

Volumen plaquetario medio como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis: revisión sistemática y metanálisis

Jorge Luis Vélez-Paez¹, Carlos Velarde-Montero¹, Estefanía Irigoyen-Mogro¹, Pablo Vélez-Páez¹, Paulina Cifuentes-López¹, Jorge W. Vélez², Leonardo Albitres-Flores^{3,5}, Joshuan J. Barboza^{4,5,*}

Resumen

Introducción: El volumen medio plaquetario (VMP) es un biomarcador utilizado en el abordaje integral de la sepsis.

Objetivo: Evaluar la asociación entre VMP con la mortalidad en pacientes con sepsis.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de estudios observacionales en cinco bases de datos. Se analizó la mortalidad asociada con la sepsis; las intervenciones consideradas fueron VMP, APACHE y lactato sérico.

Resultados: Respecto a la mortalidad asociada a sepsis, se encontró un valor significativo en la VMP a las 72 horas (200 fallecidos versus 654 no fallecidos; MD 0.83 IC95% 0.53-1.13, $p = <0.0001$, $I^2 = 72.9\%$); así como el valor de APACHE II (220 muertos frente a 604 no fallecidos; MD 0.81 IC95% 0.62-1.0, $p = <0.0001$, $I^2 = 32\%$). No se encontró significancia estadística para las demás variables clínicas.

Conclusiones: El aumento de la VMP se asocia con mayor riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis, especialmente después de 72 horas de evolución de las características clínicas.

Palabras clave: Volumen medio plaquetario; Sepsis; Mortalidad; Revisión sistemática.

Mean platelet volume as a predictor of mortality in patients with sepsis: systematic review and meta-analysis

Abstract

Introduction: Platelet mean volume (MVP) is a biomarker used in the integral approach to sepsis.

Objective: To assess the association between MVP and mortality in patients with sepsis.

Methods: A systematic review of observational studies in five databases was performed. Mortality associated with sepsis was analysed; interventions considered were MPV, APACHE and serum lactate.

Results: Regarding mortality associated with sepsis, a significant value was found in the MVP at 72 hours (200 deceased versus 654 not deceased; MD 0.83 IC95% 0.53-1.13, $p = <0.0001$, $I^2 = 72.9\%$); as well as the value of APACHE II (220 dead versus 604 not deceased; MD 0.81 IC95% 0.62-1.0, $p = <0.0001$, $I^2 = 32\%$). No statistical significance was found for the other clinical variables.

Conclusions: Increased MVP is associated with increased risk of mortality in patients with sepsis, especially after 72 hours of evolution of clinical features.

Keywords: Mean Platelet Volume; Sepsis; Mortality; Systematic Review

Introducción

Sepsis, definida como la respuesta desregulada a la infección¹, es una de las causas significativas de ingreso a las unidades de cuidados intensivos. En 2018, la sepsis afectó a entre 27 y 30 millones de personas y entre 7 y 9 millones de personas

murieron. La mortalidad varía entre el 15 y el 50% y los sobrevivientes tienen consecuencias a lo largo de sus vidas².

La sepsis interfiere con la distribución del flujo sanguíneo sistémico a través de los mecanismos³, como vasodilatación, trastornos de microcirculación, trastornos de coagulación,

1 Hospital Pablo Arturo Suárez

2 Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

3 Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo – SOCEMUNT. Universidad Nacional de Trujillo. Perú.

4 Unidad de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis. Universidad San Ignacio de Loyola. Lima. Perú.

5 TAU-RELAPED Group, Trujillo, Perú.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbarbozameca@relaped.com

Juan del Corral 937. El Bosque. Trujillo. Peru. Celular: 992108520.

Recibido: 27/06/2018; Aceptado: 17/01/2020

Cómo citar este artículo: J.L. Vélez-Paez, *et al.* Volumen plaquetario medio como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis: revisión sistemática y metanálisis. *Infectio* 2020; 24(3): 162-168

etc.⁴. Sin embargo, los mecanismos precisos de la lesión celular y la disfunción de los órganos inducida por la sepsis aún no se comprenden plenamente y siguen siendo un área activa de la investigación científica.

