



Universidad
Norbert Wiener

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA ACADÉMICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

Trabajo Académico

Volumen plaquetario medio como predictor de severidad en pacientes con
leptospirosis, hospital II-2 Tarapoto 2019-2023

Para optar el Título de
Especialista en Hematología

Presentado por:

Autor: Falero Luna, Jorge Luis


Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3971-3002>

Asesor: Dr. Rosales Rimache, Jaime Alonso

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-4849>

Lima – Perú

2026

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSION: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 22/05/2026

Yo, Falero Luna Jorge Luis, egresado de la Facultad de Ciencias de la salud y Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica Laboratorio Clínico y Anatomía patológica / Escuela de Posgrado de la Universidad Privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico “VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON LEPTOSPIROSIS, HOSPITAL II-2 TARAPOTO 2019-2023” Asesorado por el docente: Rosales Rimache Jaime Alonso, DNI: 41111704 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332>, tiene un índice de similitud de Dieciseis por ciento (16 %) con código oid:14912:593818323 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.




Falero Luna Jorge Luis

25745032



Docente
Jaime Alonso Rosales Rimache
DNI: 41111704

Lima, 22 de Mayo del 2026

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSION: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 22/05/2026

A la vez, pongo de conocimiento que el porcentaje de similitud de fuente primaria supera al 4% establecido en la normativa vigente; sin embargo, esta se atribuye a secciones propias del esquema del proyecto de investigación de la UPNW. Por tanto, no debe considerarse como un indicador de incumplimiento durante el trámite administrativo para la titulación.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	¡Error! Marcador no definido.
1.1 Planteamiento del problema	¡Error! Marcador no definido.
1.2 Formulación del problema	¡Error! Marcador no definido.
1.2.1 Problema general	¡Error! Marcador no definido.
1.2.2 Problemas específicos	¡Error! Marcador no definido.
1.3 Objetivos de la investigación	¡Error! Marcador no definido.
1.3.1 Objetivo general	¡Error! Marcador no definido.
1.3.2 Objetivos específicos	¡Error! Marcador no definido.
1.4 Justificación de la investigación.....	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	¡Error! Marcador no definido.
2.1 Antecedentes	¡Error! Marcador no definido.
2.1.1 Internacionales.....	¡Error! Marcador no definido.
2.1.2 Nacionales	¡Error! Marcador no definido.
2.2 Bases teóricas	7
2.2.1 Virus del VIH.....	7
2.2.2 Alteraciones hematológicas.....	9
2.3 Formulación de hipótesis	12
2.3.1 Hipótesis general	12
2.3.2 Hipótesis específicas	12
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....	¡Error! Marcador no definido.
3.1 Método de la investigación	¡Error! Marcador no definido.
3.2 Enfoque de la investigación:	¡Error! Marcador no definido.
3.3 Tipo de investigación:	15
3.4 Diseño de la investigación:	15
3.5 Población, muestra y muestreo	¡Error! Marcador no definido.
3.5.1 Población	15
3.5.2 Muestra	15
3.5.3 Muestreo	¡Error! Marcador no definido.
3.6 Variables y operacionalización.....	17
3.6.1 Definición conceptual de variables	¡Error! Marcador no definido.
3.6.2 Operacionalización de variables.....	19
3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	21
3.7.1 Técnicas	21
3.7.2 Descripción de instrumentos	21
3.7.3 Validación	¡Error! Marcador no definido.
3.7.4 Confiabilidad	¡Error! Marcador no definido.
3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos	20
3.9 Aspectos éticos.....	21

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	22
4.1. Cronograma de actividades.....	23
4.2. Presupuesto	23
REFERENCIAS.....	24

