investigación:**

**‘Ciencias de la vida y cuidado de la salud humana’**

**Pimentel – Perú**

**2021**

## **Dedicatoria**

Dedico este proyecto de tesis a Dios y mi familia. A Dios por otorgarme el regalo de la vida y cuidarme en cada paso que doy. A mi familia, por darme su aliento y apoyo incondicional durante toda mi vida.

Esto ha sido posible gracias a Uds.

## **Agradecimiento**

En primera instancia agradezco a los doctores Joshuan Barboza Meca, Edali Ortega Miranda, Jorge Vélez Paez y Christoper Alarcón Ruiz, personas de gran sabiduría quienes se esforzaron para ayudarme a llegar al lugar donde me encuentro.

También quiero agradecer a mi universidad y los amigos que en ella conocí, ya que junto a ellos he prosperado y he logrado importantes objetivos, como culminar el desarrollo de mi tesis con éxito.

## **Resumen**

**Introducción:** El volumen medio plaquetario (VMP) es un mediador inflamatorio empleado como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano (SNIT).

**Objetivo:** Evaluar el VMP como predictor de SNIT.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de estudios de cohorte y casos y controles en cuatro bases de datos. Se analizó la predicción de la SNIT; las intervenciones consideradas fueron edad gestacional, género, peso de nacimiento, mortalidad, leucocitos, plaquetas, VMP y PCR.

**Resultados:** El VMP es significativamente mayor en los neonatos con sepsis, comparado con los neonatos no sépticos (MD 1.38; IC95% 1.01-1.76;  $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 96.7\%$ ). Sin embargo, no se pudo encontrar un punto medio para la predicción de SNIT debido a que en los estudios se notificó los valores del VMP con diferentes técnicas de medición. Por otro lado, no se pudo determinar la verdadera significancia de las variables clínicas asociadas, como prematuridad o bajo peso al nacer, porque fueron tomados en cuenta en muy pocos estudios.

**Conclusiones:** El aumento del VMP durante las primeras 24 horas es predictor de la SNIT, la cual está asociada con un aumento en los valores de PCR y con un mayor riesgo de mortalidad neonatal.

**Palabras clave:** Volumen medio plaquetario; Sepsis neonatal de inicio temprano; Mortalidad neonatal; Revisión sistemática.

## **Abstract**

**Introduction:** Mean platelet volumen (MPV) is an inflammatory mediator used as a predictor of early-onset neonatal sepsis (EONS).

**Objective:** Evaluate MPV as predictor of EONS.

**Methods:** A systematic review of cohort and case-control studies in four databases was performed. The prediction of EONS was analysed; interventions considered were gestational age, gender, birth weight, mortality, leukocytes, platelets, MPV and CRP.

**Results:** The VMP is significantly higher in neonates with sepsis, compared to non-septic neonates (MD 1.38; 95% CI 1.01-1.76;  $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 96.7\%$ ). However, no midpoint could be found for the prediction of EONS because in the studies the MPV values were reported with different measurement techniques. On the other hand, the true significance of the associated clinical variables, such as prematurity or low birth weight, could not be determined because they were taken into account in very few studies.

**Conclusions:** Increase MPV during the first 24 hours is a predictor of SNIT, which is associated with an increase CRP values and with a higher risk of neonatal mortality.

**Keywords:** Mean platelet volumen; Early-onset neonatal sepsis; Neonatal mortality; Systematic review.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Planteamiento del problema.....	7
1.2. Antecedentes de estudio .....	8
1.3. Abordaje teórico.....	9
1.4. Formulación del problema .....	10
1.5. Justificación e importancia del estudio .....	10
1.6. Objetivos .....	10
1.6.1. General.....	10
1.6.2. Específicos.....	10
1.7. Limitaciones.....	11
2. MATERIAL Y MÉTODO .....	12
2.1. Fundamento y diseño de investigación.....	12
2.2. Tipo de muestra inicial seleccionada.....	12
2.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	12
2.4. Procedimientos para la recolección de datos .....	13
2.5. Procedimiento de análisis de datos.....	13
2.6. Criterios éticos.....	14
3. REPORTE DE RESULTADOS .....	15
3.1. Resultados de la búsqueda.....	15
3.2. Características de los estudios incluidos .....	15
3.3. Análisis del riesgo de sesgo .....	25
3.4. Efecto del Volumen Medio Plaquetario en la sepsis.....	25
3.5. Análisis y discusión de los resultados.....	25
3.6. Consideraciones finales.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Planteamiento del problema**

La sepsis neonatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todos los países del mundo (1). En los países en desarrollo logra alcanzar hasta el 30 a 50% del total de las muertes neonatales (2).

