

Fernanda Elizabeth López Yépez¹

Jorge Luis Vélez^{1,2}

1. Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador

2. Hospital Pablo Arturo Suárez. Quito, Ecuador

Financiamiento: El presente trabajo se declara autofinanciado por los autores

Conflicto de intereses: Los autores declaran la no existencia de conflictos de interés.

Consideraciones éticas: En el presente reporte de caso se contó con el consentimiento informado del paciente. Su elaboración y todos los detalles inherentes se basaron en la Declaración de Helsinki.

Correspondencia

Fernanda Elizabeth López Yépez
felopez@uce.edu.ec

Recibido: Marzo - 2024

Aceptado: Mayo - 2024

Forma de citar este artículo:

López Yépez, F. E., & Vélez, J. L. (2024). Volumen medio plaquetario como predictor de mortalidad en sepsis y choque séptico en el paciente pediátrico. Reflexiones. Revista científica Del Hospital Eugenio Espejo, 21(2). <https://doi.org/10.16921/reflexiones.v21i2.118>

Rev Med Reflexiones 2024; 21: 36 - 40.

VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Artículo de revisión

RESUMEN

La sepsis pediátrica es una disfunción orgánica causada por una respuesta desregulada a la infección, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos tiene una incidencia de hasta el 8% de la totalidad de ingresos. El reconocimiento precoz de niños con sepsis es una medida importante para brindar un manejo oportuno y mejorar los resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad.

El diagnóstico de sepsis se plantea en un niño con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección bacteriana, lastimosamente, hay un intervalo entre 24 a 72 horas hasta que se obtengan resultados de pruebas microbiológicas que permitan confirmar o descartar la infección, este hecho, demora la administración de medidas farmacológicas dirigidas. Existen protocolos que validan el uso de biomarcadores para orientar el manejo, entre ellos; proteína C reactiva y procalcitonina, sin embargo, la falta de acceso y su alto costo limitan su uso. En nuestro medio es prioritario encontrar un marcador biológico sensible, económico y rápido que permita predecir la mortalidad en niños sépticos, en este contexto, el volumen medio plaquetario (VMP) es el candidato ideal por su obtención rutinaria, bajo costo y efectividad comprobada, características que lo vuelven atractivo en nuestro entorno muchas veces carente de recursos.

Palabras clave. Sepsis, diagnóstico, pediatría, volumen medio de plaquetario, mortalidad.

ABSTRACT

Pediatric sepsis is an organic dysfunction caused by a dysregulated response to infection, in the pediatric intensive care unit it has an incidence of up to 8% of all admissions. Early recognition of children with sepsis is an important measure to provide timely management and improve morbidity and mortality outcomes.

The diagnosis of sepsis is made in a child with a systemic inflammatory response syndrome associated with a bacterial infection, unfortunately, there is an interval between 24 to 72 hours until results of microbiological tests are obtained that allow to confirm or rule out the infection, this fact, delays the administration of targeted pharmacological measures. There are protocols that validate the use of biomarkers to guide management, among them; C-reactive protein and procalcitonin, however, lack of access and high cost limit their use. In our environment, it is a priority to find a sensitive, inexpensive and rapid biological marker that allows predicting mortality in septic children; in this context, mean platelet volume (MPV) is the ideal candidate due to its routine collection, low cost and proven effectiveness, characteristics that make it attractive in our environment that is often lacking in resources

Keywords. Sepsis, diagnosis, pediatrics, mean platelet volume, mortality.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos MEDLINE, LILACS y WEB of SCIENCES, con las palabras clave en inglés (Sepsis, diagnosis, pediatrics, mean platelet volume, mortality) y en español

(Sepsis, diagnóstico, pediatría, volumen medio de plaquetario, mortalidad).

INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

La sepsis pediátrica es considerada una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección.(1) (2) Se trata de un síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por un cuadro infeccioso.(3)morphology, cell biology, biochemistry, immunology, and circulation Las guías internacionales de la Campaña para sobrevivir a la Sepsis en el paciente pediátrico, define a esta entidad como una infección grave que conduce a disfunción cardiovascular caracterizada por hipotensión, requerimiento de tratamiento con un medicamento vasoactivo, o deterioro de la perfusión. (4)

Pese a que se desconoce la verdadera incidencia, se estima que la sepsis es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. La tasa de mortalidad para esta entidad en pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos pediátricos es del 6-8% y la prevalencia oscila entre el 1 y 26%. (5) (6) De acuerdo a datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) 2019 se ha determinado que la sepsis bacteriana del recién nacido es la cuarta causa de muerte en menores de un año, mientras que las enfermedades infecciosas intestinales ocupan la novena causa de muerte en niños de 0 a 11 años. (7) El reconocimiento precoz de niños con sepsis es particularmente importante para brindar un manejo oportuno y mejorar los resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad.(2)

La sepsis pediátrica al ser una patología inespecífica e incierta, no cuenta actualmente con una prueba diagnóstica estándar por lo que la búsqueda de parámetros clínicos y biológicos que corroboren la enfermedad se vuelve un punto clave para disminuir la morbimortalidad. (3)morphology, cell biology, biochemistry, immunology, and circulation Encontrar biomarcadores que funcionen tanto como pruebas diagnósticas como para monitorear la eficacia terapéutica y la estratificación del riesgo, se ha convertido en una necesidad emergente. (8) Entre los biomarcadores ya estudiados para el diagnóstico y monitoreo de la eficacia de sepsis están la procalcitonina, y la proteína C reactiva, sin embargo, existen nuevos marcadores como IL-27 cuya concentración sérica mayor a 5 ng/ml tiene sensibilidad mayor a 90 % para identificar a niños en estado crítico con infección bacteriana. (8)

La inmunidad innata y adaptativa es inmadura en la población pediátrica, sobre todo en lactantes y neonatos, esto concuerda con la mayor incidencia de procesos sépticos en este grupo de edad. (9) La sepsis de inicio temprano en recién nacidos prematuros es una patología de difícil diagnóstico, el VMP ha demostrado ser útil como biomarcador complementario para el diagnóstico y su uso como predictor de mortalidad aún es meritorio de futuras investigaciones. (10)

Existen estudios en adultos con sepsis que indican la relevancia del recuento plaquetario e índices citométricos como el volumen medio plaquetario (VMP) que influyen de gran manera sobre la mortalidad, es por ello que se vuelve importante establecer conocimientos sobre este hallazgo en la población pediátrica. (5) (10)

PLAQUETAS E ÍNDICES PLAQUETARIOS

Las plaquetas son partículas celulares derivadas de los megacariocitos que desempeñan un papel importante en procesos fisiológicos y patológicos, (5) miden aproximadamente 7 a 11 fL y 1 a 3 μm de diámetro con una vida útil normal de 7 a 10 días. (11) No hay un rango fijo para el VMP, esto puede deberse a la técnica utilizada para medirlo (impedancia o dispersión láser), el anticoagulante utilizado (EDTA o citrato) y el tiempo de la prueba.(12) En los pacientes pediátricos en estado crítico, se han establecido cambios en el recuento y volumen de las mismas debido a que la disfunción endotelial asociada a la inflamación genera su activación y consumo. (5)

Los índices plaquetarios son un conjunto de mediciones que pueden obtenerse rutinariamente en el hemograma mediante analizadores automatizados utilizados para determinar el recuento y la morfología de las plaquetas, son parámetros de laboratorio confiables y de bajo costo. (13) (14)

Estas medidas se modifican en condiciones como la activación del sistema de coagulación, enfermedades tromboticas y la inflamación, el volumen plaquetario medio (VMP) deriva de la morfología plaquetaria y el ancho de distribución plaquetaria (PDW) de la cinética de proliferación. En condiciones fisiológicas, el VMP está inversamente relacionado con el recuento de plaquetas. (15)

El volumen medio plaquetario (VMP) es la relación entre el índice de plaquetas y el recuento de plaquetas, se mide en femtolitros (fl). La disfunción endotelial de los pacientes sépticos genera consumo plaquetario lo que provoca la producción de plaquetas inmaduras por parte de la médula ósea que consecuentemente induce un aumento en el valor del VMP. (5) (16)

En estudios neonatales, el valor de corte de VMP para predecir la mortalidad o para diagnosticar la sepsis temprana se informa que es entre 9,3 fl y 12 fl. Los índices plaquetarios son valiosos indicadores de la gravedad de la sepsis y eficaces predictores de mortalidad (5)