Se ha demostrado una relación entre el tamaño de las plaquetas y su actividad inflamatoria y trombótica, lo que las convierte en marcadores asociados con la mortalidad en el paciente crítico⁵.

Existen pruebas sólidas de la función del VMP como biomarcador pronóstico en el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico⁶⁻⁸. Sin embargo, su utilidad en la sepsis tiene pruebas controvertidas. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación del VMP y la mortalidad de los pacientes con sepsis a través de una revisión sistemática de la literatura médica.

Métodos

Protocolo

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las pautas de PRISMA. Se seleccionaron estudios observacionales en adultos que evaluaron la asociación entre el VMP y la mortalidad. El protocolo completo utilizado fue registrado en PROSPERO (CRD42019126134).

Criterios de elegibilidad

Se realizó la búsqueda de estudios observacionales (cohortes y casos y controles) sin restricciones de idioma, independientemente de la fecha de publicación. Se excluyeron los estudios experimentales, los estudios descriptivos y las revisiones sistemáticas. Se consideraron los participantes adultos con un diagnóstico de sepsis y que fueron hospitalizados por un período mayor de siete días en la unidad de cuidados intensivos. Entre las exposiciones asociadas a la sepsis se evaluaron la edad, el sexo, la puntuación APACHE II y la puntuación SOFA, el nivel de lactato sérico y el VMP medido a las 24, 48 y 72 horas del diagnóstico, así como el tipo de medición del VMP. La medida de resultado primaria fue la mortalidad en los pacientes con sepsis según los factores de exposición.

Fuentes de información

La búsqueda se realizó el 20 de febrero de 2019 mediante las siguientes cinco bases de datos: Scopus, Web of Science, Medline-Ovid, Cochrane Central y Embase.

Selección de estudios

Los resultados de la búsqueda se descargaron en EndNote, donde se identificaron y excluyeron los duplicados. Se realizó una segunda búsqueda de duplicados en línea con Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Dos autores (JLV-P y JB-M) revisaron de forma independiente los títulos y los resúmenes según los criterios de inclusión y exclusión; las discrepancias se resolvieron por consenso entre ellos. Por lo tanto, se seleccionaron los estudios pertinentes y los textos completos fueron estudiados en detalle por los mismos revisores. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Recolección de datos

Se extrajo la información de los estudios seleccionados finales en una hoja de Excel desarrollada por los autores. El formulario de extracción incluía: nombre del autor, año, tipo de investigación, país, número de participantes, edad media, número de casos y controles, APACHE II, lactato sérico, VMP a las 24 horas, 48 horas y a las 72 horas, y tipo de medición del VMP. La extracción de datos fue realizada por un revisor (JLV-P) y verificada de forma independiente por otro (JB-M); las discrepancias se resolvieron por consenso entre ellos.

Evaluación del riesgo de sesgo

Se evaluó de forma independiente el riesgo de sesgo de los estudios mediante la escala de Newcastle Ottawa. Esta escala fue creada para evaluar la calidad de estudios no aleatorizados con el fin de incorporar las evaluaciones de calidad en la interpretación de metaanálisis. La NOS evalúa la calidad a partir del contenido, diseño y facilidad de uso en la interpretación del metaanálisis. Está compuesta por ocho ítems, divididos en tres dimensiones (comparación, selección, tipo de estudio) de investigaciones de cohorte, transversales o caso-control.

Los datos del estudio se introdujeron en un gráfico en embudo para estudiar la asimetría y evaluar el riesgo de sesgo de publicación.

Análisis estadístico

Para los resultados continuos, las diferencias de medias (MD) y sus IC al 95% o desviación estándar se calcularon mediante el método de la varianza inversa y los modelos de efectos aleatorios. La heterogeneidad entre los estudios se investigó mediante la estadística I^2 : 0-30% significa baja heterogeneidad, 30-60% moderada y >60% alta. Se utilizaron las funciones metacont de la metabiblioteca de R 3.5.1 (www.r-project.org).

Se realizó un análisis de subgrupos basado en el corte en función del tiempo de medición del VMP (24, 48 y 72 horas).

Consideraciones éticas

Esta es una revisión sistemática de información publicada y abierta en la que no participaron sujetos humanos. No fue necesaria la aprobación de un comité de ética del CEI.