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La leptospirosis es una zoonosis ampliamente difundida y causada por una bacteria del género *Leptospira*, y transmitida por el contacto con la orina de animales infectados, tales como ratas, perros, ganado y otros mamíferos (1). De acuerdo con estimados matemáticos, la leptospirosis presenta una incidencia de 1.03 millones de casos y cerca de 60 mil muertes anualmente (2). En Latinoamérica se reportaron 10,702 casos al año 2015, muchos de ellos ligados a la crianza de animales domésticos y salvajes, y el Perú se ubica como el segundo con mayor número de casos (3). En Perú, debido a las intensas lluvias registradas en el nororiente, el número de casos de leptospirosis se ha incrementado sostenidamente en los últimos 6 años, reportándose 6136 casos en el 2023 (4). En la Región de San Martín, se ha registrado cerca de 500 casos de leptospirosis en el periodo 2021-2023, principalmente de los distritos de Tarapoto y Tocache (5). La leptospirosis cursa con tres periodos clínicos, incubación, septicemia y recuperación, con manifestaciones clínicas que van desde septicemia con fiebre intermitente escalofríos cefalea mialgias artralgias y hemorragias (6), mientras que las complicaciones se caracterizan por ocurrencia de meningitis, insuficiencia renal, hepática, problemas respiratorios, hemorragias severas y miocarditis (7).

El diagnóstico de la leptospirosis puede ser complejo debido a la variedad de síntomas que puede presentar, los cuales se superponen con muchas otras enfermedades como el dengue u otras que cursan con cuadros febriles. Las pruebas de laboratorio coadyuvan con su diagnóstico, y entre las más empleadas en el tamizaje se encuentran los ensayos serológicos basados en ELISA y microaglutinación, y de confirmación, la prueba PCR y hemocultivo (8). También se utiliza la microscopía de campo oscuro en muestras de orina para visualizar al agente causal (9). En estadios temprano de la infección, es más útil la PCR debido a su alta sensibilidad y especificidad; sin embargo, pocos laboratorios regionales cuentan con esta tecnología, por lo que el diagnóstico oportuno se convierte en todo un reto (10). Ante esta situación, es importante un abordaje integral del probable caso, identificando sus determinantes de riesgo, manifestaciones clínicas y pruebas diagnósticas de apoyo, entre las que destaca el hemograma completo, cuyos parámetros pueden alterarse a lo largo de la historia natural de la leptospirosis.

Un marcador disponible y poco valorado es el volumen plaquetario medio (VPM) reportado en el hemograma, cuya disponibilidad y bajo costo puede ayudar como un fuerte predictor de severidad y monitoreo de procesos inflamatorios y trombóticos asociados con infecciones (11). El VPM ha sido evaluado como marcador en procesos inflamatorios como trombosis y disfunción endotelial por su importancia en enfermedades que tienen componente inmuno inflamatorio y protrombótico (12). El VPM ha sido investigado como un posible marcador en diversas enfermedades, incluyendo la leptospirosis y el dengue (13). Ambas enfermedades pueden presentar síntomas similares y afectan las plaquetas, pero la utilidad del VPM para discriminar entre estas dos infecciones sigue siendo un área de estudio con resultados mixtos. Algunos estudios han mostrado que, tanto en el dengue como en la leptospirosis, el VPM puede aumentar debido a la destrucción plaquetaria y la liberación de plaquetas más jóvenes y grandes en respuesta a la trombocitopenia (14, 15). Las plaquetas son no solo mediadores de la coagulación, sino también participantes activos en la respuesta inmunitaria. En infecciones severas como la leptospirosis, la activación plaquetaria es un reflejo de la respuesta inflamatoria sistémica (14). La leptospirosis grave está asociada con un daño endotelial significativo y una coagulopatía, lo cual podría influir en el tamaño y la reactividad de las plaquetas, reflejado en el VPM (16). Sin embargo, si pudiera resultar en un marcador útil para predecir severidad en ambas infecciones, por lo que se requiere explorar más su comportamiento y desempeño en pacientes con leptospirosis.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿El VPM será un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023?

1.2.2 Problemas específicos

- a. ¿Cuáles son los niveles de VPM en pacientes con leptospirosis severa y no severa?
- b. ¿Cuál es el punto de corte que permite identificar severidad en pacientes con leptospirosis?

- c. ¿Cuál es la especificidad, sensibilidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del VPM en la identificación de severidad en pacientes con leptospirosis?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Evaluar si el VPM es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023

1.3.2 Objetivos específicos

- a. Comparar los niveles de VPM en pacientes con leptospirosis severa y no severa
- b. Determinar el punto de corte que permite identificar severidad en pacientes con leptospirosis
- c. Estimar la especificidad, sensibilidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del VPM en la identificación de severidad en pacientes con leptospirosis

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1. Justificación teórica

En infecciones graves, como la sepsis, el dengue y otras enfermedades virales y bacterianas, se ha observado que el VPM puede aumentar debido a la activación y el consumo plaquetario. La leptospirosis, al ser una enfermedad sistémica con potencial para causar inflamación severa y daño endotelial, puede influir significativamente en la dinámica plaquetaria y, por ende, en el VPM.