La sepsis neonatal de inicio temprano (SNIT), es aquella que se desarrolla dentro de las primeras 72 horas de vida del recién nacido (3). Aquí existe cierto grado de dificultad para su diagnóstico, debido a lo inespecífico de las manifestaciones clínicas en este tipo de pacientes (4), lo cual ha conllevado a la búsqueda de mediadores predictores de sepsis. Un ejemplo es el volumen medio plaquetario (VMP), el cual en la actualidad podría ser útil para el diagnóstico de SNIT (5).

Asimismo, existirían algunos factores de riesgo, neonatales y maternos, que nos conducirían al desarrollo de una sepsis neonatal, tales como prematuridad, bajo peso al nacer, corioamnionitis, ruptura prematura de membranas prolongada, etc. (3). Ahora bien, la asociación entre sepsis neonatal y otros factores, tales como edad gestacional, modo de parto, sexo y edad del neonato, etc., aun no se encuentra bien definida.

Finalmente, se debe tener en cuenta que un abordaje tardío de la SNIT podría dejar secuelas neurológicas graves en estos pacientes (6). No obstante, se debe realizar un uso prudente de los antibióticos, ya que de lo contrario se podría generar una resistencia microbiana (7).

## 1.2. Antecedentes de estudio

Estudio de casos y controles realizado por Oncel M. Y. y colaboradores en Turquía. Se comparó los niveles séricos del volumen medio plaquetario (VMP) en el primer día de vida de 100 recién nacidos con sepsis y 50 controles sanos. Se obtuvieron los valores de  $8.57 \pm 0.67$  y  $7.58 \pm 0.45$  femtolitros (fl), para cada grupo respectivamente. Por ende, se concluyó que los niveles de VPM eran significativamente más altos en los recién nacidos con sepsis. (8)

Estudio de cohorte realizado en Egipto por Shaaban H. y Safwat N., en el cual fueron incluidos 95 recién nacidos prematuros. Posteriormente se identificaron 2 grupos, el primero con 67 neonatos sin diagnóstico de sepsis y 28 con sepsis neonatal. Aquí se obtuvieron los valores de VMP de  $8.11 \pm 0.29$  fl y  $10.23 \pm 0.92$  fl, en el primer día, y  $8.53 \pm 0.42$  fl y  $10.77 \pm 1.16$  fl, en el tercer día, para cada grupo respectivamente. En consecuencia, se concluyó que el VMP puede ser útil para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano. (7)

Estudio de casos y controles realizado en la India por Tiwari, R. y colaboradores, se comparó el VMP de 55 recién nacidos sanos y 54 con diagnóstico de sepsis. Se obtuvieron los valores de  $9.13 \pm 0.64$  fl y  $11.66 \pm 1.36$  fl, en el primer día, y  $9.00 \pm 0.51$  fl y  $11.81 \pm 1.30$  fl, en el tercer día, para cada grupo respectivamente. Por consiguiente, se concluyó que el VMP puede ser útil para detectar sepsis en la vida neonatal temprana. (9)

Estudio de casos y controles realizado por Omran A., Maarroof A., Saleh M. H. y Abdelwahab A. en Egipto. Se evaluaron 70 neonatos nacidos a término, los cuales fueron distribuidos en dos grupos. El primero constituido por 35 recién nacidos con diagnóstico de sepsis y 35 recién nacidos sanos, en los cuales se obtuvieron los valores de VMP de  $10.2 \pm 1.2$  fl y  $8.0 \pm 0.5$  fl,



respectivamente. Por tal motivo, se concluyó que el VMP podría ser utilizado como marcador en el diagnóstico de sepsis neonatal. (10)

Estudio de casos y controles realizado por Mohankumar M. K. y Paulose S. en la India, en el cual fueron incluidos un total de 445 recién nacidos, divididos en 3 grupos. El primero conformado por 39 neonatos con sepsis comprobada por cultivo, el segundo con 183 neonatos con sepsis clínica y el tercero con 223 neonatos sanos. Aquí se obtuvieron los valores de VMP de  $10.9467 \pm 0.93006$  fl,  $10.4021 \pm 0.74426$  fl y  $9.3509 \pm 0.72224$  fl, para cada grupo respectivamente. En consecuencia, se concluyó que el VMP puede emplearse como un marcador diagnóstico adicional para sepsis. (6)

### **1.3. Abordaje teórico**

La sepsis está definida como el síndrome clínico donde existe un proceso infeccioso el cual ocasiona una respuesta inflamatoria sistémica (11). Cuando se logra aislar el germen causante de dicha infección nos encontramos ante un cuadro de sepsis comprobada (1), caso contrario estaríamos ante una sepsis clínica (4).

La sepsis neonatal es el síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección con o sin bacteriemia presentado en los primeros 28 días de vida (12). Se puede clasificar en sepsis neonatal de inicio temprano (SNIT) o de inicio tardío (3). La SNIT se produce dentro de los primeros 3 días (12), aunque algunas bibliografías lo consideran hasta los 7 días (13).