FISIOPATOLOGÍA DE LA ALTERACIÓN PLAQUETARIA EN SEPSIS

Trombocitopenia y sepsis

El concepto de trombocitopenia corresponde a un recuento de plaquetas por debajo de 150 000 / μL , en la edad neonatal varía a 290000 / μL (17). En condiciones fisiológicas, la cantidad de plaquetas en la sangre se puede mantener en un estado de equilibrio por regeneración y eliminación. Durante la sepsis, se altera este equilibrio, las plaquetas se consumen y la médula ósea entrega a la circulación plaquetas en estados inmaduros, mismas que son más grandes y cuyo contenido de ARN es mayor en relación a las plaquetas maduras, las plaquetas más grandes son funcionalmente, metabólicamente y enzimáticamente más activas y pueden liberar quimiocinas y citocinas en respuesta a estímulos endógenos o exógenos más fácilmente en comparación a las pequeñas. (18)

Por lo tanto, la determinación de la fracción de plaquetas inmaduras y el volumen medio plaquetario que estima el tamaño medio de las plaquetas son valiosos predictores de sepsis y estiman casi en tiempo real la trombopoyesis. (16)

Los mecanismos que explican la trombocitopenia asociada a la sepsis son: la disminución de la producción de las plaquetas, rol de los receptores plaquetarios, trombocitopenia inmunomediada, secuestro y coagulopatía de consumo. (19)

Antiguamente se pensaba que la trombocitopenia asociada a la sepsis se producía principalmente por una “insuficiencia medular”, sin embargo, de acuerdo a estudios en neonatos con sepsis, esta afirmación se ha visto refutada debido a que en este grupo etario se evidencio incremento de la trombopoyesis, mientras que, la trombocitopenia se observó únicamente cuando la tasa de consumo de plaquetas había superado a la tasa de producción. (19)

Los receptores tipo Toll (TLR) sobretodo el TLR 4, reconocidos por su acción en la inmunidad innata han sido vinculados como mediadores de la trombocitopenia asociada a la sepsis. El TLR4 derivado de plaquetas promueve la trombosis microvascular en casos de endotoxemia este hecho se asocia hipotéticamente con la trombocitopenia. (19) Otros receptores han sido estudiados entre ellos CD63 (LIMP-1) y CD62P (selectina P) que reflejan la activación plaquetaria, el receptor CD36 (GV IV) que está involucrado en la transducción de señales y CD31 (molécula 1 de adhesión de células endoteliales) involucrada en la migración leucocitaria. Estos procesos se postulan como precursores de alteraciones plaquetarias en la sepsis, pero aún deben ser tomados con precaución debido al limitado estudio en modelos humanos. (19)

El hallazgo de macrófagos y monocitos activados con material hematopoyético en su interior en pacientes sépticos, sugieren que la hemofagocitosis es un factor desencadenante de la trombocitopenia; así mismo, dicha fagocitosis es regulada por la expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Este hecho fue observado en pacientes con malaria, por lo que solo marca una hipótesis más de las causas de trombocitopenia inmunomediada. (19)

Finalmente, el secuestro plaquetario identificado en modelos murinos con sepsis y la coagulopatía de consumo con una mayor formación de agregados plaquetario- leucocitarios arrojan resultados que son difíciles de extrapolar al entorno humano. (19)

Papel de las plaquetas en la sepsis

Durante mucho tiempo el papel de las plaquetas ha sido vinculado específicamente a la hemostasia, proceso regulado por una interacción entre señales inhibitorias que impiden la activación plaquetaria en la vasculatura sana y señales estimuladoras que impulsan la activación y adherencia de las mismas cuando un vaso ha sido lesionado. (20)

Durante la inflamación las plaquetas activadas actúan sobre células diana principalmente sobre los leucocitos y las células endoteliales, lo hacen mediante la secreción de productos proinflamatorios como citocinas, quimiocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y factores que intervienen en cascadas proteolíticas. (20)