1.4.2. Justificación metodológica

El enfoque metodológico propuesto permitirá recopilar datos clínicos y de laboratorio de manera sistemática, a través de un software de captura de información como el SPSS, creando una base de datos, utilizando la historia clínica hospitalaria para la recolección de casos con diagnósticos estandarizados para dengue y leptospirosis. Se aplicarán

análisis estadísticos apropiados para evaluar la asociación entre el VPM y el diagnóstico definitivo de cada paciente.

1.4.3. Justificación práctica

La leptospirosis puede presentar una alta variedad de manifestaciones clínicas, desde formas leves hasta graves que pueden incluir insuficiencia renal, hepática, meningitis y hemorragias severas. La identificación temprana de los casos graves es crucial para optimizar la evaluación clínica y reducir la mortalidad. El empleo de marcadores accesibles y fáciles de medir que puedan predecir la severidad de la leptospirosis es crucial para el manejo temprano y efectivo de la enfermedad. El VPM es una medida que se obtiene rutinariamente en los hemogramas completos, por lo que su uso como predictor de severidad no requeriría pruebas adicionales, facilitando su implementación en entornos clínicos diversos

1.5. Delimitación de la investigación

1.5.2. Temporal

Se realizará durante el periodo 2019-2023

1.5.3. Espacial

Se obtendrá información del Hospital II-2 de Tarapoto en la Región de San Martín.

1.5.4. Recursos

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, los gastos serán asumidos por el investigador; sin embargo, se gestionará el apoyo del personal del área de epidemiología, y Estadística, para acceder a la información necesaria para el estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Internacionales

Gancheva G. (2023) en su estudio “Leptospirosis en pacientes de edad avanzada” de diseño retrospectivo, realizaron la descripción de 15 casos de leptospirosis en adultos mayores (de 60 a 78 años) tratados en el Hospital Universitario de Pleven (1976-2012). Los pacientes fueron confirmados serológicamente mediante prueba de aglutinación. Doce casos (80%) presentaron la forma grave de leptospirosis, y comorbilidades (enfermedades hipertónicas, enfermedades pulmonares crónicas, abuso crónico de alcohol y diabetes) en 13 casos. Todos los casos presentaron fiebre, oliguria, sufusiones conjuntivales, hepatoesplenomegalia. Ictericia (14/93%), diátesis hemorrágica (13/87%), vómitos (11/73%), dolor abdominal (10/67%), mialgia (7/47%) e hipotensión (7/47%) también fueron observados. La disfunción renal se expresó por un aumento del nitrógeno ureico en sangre (media $38,1 \pm 24,1$ mmol/L) y de la creatinina sérica (media $347,6 \pm 179,8$ μ mol/L). La disfunción hepática se expresó por un aumento de bilirrubina ($274,6 \pm 210,7$ μ mol/L) y aminotransferasas (ASAT $125,8 \pm 61,6$ UI/L; ALAT $131,3 \pm 126,5$ UI/L). Cinco casos (33%) tuvieron un desenlace letal. En conclusión, la leptospirosis en adultos mayores se relaciona con formas graves y mayor probabilidad de muerte (17).

Muthunatarajan S., et al (2021) en su estudio “*Valor discriminante de los parámetros automatizados del VCS leucocitario en la detección de infecciones tropicales*”, emplearon un diseño transversal en el que se obtuvieron datos poblacionales celulares de casos de malaria, dengue, leptospirosis, tifoidea y rickettsias junto con igual número de casos de controles sanos fueron recolectados y analizados. Se incluyeron 324 casos (50% malaria, 30.9% dengue, 13.9% leptospirosis, 4.0% fiebre tifoidea y 1.2% infecciones por rickettsias. Hubo significancia ($p < 0,05$) en los valores medios de los parámetros del hemograma completo: hemoglobina, recuento total de leucocitos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, ancho de distribución de glóbulos rojos, recuento diferencial de leucocitos, recuento de plaquetas y plaquetocrito entre casos y controles. Concluyeron que el hemograma es una prueba fundamental para la evaluación de todo paciente en estado febril (13).