Resultados

Resultados de la búsqueda

Se evaluó un total de 254 resúmenes. Después de eliminar los duplicados, quedaron 181 artículos, y 40 fueron estudiados en detalle (Figura 1). Se incluyeron diez estudios en la revisión sistemática (características en la Tabla 1) y nueve de estos artículos se incluyeron en el metanálisis.

Estudios incluidos

De los diez estudios incluidos en la revisión sistemática (2195 participantes), se encontraron seis estudios prospectivos y

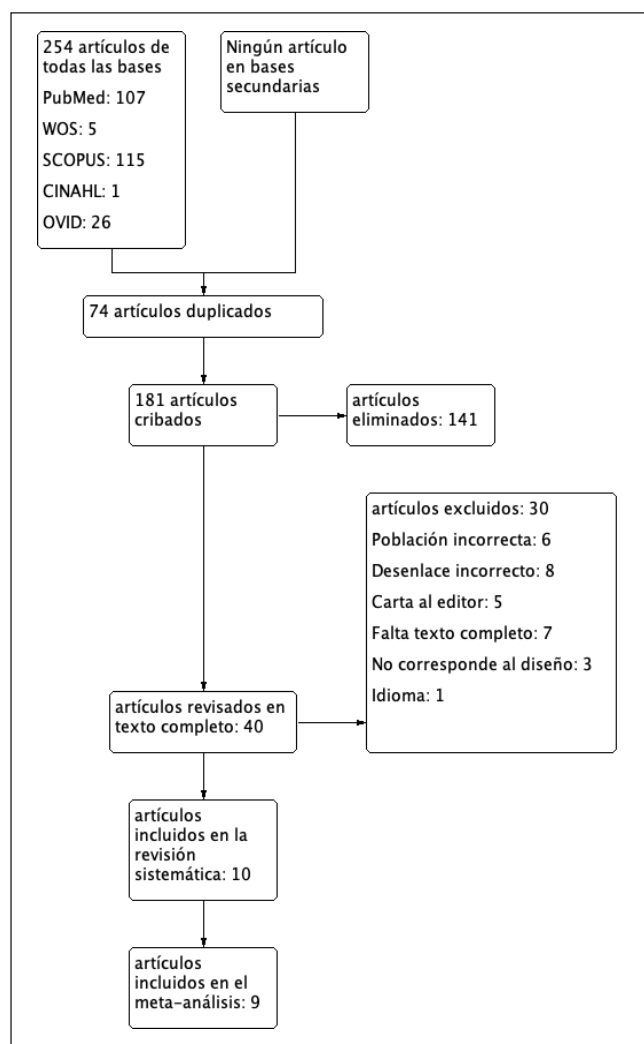


Figura 1. Diagrama PRISMA para la selección de estudios

cuatro retrospectivos. La medida de resultado primaria de los diez estudios fue la mortalidad asociada con la sepsis, donde una de las variables de intervención fue el VMP. El protocolo habitual es realizar la VMP 24, 48 y 72 horas para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis. Los estudios informaron que 1105 participantes con sepsis murieron después de su diagnóstico. Cuatro estudios⁹⁻¹², evaluaron pacientes con sepsis con más de 24 horas de desarrollo, realizando mediciones de laboratorio que incluían MPV medidas por láser óptico o por citometría de flujo a las 24, 48 y 72 horas. Tres estudios^{10,12,13}, evaluaron la escala SOFA y solo cuatro estudios¹¹⁻¹⁴, evaluaron el puntaje APACHE II en pacientes con sepsis. Sin embargo, 5 estudios^{7,9,15-17}, no especifican cómo evaluaron el diagnóstico de la sepsis. Así mismo, tres estudios^{10,11,13}, analizó la mortalidad asociada al lactato y a la sepsis entre sus variables. Sólo se incluyeron nueve estudios en el meta-análisis; el estudio Kitazawa⁷ no se incluyó porque no se pudieron obtener la desviación estándar y los intervalos de confianza para el número de casos o controles, y no hubo respuesta del autor para completar los datos. Los estudios informaron que la VMP fue medida por láser óptico o por citometría de flujo.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La Figura 2 describe el riesgo de sesgo por ítem. El estudio de Djordjevic¹⁶ tenían un alto riesgo de sesgo en las dimensiones de selección, comparabilidad y exposición/resultados.