La interacción entre plaquetas y leucocitos es un fenómeno que promueve el reclutamiento, activación y migración de los leucocitos durante la inflamación, mientras que el endotelio modificado por

los mediadores provenientes de las plaquetas inicia un proceso que incluye la expresión de moléculas de adhesión celular, factor tisular, producción del factor de Von Willebrand, citocinas, quimiocinas, proteasas y sustancias vasoactivas como el óxido nítrico, lo que favorece la agregación plaquetaria y genera la amplificación de la inflamación en las fases iniciales de la sepsis. (20)

Interacciones de plaquetas y células endoteliales en la sepsis

Durante la sepsis, existe una respuesta endotelial que se lleva a cabo luego de que el complejo de ataque de membrana, que inicialmente se activó para eliminar el patógeno, indiscriminadamente actúa sobre el endotelio causando la formación de dos vías: la inflamatoria y la microtrombótica. La vía inflamatoria se encarga de liberar citocinas inflamatorias mientras que la vía microtrombótica comprende dos pasos, la exocitosis de multímeros inusualmente grandes del factor von Willebrand (ULVWF) y la activación plaquetaria; ambos elementos forman un complejo que desencadena la formación de microtrombos con la particularidad que se produce una reacción endotelial sistémica con alteración anatómica mínima, ya que el vaso permanece intacto sin exposición del factor tisular (Ft). Este proceso se denomina microtrombosis intravascular diseminada (TID) que genera trombocitopenia de consumo, anemia hemolítica microangiopática y el síndrome de disfunción multiorgánica.

Existe una variedad de alteraciones relacionadas con la disfunción endotelial en la sepsis, entre ellas miocarditis, encefalitis, pancreatitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda, estos fenotipos dependen de la heterogenicidad endotelial del huésped y el organotropismo del patógeno, la primera, está gobernada por moléculas dotadas en el endotelio, mientras que el tropismo expresado en diferentes tipos de patógenos determina la invasividad del patógeno en cada paciente.(21)

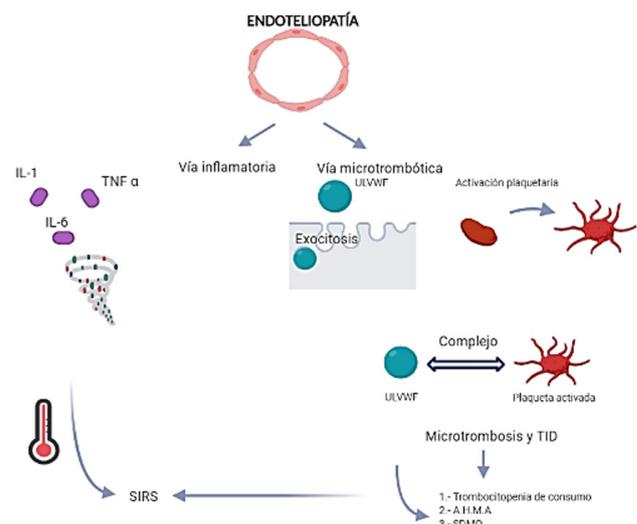


Fig 1. - Interacciones de plaquetas y células endoteliales en la sepsis. IL-1: interleucina 1, IL-6: interleucina 6, TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa, ULVWF: multímeros inusualmente grandes del factor von Willebrand, TID: trombosis intravascular diseminada, AHMA: anemia hemolítica microangiopática, SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Interacción de patógenos bacterianos con las plaquetas

Actualmente se han propuesto varios mecanismos que respaldan la acción protectora que tienen las plaquetas frente a la infección, se consideran como verdaderos sensores de patógenos además de que contribuyen a su eliminación. (20)

La interacción entre plaquetas y bacterias conllevan a la adhesión plaquetaria y dependen de varios mecanismos, de forma directa mediante la acción de receptores tipo Toll, Fcy, receptores del complemento y glicoproteínas e indirectamente por la unión entre bacterias y plaquetas a través de proteínas plasmáticas como el fibrinógeno, factor de Von Willebrand, proteínas del complemento o IG g. El rol que cumplen las plaquetas para generar la eliminación de los patógenos se da al producir péptidos antimicrobianos y liberar mediadores que activan a células inmunitarias, además, dentro de los mecanismos que experimentan para reconocer patógenos está la activación y posteriormente la "propagación" que consiste en la extensión masiva de la membrana plasmática con la expresión de varios receptores de superficie que favorecen la agregación plaquetaria, esto, sumado a la degranulación y liberación de proteínas microbicidas facilitan esta acción. (22)