Daher E., et al (2017) en su estudio “*Cambios en los patrones de leptospirosis: un estudio de tres décadas en Brasil*” de diseño retrospectivo, que incluyó a 507

pacientes con leptospirosis ingresados en hospitales en Fortaleza, noreste de Brasil, entre 1985 y 2015. Encontraron que el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el ingreso fue de 7 ± 4 días. Se observó una disminución lineal en los niveles séricos de urea (190.1 ± 92.7 , 135 ± 79.5 y 95.6 ± 73.3 mg/dL. respectivamente. $p < 0.0001$) y creatinina (5.8 ± 2.9 , 3.8 ± 2.6 y 3.0 ± 2.5 mg/dL. respectivamente. $p < 0.0001$) en cada década. Al mismo tiempo, los niveles de hemoglobina (10.31 ± 1.9 , 10.8 ± 2.0 y 11.5 ± 2.1 g/dL. respectivamente. $p < 0.0001$) y plaquetas (57.900 ± 52.650 , 80.130 ± 68.836 y $107.101 \pm 99.699 \times 10^9/L$. respectivamente. $p < 0.0001$) aumentaron. Además, hubo una tendencia hacia una reducción lineal de la mortalidad (22%, 14% y 11.6%. respectivamente. $p = 0.060$). Concluyeron que la leptospirosis mostró cambios significativos a lo largo del tiempo en esta región (18).

Daher E., et al (2014) en su estudio “*Factores asociados con la trombocitopenia en la leptospirosis grave (enfermedad de Weil)*” de diseño retrospectivo, incluyeron 374 pacientes con leptospirosis grave (enfermedad de Weil). La lesión renal aguda se definió según los criterios RIFLE. La trombocitopenia se definió como un recuento de plaquetas $< 100.000/mm^3$. Encontraron que la trombocitopenia estuvo presente en el momento del ingreso hospitalario en 200 casos (53,5%) y se desarrolló durante la estancia hospitalaria en 150 casos (40,3%). Los pacientes con trombocitopenia presentaron una mayor incidencia de deshidratación (53% frente a 35.3%. $p = 0.001$). epistaxis (5.7% frente a 0.8%. $p = 0.033$). hematemesis (13% frente a 4.6%. $p = 0.006$). mialgia (91.5% frente a 84.5%. $p = 0.038$). hematuria (54.8% frente a 37.6%. $p = 0.011$). acidosis metabólica (18% frente a 9.2%. $p = 0.016$) e hipoalbuminemia (17.8% frente a 7.5%. $p = 0.005$). Los factores de riesgo independientes asociados con la trombocitopenia durante la estancia hospitalaria fueron la enfermedad prolongada (OR: 1,2, $p = 0,001$) y la lesión renal aguda (OR: 6,6, $p = 0,004$). La mortalidad no se asoció con la trombocitopenia al ingreso (12,5% vs. 12,6%, $p = 1.000$) ni durante la estancia hospitalaria (12,6% vs. 11,3%, $p = 0,748$). Concluyeron que la trombocitopenia es una complicación frecuente de la leptospirosis y esta condición estaba presente en más de la mitad de los pacientes en el momento del ingreso hospitalario (19).

Varma M., et al (2014) en su estudio “*Leptospirosis y dengue: un modelo predictivo para la diferenciación temprana basado en parámetros clínicos y bioquímicos*”,

emplearon un diseño transversal y la evaluación de 200 pacientes febriles. Reportaron síntomas como ictericia, oliguria, sensibilidad muscular, leucopenia, trombocitopenia, anemia, VSG elevada, insuficiencia renal e hipoalbuminemia fue la sintomatología más predominante en leptospirosis en comparación con el dengue. Evidenciaron que la mortalidad del dengue solo alcanzo el 1% en comparación al 18% de mortalidad de la leptospirosis, teniendo como predictores de muerte la insuficiencia renal aguda, la hiperbilirrubinemia, el síndrome de dificultad respiratoria, la creatina quinasa elevada y la trombocitopenia; mientras que el dengue tubo como predictores de muerte la trombocitopenia, el síndrome de dificultad respiratoria y la insuficiencia renal aguda. En los datos de laboratorio, una leucocitosis mayor a 11000/mm y VSG >40 mm tenían más probabilidades de ser una indicación de leptospirosis con respecto al dengue (20)