El diagnóstico de sepsis neonatal es difícil de establecer, debido principalmente a lo inespecífico de la clínica del paciente, donde existe inestabilidad de temperatura, taquipnea, hipotensión, hipotonía, distensión abdominal, etc. (10). Sin embargo, existen algunos reactantes de fase aguda y mediadores inflamatorios que son predictores de sepsis, tales como

la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleuquinas 6 y 8, fibrinógeno, etc. (3). Dentro de estos mediadores se encuentra el volumen medio plaquetario, el cual según los estudios de los últimos años podría actuar como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano (5).

#### **1.4. Formulación del problema**

¿El volumen medio plaquetario es predictor de sepsis neonatal de inicio temprano?

#### **1.5. Justificación e importancia del estudio**

Este proyecto de investigación es importante porque buscará establecer la existencia de una correlación significativa entre el VMP y la sepsis neonatal de inicio temprano, lo cual nos permitiría el abordaje oportuno a este tipo de pacientes. Lo antes mencionado se correlaciona con la importancia de determinar si un neonato tiene o no el diagnóstico de sepsis, debido a la alta tasa de mortalidad de dicha condición.

Además, las conclusiones dadas producto de esta revisión permitirán a los médicos tomar una mejor decisión sobre el inicio o no de la terapia para sepsis, sin omitir la importancia de la individualización de cada uno de los casos que puedan presentarse.

#### **1.6. Objetivos**

##### **1.6.1. General**

- Evaluar el volumen medio plaquetario como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano.

##### **1.6.2. Específicos**

- Estimar el volumen medio plaquetario en los pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano.

- Describir las variables clínicas asociadas con sepsis neonatal de inicio temprano.

### **1.7. Limitaciones**

La principal limitación para este trabajo será el tiempo para el desarrollo de la investigación, tanto para la búsqueda como para la síntesis de la información.

## **2. MATERIAL Y MÉTODO**

### **2.1. Fundamento y diseño de investigación**

Debido a la dispersión de la información científica presentada en múltiples trabajos similares con el tema a discusión en esta tesis, se sintetizaron los resultados de dichos estudios mediante una revisión sistemática.

Nuestra revisión sistemática informó de acuerdo con las directrices PRISMA (elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis).

### **2.2. Tipo de muestra inicial seleccionada**

Se realizó búsquedas en Pubmed, Scopus, Web of Science y EMBASE desde noviembre de 2020 hasta abril de 2021. Seleccionando resúmenes de estudios de cohorte y de casos y controles que evalúen el volumen medio plaquetario como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano. No hubo límite por año de publicación. Se excluyeron informes de casos, editoriales, cartas, revisiones narrativas y metanálisis.

### **2.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

En este punto, dos autores (NCT, JJBM) extrajeron los datos de forma independiente mediante formularios predefinidos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso y se consultó a un tercer autor si fue necesario. Se extrajeron: primer autor, año, diseño del estudio, país (es), número de participantes, objetivo, VPM (fL), PCR, mortalidad, conclusión.

Luego, dos investigadores evaluaron el riesgo de sesgo. Tanto en los estudios de cohorte como en los estudios de casos y controles, se evaluaron de forma independiente utilizando la herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS). Esta escala fue desarrollada para evaluar la calidad de los estudios no aleatorios con el fin de incorporar evaluaciones de calidad en la

interpretación de los metanálisis. La NOS evaluó la calidad sobre la base del contenido, el diseño y la facilidad de uso en la interpretación de los metanálisis. Está compuesto por ocho ítems, divididos en tres dimensiones (comparación, selección, tipo de estudio). Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión con un tercer autor.

#### **2.4. Procedimientos para la recolección de datos**

Después de conseguir los permisos en la Universidad Señor de Sipán, dos autores (NCT, JJBM) revisaron de forma independiente los títulos y el contenido del resumen de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron los estudios relevantes y se buscaron los textos completos para una evaluación adicional. Las discrepancias se resolvieron por consenso y se consultó a un tercer autor en caso fue necesario. Los artículos seleccionados se almacenaron en el software Endnote X9.