Se ha estudiado la interacción entre bacterias como la *Escherichia coli* y las plaquetas, durante la infección, la estimulación de los lipopolisacáridos (LPS) presentes en la membrana de las bacterias gram negativas, activan a los TLR4 de las plaquetas llevando a cabo un proceso de activación del pre-ARN mensajero del factor tisular al ARN mensajero maduro con incremento de elementos procoagulantes. Además, las plaquetas pueden experimentar apoptosis tras la estimulación de los LPS. (22)

Los neutrófilos, luego de activarse durante una infección, generan redes de cromatina, histonas y enzimas granulares denominadas trampas extracelulares de neutrófilos (NET), las plaquetas actúan amplificando el área de superficie de los NET (in vitro) y mediante la expresión de receptores de superficie regulan su formación. Sin embargo, la formación exagerada de NET puede producir efectos perjudiciales al promover la coagulación, daño endotelial y trombosis por lo que aún permanecen en penumbra los mecanismos por los que se controlan la formación de las trampas de neutrófilos y su regulación. Se ha expuesto que bacterias gram positivas entre ellas el *Staphylococcus aureus*, tienen la capacidad de unirse a las plaquetas e interaccionan con estas al producir su agregación y posteriormente su adhesión, este proceso restringe en parte y de forma directa la infección bacteriana, además, el efecto protector de las plaquetas se expresa al generar proteínas microbicidas como: la proteína plaquetaria 1 inducida por trombina (t PMP-1) y la β defensina-1 humana como respuesta a la toxina alfa del *Staphylococcus aureus*. (22)

VMP EN SEPSIS COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD: EVIDENCIA ACTUAL

De acuerdo a un estudio prospectivo realizado en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Infantil y Maternidad de la Universidad de Minia (Egipto) se estableció que el recuento plaquetario y la procalcitonina fueron notablemente más bajos en los pacientes que no sobrevivieron, además, el VMP se encontraba incrementado en relación a los que sobrevivieron a la sepsis. (6)

La sepsis se considera una causa importante de muerte en los niños sobre todo en países en desarrollo. (6) El VMP incrementado posiblemente por la producción de plaquetas más grandes y jóvenes no funcionales, se asocia con un estado inflamatorio grave. (23) Tanto el tamaño de las plaquetas como su acción durante el proceso inflamatorio y trombótico que conlleva la sepsis, convierten a las plaquetas en verdaderos marcadores de mortalidad. El score Pediatric Risk of Mortality (PRISM III) predice el riesgo de muerte en la población pediátrica y considera dentro de sus variables al recuento plaquetario y a la trombocitopenia únicamente, siendo el VMP un biomarcador que se asocia a una elevada mortalidad, podría ser tomado en cuenta como un parámetro adicional dentro de esta escala pronóstica y otras ya conocidas. (6)

Actualmente se ha desarrollado el modelo de riesgo de biomarcadores de sepsis pediátrica (PERSEVERE, PERSEVERE II y PERSEVERE-XP) que si bien es cierto no incluyen el VMP más si al conteo plaquetario, marca la pauta para tomar en cuenta nuevos biomarcadores que contemplen estas variables, con el fin de reconocer a los pacientes pediátricos sépticos con riesgo incrementado de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. (24) (25)

Una de las principales causas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos es la insuficiencia respiratoria aguda que requiere manejo ventilatorio asistido, de acuerdo a un estudio retrospectivo y observacional, llevado a cabo en el Hospital de niños, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang, Hangzhou, (China) en donde se investigó la relación entre los índices de volumen plaquetario y la mortalidad hospitalaria en pacientes pediátricos bajo soporte ventilatorio se estableció, que los valores subsiguientes de MPV y PDW después del ingreso pueden estar relacionados con la mortalidad en niños críticamente enfermos. (26) Este dato no solo permite ampliar la visión en cuanto al uso de biomarcadores en terapia intensiva pediátrica sino que marca el punto de partida para desarrollar estudios de investigación sobre los índices plaquetarios como predictores de mortalidad pediátrica.