2.1.2 Nacionales

De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica en repositorios nacionales, no se ha encontrado estudios relacionados a la investigación sobre el uso del VPM como predictor de severidad por leptospirosis en pacientes febriles. Esta situación evidencia la necesidad de generar investigaciones sobre un tema muy poco explorado en Perú. La mayoría de las publicaciones sobre leptospirosis se han realizado en perros y roedores, y las encontradas en seres humanos, son reportes de casos, y con una antigüedad mayor a los 15 años. Por ello, no hemos incluido estudios nacionales como antecedentes.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Leptospirosis

La leptospirosis es un problema de salud pública particular debido a su distribución global, su potencial epidémico, su presencia en animales y el medio ambiente natural, y su alto potencial de mortalidad humana, si no se trata. Un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la carga global de leptospirosis es de 873.000 casos graves anuales y 49.000 muertes (21). La leptospirosis es también una de las enfermedades zoonóticas más importantes a nivel mundial. La infección humana resulta del contacto con animales portadores o ambientes

contaminados con leptospiras. Es una importante enfermedad ambiental endémica con una mayor amenaza de epidemias graves, a menudo relacionadas con desastres naturales como inundaciones (22). En los últimos años, la leptospirosis ha reemergido como una de las enfermedades infecciosas de importancia mundial. Generalmente se presenta en urbes tanto de países en desarrollo como desarrollados, así mismo, en zonas rurales con actividades donde se puede tener contacto con animales infectados, esto en el mundo (23). Se han reportado brotes en Brasil, Nicaragua, Guyana y en varios otros países de Latinoamérica, con casos documentados en la mayoría de los países de la región. La mayoría de los casos registrados presentan una manifestación clínica grave, resultando en una mortalidad superior al 10%. No se cuenta con un registro preciso del número de casos en humanos debido al subdiagnóstico o al diagnóstico erróneo (24).

La *leptospira* es una bacteria espiroqueta que se transmite sea por contacto directo con animales infectados o por el medio ambiente contaminado. Enfermedad cosmopolita de amplia distribución sobre todo en países tropicales y subtropicales (25). La leptospira es una espiroquetas que comprende cinco especies saprofitas y por lo menos nueve patógenas, afecta a animales y humano y se pueden aislar cepas saprofitas de ríos y lagos siendo la transmisión por contacto directo con orina de mamíferos infectados (26). El agente causal de la gran mayoría de casos es de la especie llamada *L. interrogans*, que comprende aproximadamente 230 serovariedades y 23 serogrupos (27).

Esta enfermedad febril aguda se presenta con cefalea, mialgia y postración, acompañadas de congestión conjuntival, irritación meníngea, oliguria y/o proteinuria, ictericia, hemorragias (incluyendo frecuentemente hemorragia pulmonar en algunas áreas), arritmia o insuficiencia cardíaca, erupción cutánea y antecedentes de riesgo de exposición a animales infectados o a su entorno (28). Dado que las manifestaciones clínicas de la leptospirosis son variadas de acuerdo al tipo y gravedad de los casos tanto en humanos como en animales, el diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio, que sin ser específicas son de vital ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad (29). Debido a que existe mucha superposición en la presentación clínica de enfermedades febriles indiferenciadas, que incluyen leptospirosis, malaria,

rickettsiosis y arbovirosis (dengue, fiebre amarilla, zika y chikungunya), no es posible predecir de manera confiable el patógeno basándose en signos y síntomas clínicos (30). La falta de diagnósticos de laboratorio adecuados y fáciles de usar es clave en la leptospirosis, y contribuye en gran medida a que no se reconozca su carga y es un obstáculo para la comprensión de la historia natural de la infección.

El diagnóstico por laboratorio incluye pruebas directas e indirectas. Esta espiroqueta puede ser observada en muestras biológicas por microscopia de campo oscuro e inmunofluorescencia directa; teniendo la desventaja de una baja sensibilidad ya que se puede detectar una concentración de *leptospira* está entre 100-200/mL (31). La Microaglutinación de antígenos vivos, detecta los anticuerpos aglutinantes en suero y es la prueba de oro para el diagnóstico serológico de referencia por su alta sensibilidad y especificidad, pudiendo identificar el serovar de *leptospira* causante de la infección (32).