#### **2.5. Procedimiento de análisis de datos**

Se utilizaron modelos de efectos aleatorios. Los efectos del volumen medio plaquetario (VMP) y otros parámetros se describieron con los riesgos relativos (RR) y las diferencias de medias (DM) con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para los resultados dicotómicos y continuos, respectivamente. La heterogeneidad entre los estudios se investigó mediante la estadística  $I^2$ : 0-30% significará baja, 30-60% moderada y  $> 60\%$  alta. Se realizaron análisis de subgrupos por edad gestacional (recién nacidos prematuros versus recién nacidos a término) para los resultados primarios. También se realizaron análisis de sensibilidad para los resultados primarios mediante modelos de efectos fijos y el método de Mantel-Haenszel debido a la escasez esperada de eventos por sección (es decir,  $<10\%$  de incidencia de resultados dicotómicos). Se utilizaron las funciones `metabin` y `metacont` de la meta biblioteca de R 3.5.1 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

## **2.6. Criterios éticos**

Esta será una revisión sistemática de información pública y abierta en la que no participaron sujetos humanos, por consiguiente, no fue necesaria la aprobación de ningún comité de ética/IRB.

### **3. REPORTE DE RESULTADOS**

#### **3.1. Resultados de la búsqueda**

Se encontró un total de 147 registros en las cuatro bases de datos, de las cuales se eliminó 69 duplicados. De los 68 registros seleccionados por título y resumen, 29 registros se evaluaron a texto completo, y 10 estudios se incluyeron finalmente en la revisión sistemática (4,7,8,10,14–19).

#### **3.2. Características de los estudios incluidos**

Los estudios incluidos en la revisión sistemática según el diseño fueron nueve estudios de casos y controles (4,8,10,14–19) y sólo un estudio de cohorte (7), realizados en países como Egipto (7,10,14), Turquía (4,8,15,18,19), Irán (16), e India (17). El concepto más común respecto a la definición de sepsis entre todos los estudios fue: Sepsis comprobada: signos clínicos de sepsis con aislamiento del patógeno en sangre, lcr u orina. Sepsis probable: signos clínicos de sepsis sin patógeno aislado, con uno o más de los siguientes criterios: (a) fiebre materna, líquido mal oliente, rotura prolongada de membranas más de 12 horas, recuento de polimorfos gástricos de más de 6/hpf; (b) cribado de sepsis positivo con 2 de los 4 parámetros siguientes: recuento total de leucocitos  $<5000/\text{mm}^3$ , proporción de las células en banda a neutrófilos totales igual o superior a 0.2, PCR mayor o igual a 0.6 mg/dl, micro vsg mayor o igual a 15 mm al final de la primera hora; y (c) evidencia radiológica de neumonía. La mayoría de los estudios coincide en que el VMP alto es predictor de sepsis neonatal temprana y que es un biomarcador adecuado, sin embargo, un solo estudio concluye que los valores altos de VMP no fueron significativos (4).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Diseño del estudio	Definición de sepsis	Criterios de selección	VMP (media, SD)	PCR (media, SD)	Mortalidad (n,%)	Conclusiones	Riesgo de sesgo
Shaaban, 2018	Egipto	Estudio de cohorte	Sepsis de inicio temprano es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que ocurre durante las primeras 72 horas de vida y se piensa que es causado por transmisión vertical de organismos de la madre.	Recién nacidos pretermino (<37 semanas de gestación) con uno o más factores de riesgo maternos para sepsis de inicio temprano como: evidencia de corioamnionitis, líquido mal oliente, fiebre materna anteparto/intraparto, ruptura de membranas prematura o prolongada ≥ 18 horas, flujo vaginal anormal y/o leucocitosis en sangre materna (>15,000 leucocitos/ml) . Admitidos en unidad de cuidados intensivos neonatal.	10.23 ± 0.92	14.7 (12 – 24)	10(35.7%)	El vmp tiene una alta sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico de snit. Además, puede ser utilizado como predictor de mortalidad en el rn pretermino.	Bajo



Oncel, 2012	Turquia	Estudio de casos y controles	<p>Sepsis probada: hemocultivo positivo, manifestaciones clinicas de sepsis y elevacion de il-6 y/o pcr. Sepsis clinica: presencia de al menos 3 de las siguientes características:</p> <p>bradicardia (&lt;100 latidos/min), taquicardia (&gt;200 latidos/min), hipotension, hipotonia, convulsiones, apnea, taquipnea, cianosis, dificultad respiratoria, mal color de piel y perfusion, dificultad para alimentarse, irritabilidad, letargo; a lo cual se añade un aumento significativo de il-6 y/o pcr, junto a hemocultivos negativos.</p>	Recien nacidos con sepsis probada o con sepsis clinica. Admitidos en unidad de cuidados intensivos neonatal.	8.57 ±0.67	27.4 (0.11–45.2)	Nr	Los valores de vmp son significativamente mas altos en pacientes con sepsis, probada o clinica, en comparacion con controles sanos.	Bajo
-------------	---------	------------------------------	--	--	------------	------------------	----	---	------