Efecto de las intervenciones

Los nueve estudios incluidos en el meta-análisis muestran que la VMP medida a las 24 horas no muestra diferencias en el grupo de pacientes con sepsis que murieron en comparación con los que sobrevivieron (780 fallecidos versus 1065 no fallecidos; MD 0.36; IC95% -0.21 a 0.93; $I^2=97\%$; $p=0.2207$; Figura 3). Cuatro estudios que también midieron la VMP a las 48 horas no muestran diferencias en el grupo de pacientes con sepsis que murieron en comparación con los que sobrevivieron (165 fallecidos versus 344 no fallecidos; MD 0.29; IC95% -0.14 a 0.72; $I^2=85\%$; $p=0.1895$; Figura 3). Finalmente, cinco estudios midieron la VMP a las 72 horas y demostraron que la VMP fue mayor en el grupo de pacientes con sepsis que murieron en comparación con el grupo que sobrevivió (200 fallecidos versus 654 sobrevivientes; MD 0.83; IC95% 0.53 a 1.13; $I^2=85\%$; $p < 0.0001$; Figura 3). En general, se demostró que la VMP fue mayor en el grupo de pacientes con sepsis que murieron en comparación con el grupo que sobrevivió (1145 fallecidos versus 2063 sobrevivientes; MD 0.46; IC95% 0.14 a 0.78; $Tau^2=0.49$; $H=4.76$ [4.10; 5.51]; $p=0.0048$; Figura 3).

Con respecto a los cuatro estudios que contemplaron el valor de APACHE II en la mortalidad asociada a la sepsis, se observa que ha sido mayor en el grupo de pacientes con sepsis que murieron en comparación con el grupo que sobrevivió (MD 0.82; IC95% 0.62 a 1.01; $I^2=32\%$; $Tau^2=0.01$; $H=1.21$ [1.00; 2.03]; $p < 0.0001$; Figura 4).

Finalmente, tres estudios evaluaron el valor del lactato sérico en la mortalidad asociada a la sepsis y no mostraron diferencias en el grupo de pacientes con sepsis que murieron en comparación con los que sobrevivieron (MD 2.07; IC95% -0.48 a 4.62; $p=0.11$; $I^2=85\%$).

Discusión

Nuestro estudio encontró que el VMP a las 72 horas es significativo con respecto a la mortalidad en pacientes con sepsis. Se infiere que los pacientes con VMP más alto tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes con VMP más bajo en condiciones de sepsis. Demostramos que el valor de APACHE y del lactato sérico es más elevado en las personas que murieron en comparación con las que no murieron en condiciones de sepsis.