Por lo general, los síntomas agudos se desarrollan entre 7 y 12 días después de la infección, aunque en raras ocasiones el período de incubación puede ser tan corto como 2 a 3 días o tan largo como 30 días (28). La infección por *Leptospira patógena* se puede dividir en 2 fases. La primera fase de la leptospirosis es la fase septicémica o aguda, que dura de 3 a 7 días con fiebre, cefalea y mialgia. Durante esta etapa, la *Leptospira* se encuentran en el torrente sanguíneo en cantidades decrecientes hasta los 15 días. Para detectar *Leptospira*, se deben recolectar muestras de sangre hasta 2 días después del inicio de la terapia con antibióticos, ya que los antibióticos eliminan rápidamente la *Leptospira* de la sangre. La segunda etapa de la enfermedad o fase inmune generalmente aparece durante la segunda semana después del inicio de los síntomas, y los anticuerpos suelen persistir durante varios meses. Durante esta etapa, las leptospiras se eliminan del torrente sanguíneo a medida que aumentan los títulos de anticuerpos de clase IgM (8). La ausencia de detección del antígeno leptospiral o del ADN en casos confirmados de leptospirosis puede atribuirse a una leptospiremia baja o breve durante la fase aguda de la enfermedad, a muestras de sangre tomadas tardíamente en la enfermedad o a la administración de antibióticos. Para las pruebas basadas en anticuerpos, el período de tiempo anterior o durante la seroconversión temprana puede dar lugar a resultados falsos negativos en la fase aguda temprana de la enfermedad (33).

2.2.2 Volumen plaquetario medio (VPM)

La biometría hemática proporciona valores importantes como el recuento de plaquetas, VPM, ancho de distribución plaquetaria (PDW). Los equipos hematológicos automatizados brindan parámetros para evaluar el porcentaje de plaquetas grandes con un VPM $>15\text{fL}$. El número de plaquetas gigantes con VPM $>20\text{fL}$ (LP), el número de microplaquetas, el número de plaquetas reticuladas y el componente plaquetario medio. Investigaciones recientes demuestran que estos parámetros plaquetarios contribuyen al diagnóstico, seguimiento y pronóstico de algunas patologías (34). El VPM denota de manera exacta el tamaño de la plaqueta, los equipos hematológicos las calcula sobre la base de distribución del volumen durante morfometría de rutina. Los rangos de referencia varían entre 7.5 y 12 fL siendo el porcentaje de plaquetas grandes el 0.2 al 0.5% de la población plaquetaria (35).

En condiciones normales, el volumen plaquetario medio (VPM) disminuye a medida que aumenta el número de plaquetas. Esta relación inversa contribuye a mantener la hemostasia y a conservar una cantidad constante de masa plaquetaria (15). Esto implica que, a medida que se incrementa la producción de plaquetas, su volumen promedio disminuye. En distintas enfermedades, esta relación natural se desbalancea. Una producción de plaquetas significativamente elevada o anormal, el aumento de su desgaste o la influencia de factores activadores sobre las plaquetas pueden alterar la relación entre el VPM y el recuento de plaquetas (36). Se ha propuesto que estos parámetros podrían ser útiles para diagnosticar ciertas enfermedades. El VPM está relacionado con la actividad de las plaquetas, por lo que se considera un indicador de esta actividad. Las plaquetas en la sangre no son uniformes; aquellas con un VPM elevado ($>15\text{fl}$) tienden a ser más jóvenes y presentan una mayor reactividad en comparación con las que tienen un VPM normal (37). La generación de plaquetas más grandes se relaciona con una activación significativa de los megacariocitos por citocinas, lo que aumenta la ploidía y la liberación de estas plaquetas. Los trombocitos grandes contienen más gránulos celulares, expresan más moléculas de adhesión y se activan más rápidamente, lo que conduce a una hiperactividad plaquetaria y un mayor riesgo de formación de coágulos. Un VPM elevado se asocia

con una mayor agregación plaquetaria, así como con una mayor producción y liberación de tromboxano TXA2 y β -tromboglobulina. (38).

En pacientes con inflamación crónica, el aumento de citocinas proinflamatorias, especialmente IL-6, puede inducir la liberación de plaquetas. Esto está relacionado con la estimulación de la trombopoyetina por IL-6 y su efecto directo sobre los megacariocitos. La IL-6 incrementa la ploidía de los núcleos de los megacariocitos y el volumen del citoplasma, resultando en la producción de un gran número de plaquetas (39). La inflamación se relaciona con un aumento en la proporción de plaquetas grandes, posiblemente debido a la producción interna de factores procoagulantes y proinflamatorios, la desgranulación y la activación de las plaquetas reservadas en el bazo (14).