Omran, 2017	Egipto	Estudio de casos y controles	<p>Sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica que ocurre en los primeros 28 días de vida, como resultado de una infección sospechada o comprobada. El diagnóstico de sepsis clínica está hecha por historia, manifestaciones clínicas (con presencia de tres o más de las siguientes: hipotermia, hipertermia, gruñidos, apnea, taquipnea, cianosis, retracciones intercostales, bradicardia, taquicardia, hipotensión, mala perfusión, hipotonía, letargia, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal), hallazgos de laboratorio y hemocultivo. Además, un nivel sérico de PCR &gt;10 mg/l.</p>	Recién nacidos a término, de ambos géneros, con características de sepsis neonatal de inicio temprano o tardío. Admitidos en unidad de cuidados intensivos neonatales.	10.2 ±1.2 fl	27.3 ±13.3 mg/l	Nr	El vmp, tomando como punto de corte de 10,2 fl, es capaz de predecir sepsis neonatal con una sensibilidad y especificidad del 80%.	Bajo
-------------	--------	------------------------------	---	--	--------------	-----------------	----	--	------

Mousa, 2021	Egipto	Estudio de casos y controles	<p>Sepsis comprobada: signos clinicos de sepsis con aislamiento del patogeno en sangre, lcr u orina. Sepsis probable: signos clinicos de sepsis sin patogeno aislado, con uno o mas de los siguientes criterios: (a) fiebre materna, liquido mal oliente, rotura prolongada de membranas mas de 12 horas, recuento de polimorfos gastricos de mas de 6/hpf; (b) cribado de sepsis positivo con 2 de los 4 parametros siguientes: recuento total de leucocitos &lt;5000/mm<sup>3</sup>, proporcion de las celulas en banda a neutrofilos totales igual o superior a 0.2, pcr mayor o igual a 0.6 mg/dl, micro vsg mayor o igual a 15 mm al final de la primera hora; y (c) evidencia radiologica de neumonia.</p>	Recien nacidos a termino, con sepsis neonatal comprobada o sepsis probable. Admitidos en unidad de cuidados intensivos neonatal.	10.03±0.66	57.47±56.9	Nr	El vmp es un parametro plaquetario rentable para el predecir el diagnostico de sepsis neonatal.	Bajo
-------------	--------	------------------------------	--	--	------------	------------	----	---	------

Karabulut, 2020	Turquia	Estudio de casos y controles	La sepsis neonatal de inicio temprano se basa en la presencia de 2 signos clinicos (temperatura corporal, lesiones cutaneas/subcutaneas, inestabilidad cardiovascular, inestabilidad respiratoria, inestabilidad gastrointestinal y hallazgos inespecificos) y 2 signos de laboratorio (leucopenia/leucocitosis, recuento de neutrofilos inmaduros, trombocitopenia, aumento de pcr o pct, hipoglucemia o hiperglucemia, y acidosis metabolica).	Recien nacidos a termino, admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales, con sepsis neonatal de inicio temprano	10.2 ±0.89	17.3 ±6.6	Nr	El vmp es un biomarcador, que en el valor de corte de 9,3 fl, tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 32% para el diagnostico de snit.	Bajo
--------------------	---------	------------------------------	--	--	------------	-----------	----	---	------

Madani, 2019	Iran	Estudio de casos y controles	La sepsis neonatal es un proceso patológico que causa una respuesta sistémica frente a las bacterias que ingresan al torrente sanguíneo, durante los primeros 28 días de vida. De acuerdo a la edad de inicio se clasifica en: sepsis neonatal de inicio temprano ( $\leq 3$ días) y sepsis neonatal de inicio tardío ( $>3$ días).	Recién nacidos con signos y síntomas de sepsis (como hipoactividad, letargia, hipotonía, hiporeflexia, apnea, cianosis, dificultad respiratoria, irritabilidad, hipotermia ( $<35^{\circ}\text{C}$ ), hipertermia ( $>40^{\circ}\text{C}$ ), diarrea, vómitos, mala lactancia y hallazgos de laboratorio como leucopenia o leucocitosis, aumento del porcentaje de neutrófilos y velocidad de sedimentación globular) y/o nacidos de madres con factores de riesgo para sepsis. Admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	10.3 $\pm$ 0.23	Nr	Nr	Los recién nacidos con sepsis tienen valores significativamente más elevados de vmp, con una sensibilidad de 65,3% y una especificidad del 75% para diagnosticar esta patología.	Bajo
--------------	------	------------------------------	---	---	-----------------	----	----	--	------