Uno de los factores de riesgo independientes para los pacientes de la UCI es la disminución del recuento de plaquetas. El VMP es una medida del volumen de plaquetas y cuando el consumo de plaquetas aumenta, la médula ósea produce más plaquetas inmaduras. Esto provoca un aumento del valor del VMP¹⁸.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Año	Tipo de estudio	Country	Edad Media (SD) (E/C)	Casos (n)	Controles (n)	VMP 24 horas (media, SD)	MVP 48 horas (media, SD)	VMP 72 horas (media, SD)	Tipo de medida
Becchi	2006	Prospectivo	Italia	71 (1.6)	44	26	9.96 (1.7) / 10.54 (0.9)	10.15 (1.6) / 10.45 (0.8)	10.47 (1.8) / 10.20 (1.1)	Optical laser
Djordjevic	2018	Prospectivo	Serbia	63.21 (15.02) / 45.7	179	213	9.61 (2.11) / 8.61 (1.27)			Flow cytometry
Gao	2014	Retrospectivo	China	61.7 (17.9) / 61.17 (20.6)	88	36	11.2 (0.6) / 10.3 (0.4)			Flow cytometry
Guclu	2013	Prospectivo	Turquia	60.7 (18.5) / 66.5 (18.5)	94	51	7 (0.6) / 8 (0.6)			Not reported
Kim	2015	Prospectivo	Corea del Sur	68.9 (13.0) / 63.7 (15.7)	35	310	9.54 (1.66) / 8.54 (1.1)		10.35 (1.69) / 8.80 (1.01)	Flow cytometry
Kitazawa	2013	Prospectivo	Japón	72.3 (11.3) / 66.8 (15.7)	325	25	7.42 / 7.33	7.42 / 7.67	8.36 / 7.64	Not reported
Lee	2018	Retrospectivo	Corea del Sur	75.8 (9.0) / 70.5 (12.8)	80	155	8.3 (1.5) / 8.2 (1.1)	8.6 (2.2) / 8.3 (1.8)	8.9 (2.3) / 8.4 (1.8)	Flow cytometry
OH	2017	Retrospectivo	Corea del Sur	69 (4.3) / 69 (4.6)	17	103	9.6 (0.4) / 8.4 (0.5)	9.4 (0.5) / 8.6 (0.4)	10 (0.4) / 9 (0.4)	Flow cytometry
Orak	2018	Retrospectivo	Turquia	67.8 (17.0) / 52.9 (20.1)	219	111	8.75 (1.82) / 8.19 (1.66)			Not reported
Zampieri	2014	Prospectivo	Brasil	50.4 (19.5) / 50.3 (16.4)	24	60	11 (0.4) / 11 (0.5)	11.2 (0.4) / 11 (0.5)	11.3 (0.3) / 10.6 (0.5)	Flow cytometry

SD: Desviación estándar; E/C: exposición/control; VMP: Volumen medio plaquetario

Se ha postulado que el tamaño de las plaquetas no está relacionado con la edad, sino con la clase de ploidía del megacariocito que produce las plaquetas. El aumento de la ploidía megacariocitaria ocurre en casos de trombocitopoyesis aumentada¹⁹.

En condiciones fisiológicas, la cantidad de plaquetas en la sangre puede mantenerse en un estado de equilibrio mediante la regeneración y la eliminación. Por lo tanto, tanto el número de plaquetas como su morfología se mantienen relativamente constantes. En condiciones fisiopatológicas, cualquier factor que pueda inhibir la regeneración plaquetaria, aumentar su activación o acelerar su muerte una vez superada la capacidad de autorregulación provocará cambios tanto en el recuento plaquetario como en la morfología y, por tanto, en los índices plaquetarios²⁰.

Las afecciones inflamatorias y trombóticas pueden cambiar el tamaño de las plaquetas. El VMP es el índice plaquetario más comúnmente utilizado y es medido rutinariamente en el conteo sanguíneo completo por el analizador automático²¹. VMP es la relación entre el número de plaquetas y se mide en femtolitros. Las plaquetas más grandes son más reactivas que las más pequeñas, ya que pueden liberar más fácilmente mediadores químicos en respuesta a estímulos endógenos o exógenos²².

La septicemia frecuentemente afecta a las plaquetas y puede causar trombocitopenia²³. Por lo tanto, es posible que el aumento del VMP sea causado por un aumento de la producción de plaquetas más grandes y/o más jóvenes como reacción a la destrucción de plaquetas relacionada con la septicemia²⁴.

La sepsis es un mecanismo de defensa inflamatoria no específico. Se considera un proceso generalizado en el que pueden participar todos los órganos y sistemas. El sistema homeostático no es una excepción y se altera con frecuencia durante la sepsis²⁵. Se ha demostrado que la coagulación y la activación/hiperagregación plaquetaria pueden ocurrir en una fase temprana de este síndrome. Se propone que desempeñen un papel importante en la patogénesis del síndrome de disfunción de órganos múltiples (SOP)²⁶.

Una revisión sistemática, realizada por Tajarennmuang P. et al.³, en 11 estudios (n=3724), que tuvo como objetivo determinar si existe asociación entre el VMP y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Los autores tomaron como desenlace primario la mortalidad en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos o pacientes con sepsis.