El período neonatal no está exento de presentar patologías infecciosas siendo la incidencia de la sepsis entre 3,5 a 8,9 por cada 1.000 nacidos vivos en América del Sur contribuyendo al incremento de la morbimortalidad en este grupo etario. Los síntomas clínicos presentes en un neonato séptico son inespecíficos y el hemocultivo constituye la prueba diagnóstica estándar, sin embargo, el tiempo dedicado a obtener resultados es prolongado y no está libre de presentar falsos negativos por lo que se vuelve imperativo conseguir marcadores biológicos predictores tempranos de sepsis. (18) (9) El VMP elevado refleja la activación plaquetaria que se produce en el entorno inflamatorio de la sepsis, este comportamiento fue evidenciado en varios estudios realizados en neonatos con hemocultivo positivo. (27)

El diagnóstico de sepsis neonatal es un problema desafiante y aún más cuando se trata de recién nacidos prematuros, esto se debe a la presencia de sintomatología sutil que no permite establecer una sospecha clínica fuerte de infección y por otro lado dicha sintomatología al ser inespecífica puede ser confundida con otras patologías presentes en el período neonatal. Se ha demostrado que el MPV elevado puede estar relacionado con el estrés oxidativo en los recién nacidos. (28) Varios estudios han

demostrado que el VMP no solo actúa como predictor de sepsis, sino que su incremento es el reflejo de una infección sistémica lo que podría ser usado como herramienta para pronosticar un estado de choque séptico. (10)

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS PLAQUETAS EN LA SEPSIS

Una vez demostrado el papel inmunológico que desempeñan las plaquetas en la sepsis, se buscan dianas terapéuticas dirigidas hacia los mecanismos involucrados. El modelo que implica las vías: inflamatoria y trombótica de las plaquetas en la sepsis, es el foco de actuación de varias propuestas terapéuticas como el uso de agentes antiplaquetarios y la depleción plaquetaria, entre otros.(20)

La sepsis es un estado proinflamatorio y procoagulante en donde la inactivación plaquetaria podría ser el objetivo principal para limitar la tormenta de citocinas, no obstante, no es posible saber con certeza la efectividad de este proceso ya que la sepsis es una compleja interacción entre varios mediadores y elementos celulares. (20)

La trombocitopenia en el paciente crítico, por si sola constituye un predictor de mal pronóstico y la evidencia de hemorragias incrementa aún más este riesgo. por lo que el efecto deletéreo del uso de antiplaquetarios sobre la coagulación también debe medirse con cautela. La decisión sobre la transfusión plaquetaria aún es controversial ya que existe una hipótesis de que la transfusión agravaría la fisiopatología de base en el paciente séptico, en todo caso, debe analizarse el riesgo-beneficio de esta terapéutica, tomando en cuenta las comorbilidades y el riesgo de sangrado que tenga el paciente. (20)

El paciente séptico en estado crítico puede presentar coagulopatía grave que además del tratamiento para controlar la infección amerita monitoreo; en el caso de presentar hemorragia se deberá, por un lado, corregir cualquier lesión anatómica que pueda ser la fuente o en el caso de CID se procede a solucionar el trastorno primario, reemplazo de plaquetas, factores de coagulación o uso de antitrombóticos. Existe debate sobre el uso de inhibidores de fibrinolíticos porque pueden convertir una CID hemorrágica en una alteración trombótica microvascular que empeoraría aún más el estado de hipoperfusión al que llega la sepsis refractaria. (29)

CONCLUSIONES

La sepsis pediátrica es una infección grave que, sin abordaje y tratamiento efectivo, conduce a disfunción orgánica que puede ser mortal por lo tanto el reconocimiento precoz mediante el uso de parámetros clínicos y biológicos mejoran los resultados en cuanto a sobrevida y disminuye la morbilidad.

No se ha logrado establecer un valor definitivo de VMP, ya que este puede variar debido a la técnica utilizada para medirlo, el anticoagulante y el tiempo de prueba, sin embargo, valores de VMP entre 9,3 fl y 12 fl en neonatos sépticos han sido considerados como valiosos indicadores de gravedad y eficaces predictores de mortalidad.

Es prioritario encontrar un marcador biológico sensible, económico y rápido que permita predecir la mortalidad en niños sépticos, en este contexto, el VMP es el candidato ideal por su obtención rutinaria, bajo costo y efectividad comprobada, características que lo vuelven atractivo en nuestro entorno hospitalario muchas veces carente de recursos.