Hanaganahalli	India	Estudio de casos y controles	Sepsis neonatal es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que origina ciertas manifestaciones clínicas y parámetros laboratoriales alterados.	Recién nacidos a término con sepsis probada (hemocultivo positivo)[grupo i] o sepsis clínica (hemocultivo negativo)[grupo ii]. Admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Grupo i = 9.56±1.21 grupo ii = 8.86±0.98	Grupo i = 66.95±74.78 grupo ii = 18.01±3.39	Nr	El vmp, con un valor de corte ≥9,5 fl, puede predecir el diagnóstico de sepsis neonatal con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 56%.	Bajo
Catal, 2014	Turquia	Estudio de casos y controles	La sepsis neonatal es cualquier infección bacteriana sistémica en el primer mes de vida. De acuerdo al momento de presentación puede clasificarse en: sepsis de inicio temprano (primeros 3-4 días de vida) o sepsis de inicio tardío (después de los 3 días de vida).	Recién nacidos pretermino con sepsis. Admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	10.2 ±0.5	5.7 (16.5)	Nr	El vmp es eficaz para el diagnóstico y seguimiento de la sepsis neonatal en prematuros. Sin embargo, no sería útil para la discriminación de la sepsis según el tiempo de aparición (de inicio temprano o tardío).	Bajo

Aydin, 2014	Turquia	Estudio de casos y controles	<p>La sepsis clinica es aquella que presenta dos o mas hallazgos clinicos (deterioro respiratorio, deterioro cardiovascular, anomalias metabolicas, deterioro neurologico) con alteracion en los hallazgos laboratoriales (leucocitosis (&gt; 34.000 / mm3) o leucopenia (&lt;5.000 / mm3); recuento absoluto de neutrofilos &lt;7.500 / mm3 o &gt; 14.500 / mm3; recuento de neutrofilos inmaduros/totales &gt;0,2; trombocitopenia (&lt;150.000 / mm3)), pero con hemocultivo negativo.</p> <p>La sepsis probada es aquella donde se logra aislar la bacteria patogena en el hemocultivo.</p>	Recien nacidos con sepsis clinica [grupo i], sepsis probada [grupo ii]. Admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatal.	Grupo i = 10.6±1.1 grupo ii = 10.4±0.9	Grupo i = 33.0±3.4 grupo ii = 54.6±5.4	Nr	Los valores altos de vmp no fueron asociados con el desarrollo de sepsis, ya que esto se podria explicar por el aumento de las plaquetas jovenes en la circulacion debido a la destruccion de plaquetas presente en esta patologia.	Alto
-------------	---------	------------------------------	---	---	---	---	----	---	------

Aydemir, 2018	Turquia	Estudios de casos y controles	<p>La sepsis neonatal debe contar con al menos 2 signos clinicos (como modificacion de la temperatura corporal, inestabilidad cardiovascular, lesiones subcutaneas o en piel, inestabilidad respiratoria, alteraciones gastrointestinales, irritabilidad, letargia, hipotonia) y 2 signos laboratoriales (leucocitosis o leucopenia, plaquetopenia, PCR&gt;15 mg/l o PCT≥2 ng/ml, hipoglicemia o hiperglicemia, acidosis metabolica). Si agregamos un hemocultivo positivo estaremos frente a una sepsis probada, caso contrario se denominará sepsis clinica. Aquellos pacientes que cumplieron con los criterios antes mencionados dentro de los 3 dias de vida se definieron como pacientes con sepsis neonatal de inicio temprano, y posterior a los 3 dias se definira como sepsis neonatal de inicio tardio.</p>	<p>Recien nacidos pretermino, con sepsis probada o sepsis clinica, la cual puede ser de inicio temprano o tardio. Admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p>	8.4 (5.9–12.1)	15.0 (0.0–200.0)	42.0 (20.6)	<p>Se determino que los valores del VMP son significativamente mayores en los prematuros con sepsis. Ademas, dichos valores fueron mas altos en los prematuros con sepsis neonatal de inicio tardio que en los de SNIT.</p>	Bajo
---------------	---------	-------------------------------	--	---	----------------	------------------	-------------	---	------