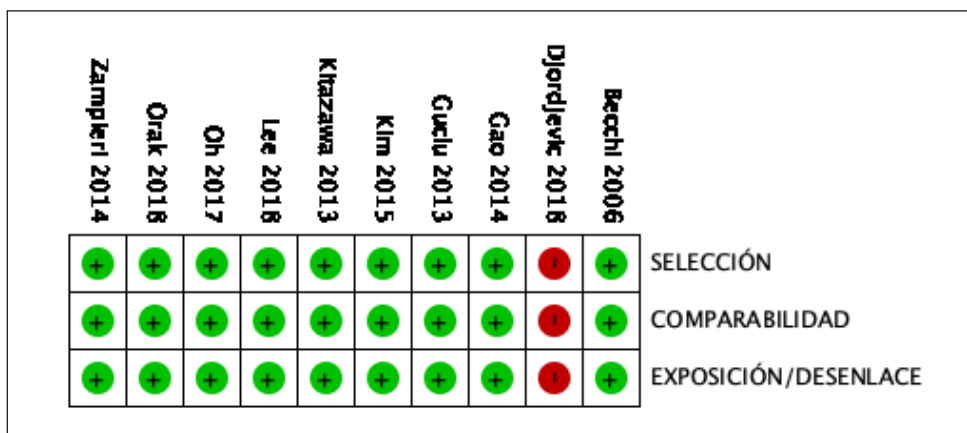


Figura 2. Resumen de riesgo de sesgo

De los 11 estudios incluidos, sólo seis estudios compararon la mortalidad en pacientes con sepsis. Los autores reportaron que no existe diferencias significativas respecto a la mortalidad en los pacientes con sepsis en función de los valores de VMP (SMD 0.166; IC95% -0.215 a 0.546; p=0.393).

Considerando la evidencia publicada, nuestro objetivo primario fue evaluar la asociación del VMP y la mortalidad de los pacientes con sepsis, mientras que en la revisión sistemática de Tajarermuang P., et al³, evalúan de forma general a todos los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. Otro punto es el número de bases de datos con-

sultadas. Mientras que nuestro estudio realizó la búsqueda en cinco bases de datos, el estudio de Tajarermuang P., et al³ sólo realizaron la búsqueda en 3 bases. El número de hallazgos menor en nuestro estudio se debe a la especificación de la pregunta de investigación, de forma que nuestro estudio incluyó sólo 10 estudios mientras que el realizado por Tajarermuang P., et al³ incluyeron a 11 investigaciones. Tanto nuestro estudio como el de Tajarermuang P., et al³ realizaron 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 homoge-