REFERENCIAS

- Baique-sánchez PM, Asistencial M, De S, Cuidados U De, Pediátricos I, Nacional H, et al. Sepsis en pediatría: nuevos conceptos Sepsis in pediatrics: New concepts. 2017;333–42.
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. Vol. 45, Critical Care Medicine. 2017. 1061–1093 p.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315(8):801–10.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis - associated organ dysfunction in children. Intensive Care Med [Internet]. 2020;46(s1):10–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>
- İşgüder R, Ceylan G, Ağin H, Nacaroglu HT, Korkmaz HA, Devrim İ, et al. Increased mean platelet volume in children with sepsis as a predictor of mortality. Turk J Pediatr. 2016;58(5):503–11.
- Sayed SZ, Mahmoud MM, Moness HM, Mousa SO. Admission platelet count and indices as predictors of outcome in children with severe Sepsis: a prospective hospital-based study. 2020;1–9.
- INEC. Estadísticas de defunciones generales en el Ecuador. Investig en Discapac [Internet]. 2019;37. Available from: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadísticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2018/Presentacion_ECEH_2018.pdf
- Wheeler DS, Wong HR. Sepsis in Pediatric Cardiac Intensive Care. 2016;17(8).
- Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, Larson SD, Wynn JL. Immunological Defects in Neonatal Sepsis and Potential Therapeutic Approaches. 2017;5(February):1–8.
- Medicine N. Running title: Mean Platelet Volume in Early Onset Sepsis. 2018;i.
- Celkan TT. What does a hemogram say to us? Turk Pediatr Ars. 2020;55(2):103–16.
- Vélez PA, R LB, Vélez-paez JL. Behavior of mean platelet volume in critical care patients with and without sepsis . 1812;
- Mm ZZ, Mb XX, Mm HN, Mm HD. Conflict of interests Corresponding author: Zhongheng ZHANG SC. J Crit Care [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.04.020>
- Tamelytė E, Vaičekauskienė G, Dagys A, Lapinskas T, Jankauskaitė L. Early blood biomarkers to improve sepsis/ bacteremia diagnostics in pediatric emergency settings. Med. 2019;55(4):1–13.
- Sriram SM, Aroor S, Kini PG, Kanaparthi S, Chakravarthy K. Platelet indices in children with sepsis and their relation to the outcome. 2018;47(4):301–5.
- Nam M, Son BH, Seo JE, Kim IR, Park CK, Kim HK. Improved diagnostic and prognostic power of combined delta neutrophil index and mean platelet volume in pediatric sepsis. Ann Clin Lab Sci. 2018;48(2):223–30.
- Valve BAG, Airway N, Airway O, Tube C. Harri Lane - Pediatric manual.
- Dursun A, Ozsoylu S, Akyildiz BN. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be useful markers to predict sepsis in children. Pakistan J Med Sci. 2018;34(4):918–22.
- Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, Radomski MW. Sepsis-associated thrombocytopenia. Thromb Res [Internet]. 2016;141:11–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.022>

20. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigother C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care* [Internet]. 2017;7(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0337-7>
21. Chang JC. Sepsis and septic shock: Endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb J*. 2019;17(1):1–19.
22. Guo L, Rondina MT. The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. *Front Immunol*. 2019;10(September):1–14.
23. 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. 2020;24(3):162–8.
24. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, Aronson PL, Do DWA, Neuman MI, et al. Updates on pediatric sepsis. 2020;(April):1–13.
25. Oikonomakou MZ, Gkentzi D, Gogos C. Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature. 2020;14:895–917.
26. Ye S, Zhang Y, Zhang C, Xu D. Are platelet volume indices related to mortality in hospitalized children on mechanical ventilation? *J Int Med Res*. 2018;46(3):1197–208.
27. Pamudji KM, Kardana IM. in neonatal sepsis. 2019;59(6):289–93.
28. Go H, Ohto H, Nollet KE, Takano S, Kashiwabara N. Using Platelet Parameters to Anticipate Morbidity and Mortality Among Preterm Neonates: A Retrospective Study. 2020;8(March):1–8.
29. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(6):645–59.