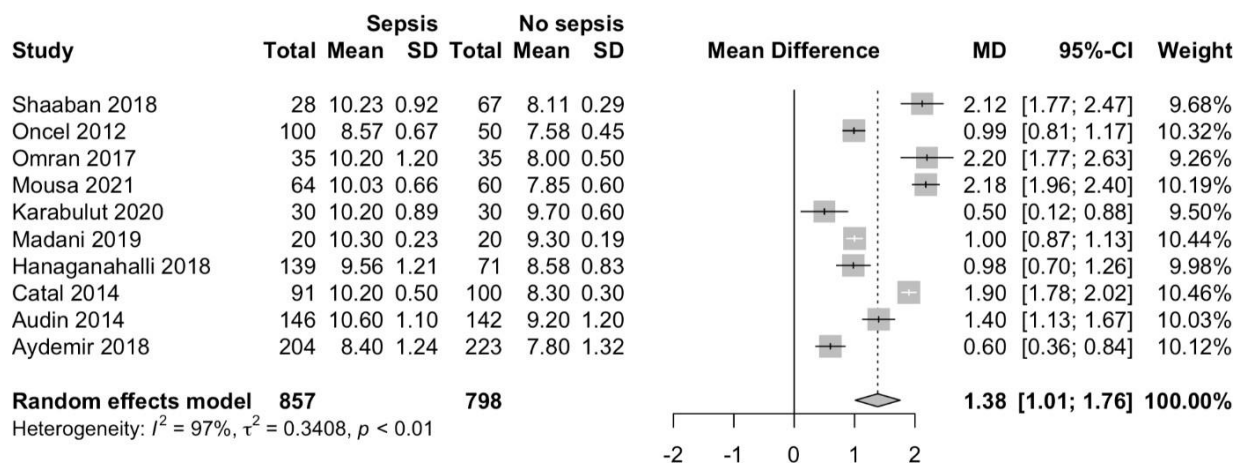


### 3.3. Análisis del riesgo de sesgo

Todos los estudios mostraron un nivel medio-bajo de riesgo de sesgo, luego de la evaluación con la herramienta de Newcastle Ottawa Scale.

### 3.4. Efecto del Volumen Medio Plaquetario en la sepsis

El VMP es significativamente mayor en los neonatos con sepsis, comparado con los neonatos no sépticos (MD 1.38; IC95% 1.01-1.76;  $p < 0.0001$ ;  $I^2 = 96.7\%$ ).



### 3.5. Análisis y discusión de los resultados

Nuestro estudio encontró un aumento de los valores del VMP en las primeras 24 horas en los recién nacidos con sepsis, en comparación con el grupo de control. Por lo tanto, se deduce que valores elevados del VMP es predictor de sepsis neonatal de inicio temprano. Además, evidenciamos un mayor riesgo de mortalidad y un aumento de los valores del PCR en los pacientes con sepsis neonatal.

El diagnóstico de sepsis neonatal tiene como estándar de oro al hemocultivo, el cual posee algunas ineficiencias como la alta tasa de falsos positivos (por contaminación) y la imposibilidad de resultados antes de las 48 a 72 horas (15). Debido a las deficiencias mencionadas se decide buscar alternativas, y es aquí donde aparece la posibilidad de utilizar

los mediadores inflamatorios, como el caso del VMP, el cual permite llevar a cabo el diagnóstico, seguimiento y predicción de la gravedad de la sepsis en neonatos (10).

En la fisiopatología de la sepsis va a existir una alteración en la cascada de coagulación, lo cual permitirá la liberación de múltiples citoquinas pro y antiinflamatorias, conllevando a la formación de trombos. Luego, las sustancias fibrinolíticas y fibrinógenas se agotarán, conduciéndonos hacia una mayor destrucción plaquetaria. Finalmente, la médula ósea incrementará la producción de plaquetas jóvenes, las cuales son más grandes y funcionalmente más activas (7), expresándose en un aumento del VMP y pronosticando así el inicio de la sepsis (17).

Nuestro objetivo es evaluar el uso del VMP como predictor de sepsis. Es preciso mencionar que no se encontraron revisiones sistemáticas previas con la cual pueda compararse este trabajo. Por otro lado, aquí se realizó la búsqueda en cuatro bases de datos, después de la cual se incluyeron a 10 estudios y, además, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo a través de la herramienta Newcastle Ottawa Scale. Respecto al análisis estadístico, nuestro estudio analizó las variables continuas con la diferencia de medias y desviación estándar según la homogeneidad del factor de medición. Adicionalmente, se aplicó el modelo de efectos aleatorios.

La importancia de nuestros hallazgos radica en que el VMP es notificado dentro del hemograma completo solicitado de manera rutinaria. Sin embargo, no se pudo encontrar un punto medio para la predicción de SNIT debido a que en los estudios se notificó los valores del VMP con diferentes técnicas de medición. Asimismo, es gracias a su bajo costo y fácil disponibilidad que se convierte en un marcador con mayor significancia. Otro punto importante por resaltar es la homogeneidad en los estudios, 9 de los cuales fueron del tipo casos y controles, permitiendo una mayor homogeneidad en los grupos estudiados. Los

factores asociados, como prematuridad o bajo peso al nacer, fueron tomados en cuenta en muy pocos estudios, por lo cual no se pudo determinar su verdadera significancia.

### **3.6. Consideraciones finales**

En conclusión, con los resultados de este estudio podemos afirmar que el aumento del VMP puede ser utilizado como predictor de sepsis neonatal de inicio temprano. Por el contrario, no se pudo estimar un valor de referencia del VMP en estos pacientes, debido a que dichos valores varían entre los diferentes estudios revisados, ni tampoco describir las variables clínicas asociadas, porque éstas no fueron tomadas en cuenta de manera uniforme en los estudios investigados e imposibilitando así establecer su significancia.