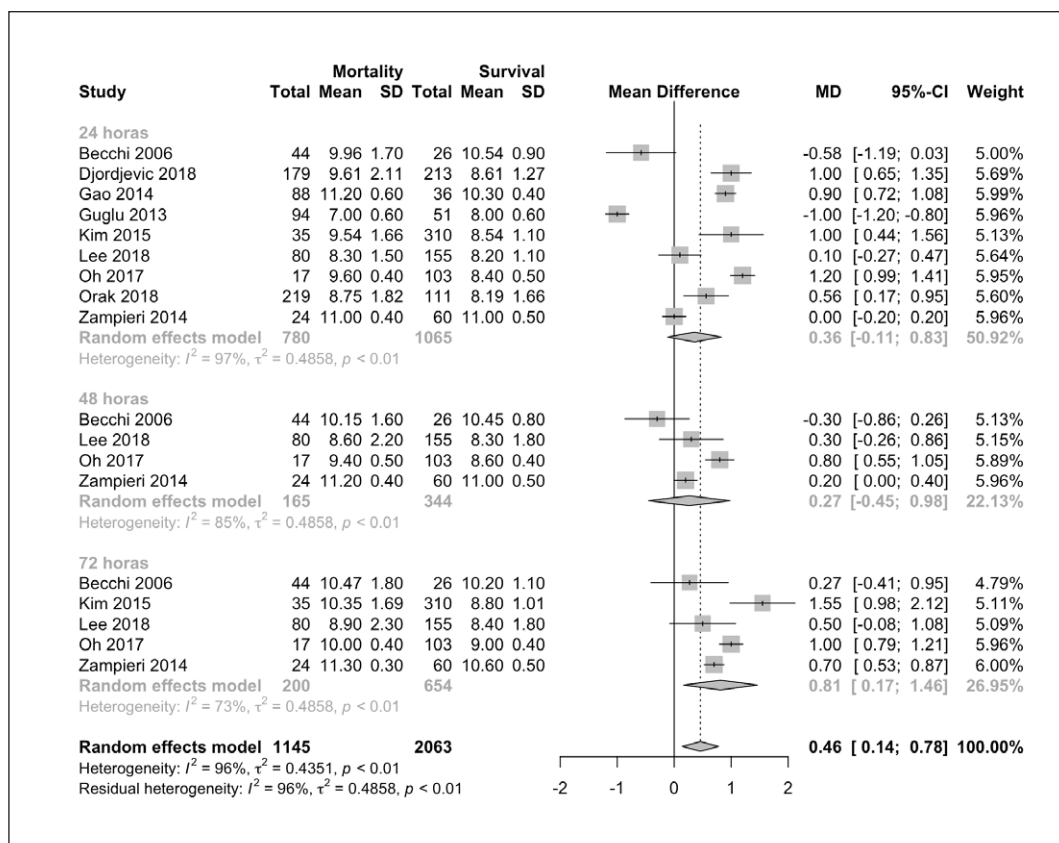


Figura 3. Forest plot del Volumen Medio Plaquetario (VMP) en la mortalidad asociada a sepsis

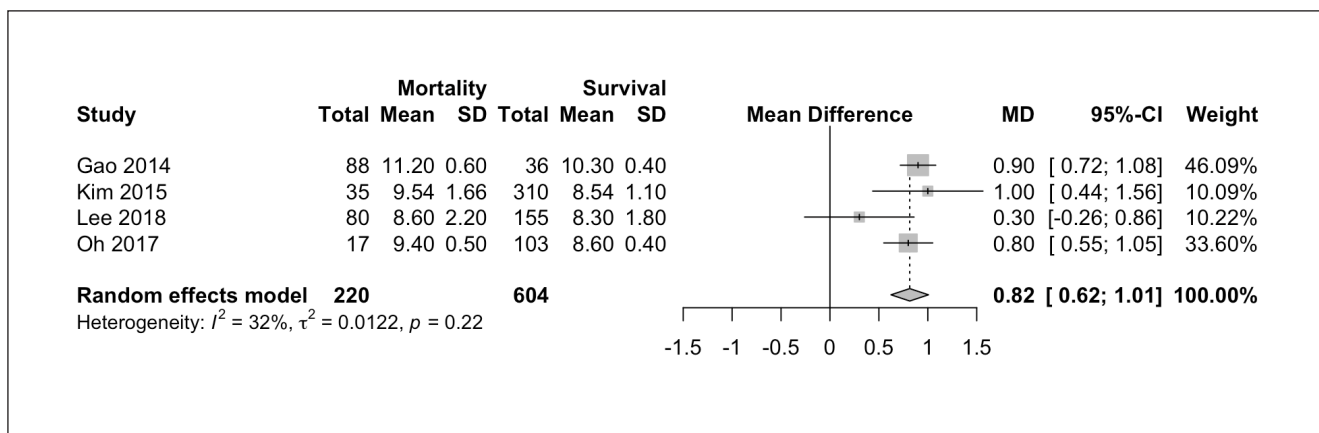


Figura 4. Forest plot de APACHE II en la mortalidad asociada a sepsis

neidad del factor de medición, a diferencia del estudio de Tajarermuang P., et al³ que tomaron como medida de efecto a la diferencia de medias estandarizada y la desviación estándar, lo que dificulta su interpretación para la decisión clínica. Tanto nuestro estudio como el de Tajarermuang P., et al³ aplicaron el método de varianza inversa de Dersimonian y Laird y modelo de efectos aleatorios.