Por lo antes expuesto, se recomienda solicitar el VMP a los laboratorios de todos los hospitales del país, dentro de las primeras 72 horas de vida de los recién nacidos con sospecha de sepsis, porque nos permitiría predecir el cuadro de sepsis neonatal y así evitar un uso excesivo de antibióticos y hospitalizaciones innecesarias. También, se recomienda a los jefes de los establecimientos de salud de la periferia, una renovación periódica de sus laboratorios con equipos que posibiliten la obtención del VMP, lo cual permitiría predecir la sepsis neonatal y por ende un traslado pertinente a un establecimiento de mayor complejidad para el manejo de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raimondi F, Ferrara T, Maffucci R, Milite P, Del Buono D, Santoro P, et al. Neonatal sepsis: A difficult diagnostic challenge. Clin Biochem [Internet]. 2011 [citado 28 de marzo de 2021];44(7):463-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912011001421?via%3Dihub>
2. Shalaby MM, Sobeih AA, Abdulghany WE, Behiry EG, Ismail YM, Abd-El-Aziz MA. Mean platelet volume and serum uric acid in neonatal sepsis: A case-control study. Ann Med Surg [Internet]. 2017 [citado 28 de marzo de 2021];20:97-102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761638/>
3. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. The Lancet [Internet]. 2017 [citado 22 de marzo de 2021];390(10104):1770-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434651/>
4. Aydın B, Dilli D, Zenciroğlu A, Karadağ N, Beken S, Okumuş N. Mean Platelet Volume and Uric Acid Levels in Neonatal Sepsis. Indian J Pediatr [Internet]. 2014 [citado 28 de marzo de 2021];81(12):1342-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733619/>
5. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2020 [citado 22 de marzo de 2021];99:32(e21649). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32769935/>
6. Mohankumar MK, Paulose S. MEAN PLATELET VOLUME IN NEONATAL SEPSIS- A CASE CONTROL STUDY. J Evol Med Dent Sci [Internet]. 2019 [citado 21 de marzo de

- 2021];8(22):1808-12. Disponible en: [https://www.jemds.com/data\\_pdf/mohan%20kumar--june-3.pdf](https://www.jemds.com/data_pdf/mohan%20kumar--june-3.pdf)
7. Shaaban HA, Safwat N. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018 [citado 21 de marzo de 2021];33(2):206-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886794/>
  8. Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, Canpolat FE, Erdeve O, Oguz SS, et al. Mean Platelet Volume in Neonatal Sepsis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2012 [citado 21 de marzo de 2021];26(6):493-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23143634/>
  9. Tiwari R, Ahmed QR, Sharma RC. Study of Mean Platelet Volume as Predictive Index of Neonatal Sepsis. *Int J Biomed Sci* [Internet]. 2017 [citado 21 de marzo de 2021];8(04): 220-223. Disponible en: <https://www.ssjournals.com/index.php/ijbr/article/view/4083/2767>
  10. Omran A, Maarroof A, Saleh MH, Abdelwahab A. Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018 [citado 27 de marzo de 2021];94(1):82-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28734690/>
  11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference: *Crit Care Med* [Internet]. 2003 [citado 21 de marzo de 2021];31(4):1250-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12682500/>

12. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the Newborn. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2008 [citado 21 de marzo de 2021]; 75 (3): 261-266. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18376095/>
13. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk Assessment in Neonatal Early Onset Sepsis. *Semin Perinatol* [Internet]. 2012 [citado 22 de marzo de 2021];36(6):408-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000512000705?via%3Dihub>
14. Mousa SO, Moustafa AN, Aly HM. Prognostic value of red cell distribution width, platelet parameters, and the hematological scoring system in neonatal sepsis. *Egypt J Haematol*. 2019;44(3):183-9
15. Karabulut B, Alatas SO. Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume on Early Onset Neonatal Sepsis on Term Neonate. *J Pediatr Intensive Care* [Internet]. 2020 [citado 26 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33884215/>
16. Madani SH, Amiri S, Khazaei S, Erfan MBK, Rostami-Far Z, Tarlan M, et al. Platelet Indices as Useful Indicators of Neonatal Sepsis. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences-Jemds*. 2019;8(20):1612-7
17. Hanaganahalli SB, Sreeram S, Bompada M, Kuppannagari SK, Suresh PK, Philipose CS. Is MPV a Predictive Marker for Neonatal Sepsis? A Pilot Study. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2018 [citado 26 de abril de 2021]; 40(7):5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080755/>

18. Catal F, Tayman C, Tonbul A, Akça H, Kara S, Tatli MM, et al. Mean Platelet Volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clinical Laboratory* [Internet]. 2014 [citado 26 de abril de 2021];60(7):1193-200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25134389/>
  
19. Aydemir C, Aydemir H, Kopturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 26 de abril de 2021];18(1):253. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30068303/>