La relevancia de nuestros hallazgos radica en que el VMP es reportado en el hemograma de rutina. Dado que su coste es bajo y su disponibilidad es global, lo que lo convierte en un biomarcador rentable y con un valor pronóstico significativo. Las limitaciones de este estudio se centraron en la heterogeneidad, considerando que muchos de los estudios incluidos fueron retrospectivos, no obstante, los estudios mostraron resultados y unidades que difieren de su método de medición, por lo que la heterogeneidad clínica puede estar presente. Además, no se pudo encontrar un punto de corte que predijera la mortalidad por la diferencia entre los valores de referencia y las muestras diarias de VMP reportadas en los diferentes estudios. Esta diferencia se debió a que los estudios reportaron mediciones de VMP con diferentes técnicas, aunque todas se expresaron en femtolitros; algunos lo midieron con impedancia eléctrica, otros con métodos ópticos y otros no reportaron la forma de medición. El VMP depende de factores como el anticoagulante utilizado. Por lo tanto, tres estudios utilizaron EDTA, lo que significa que las mediciones deben realizarse dentro de la primera hora de la venopunción. Sin embargo, los estudios no describen el tiempo transcurrido entre la toma de la muestra y su procesamiento; sólo podemos asumir que se siguieron protocolos estándar. Afecciones como el tabaquismo, las enfermedades hematológicas, neoplásicas, inflamatorias y las transfusiones también aumentan el tamaño de las plaquetas, y muchas de estas variables no se tuvieron en cuenta en los criterios de exclusión de los diferentes estudios.

En conclusión, con los resultados de este estudio podemos afirmar que el aumento de la VMP está asociado a una mayor mortalidad en pacientes con sepsis, especialmente durante las 72 horas de evolución de las características clínicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con personas ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales (Ley habeas data).

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación. Los autores

References

- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Vincent X, Liu, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):775-87.
- Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1781-5.
- Tajarermuang 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. *Crit Care Res Pract*. 2016;2016:4370834.
- Vélez JL, Vélez P, Jara A, Bucheli R. ¿Es el volumen medio plaquetario un predictor de mortalidad en sepsis? *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2015;42(2):82-8.
- Quintana Díaz M, Cabestrero Alonso D, García de Lorenzo y Mateos A. Coagulación y hemorragia en el paciente crítico: patrón, pruebas diagnósticas y etiología. *Medicina Intensiva*. 2003;27(9):605-14.
- P P, F B, JL M. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. *Revista Española de Cardiología*. 1998;51(10):816-22.
- Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013;52(13):1487-93.
- Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Moríñigo Muñoz JL, Sánchez Fernández PL, Arribas Jiménez A, Diego Domínguez M, et al. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. *Revista Española de Cardiología*. 1998;51(10):816-22.

9. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva anesthesiologica*. 2006;72(9):749-56.
10. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V, de Souza HP, Barbeiro H, da Neto LMC, et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2014;4(1):1-8.
11. Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock*. 2017;47(3):323-30.
12. Lee JH, Park M, Han S, Hwang JJ, Park SH, Park SY. An increase in mean platelet volume during admission can predict the prognoses of patients with pneumonia in the intensive care unit: A retrospective study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208715.
13. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119437.
14. Gao Y, Li L, Li Y, Yu X, Sun T, Lan C. [Change of platelet parameters in septic shock patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(1):28-32.
15. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *African health sciences*. 2013;13(2):333-8.
16. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators of inflammation*. 2018;2018:3758068.
17. Orak M, Karakoc Y, Ustundag M, Yildirim Y, Celen MK, Guloglu C. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patients with sepsis who applied to the emergency department. *Nigerian journal of clinical practice*. 2018;21(5):667-71.
18. Pigozzi L, Aron JP, Ball J, Cecconi M. Understanding platelet dysfunction in sepsis. *Intensive care medicine*. 2016;42(4):583-6.
19. Sanchez-Calzada A, Navarro JL, Delgado L, Torres O, Torres A, Gastelum R, et al. Mean platelet volume as a marker of sepsis in patients admitted to intensive therapy. *Intensive care medicine experimental*. 2015;3(S1):A871.
20. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0119437.
21. Aydemir H, Piskin N, Akduman D, Kokturk F, Aktas E. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2015;26(4):331-5.
22. Ercan V. Platelet volume evaluation in patients with sepsis: associated factors should be considered. *African health sciences*. 2013;13(4):1174.
23. Yaguchi A, Lobo FLM, Vincent JL, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2004;2(12):2096-102.
24. Jackson SR, Carter JM. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood reviews*. 1993;7(2):104-13.
25. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanit F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi Med J*. 2015;36(10):1186-90.
26. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicemia. *J Clin Pathol*. 1983;36(6):693-6.