2.3 Formulación de hipótesis

Ho: El VPM no es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023

Ha: El VPM es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Método de la investigación

Se empleará el método hipotético-deductivo ya que buscamos obtener una respuesta a través del contraste de hipótesis mediante análisis probabilístico.

3.2 Enfoque de la investigación

Se utilizará el enfoque cuantitativo, ya que estudiaremos el problema a través de la medición de variables cuyo análisis depende de la estadística.

3.3 Nivel de la investigación

Proyecto de nivel predictivo, ya que buscamos evaluar el comportamiento del desenlace (severidad) a través del tiempo y mediante la evaluación del VPM.

3.4 Diseño de la investigación:

Diseño observacional, longitudinal y retrospectivo (cohorte retrospectiva), debido a que los datos serán obtenidos en diferentes tiempos como parte de la revisión de historias clínicas en seguimiento.

3.5 Población, muestra y muestreo

3.5.1 Población

La población está constituida por las historias clínicas procedentes de los pacientes diagnosticados con leptospirosis que fueron atendidos en el Hospital II-2 de Tarapoto en la Región de San Martín durante el periodo 2019-2023. El Hospital II-2 de Tarapoto funcionalmente forma parte de la Red Nacional Asistencial de Salud y administrativamente pertenece a la “Dirección Regional de Salud de San Martín”. Respecto con el diagnóstico de la leptospirosis, este se realizó siguiendo los criterios establecidos en la “*Norma Técnica de Salud N° 049-MINSA/DGSP-V.01 para la atención integral de la persona afectada con leptospirosis, y aprobada con R.M. N° 675-2006/MINSA*”. De acuerdo con los reportes de Epidemiología del Hospital II-2 de Tarapoto, el año 2023 se reportaron 36 casos confirmados de leptospirosis, mientras que en el periodo 2019 a 2022, se reportaron 87 casos confirmados. Al 13 de abril de 2024, se ha reportado 15 casos confirmados.

3.5.2 Muestra

La predicción del VPM en la identificación de severidad se evaluará mediante el área bajo la curva (AUC) dado que es un evento binario. En ese sentido, emplearemos un modelo basado en análisis ROC (característica receptor-operador) para estimar la potencia alcanzada por la cantidad de registros identificados (n=123) en el periodo del estudio. De acuerdo con Christos Nakas (40), el valor AUC para un buen modelo predictivo debe oscilar entre 0.8 y 0.9; por lo que consideraremos como valor adecuado a 0.85 y 0.97 como valor hipotético ideal. Por otro lado, de acuerdo con lo reportado por la OMS, el 20% de los casos de leptospirosis progresan a severos; en consecuencia, hemos considerado 25 posibles casos severos del total de casos confirmados. El cálculo del poder se realizó en el programa PASS versión 11:

The screenshot shows the PASS software interface for 'Tests for One ROC Curve'. The interface is divided into several sections:

- Data:**
 - Find (Solve For): Power and Beta
 - Error Rates:
 - Power (1-Beta): 0.90
 - Alpha (Significance Level): 0.05
 - Sample Size:
 - N+ (Size of Positive Group): 25
 - N- (Size of Negative Group): 98
 - R (Sample Allocation Ratio): 1.0
 - Effect Size:
 - Area Under the Curve:
 - AUC0 (Area Under Curve|H0): 0.97
 - AUC1 (Area Under Curve|H1): 0.85
 - False Positive Rate Limits:
 - Lower FPR: 0.00
 - Upper FPR: 1.00
 - Type of Data:
 - Type of Data: Discrete (Ratings)
 - B (SD Ratio = SD-/SD+): 1.0
 - Test:**
 - Alternative Hypothesis: Two-Sided Test
- H1 (Alternative Hypothesis):**
 - Specify whether the test is one-sided or two-sided. When a two-sided test is selected, the value of alpha is divided by two.
 - Note that most statisticians assume that, unless stated otherwise, all statistical tests are two-sided. If you use a one-sided test, you should clearly state and justify this in all reports.

Y obteniendo el siguiente resultado:

One ROC Curve Power Analysis										
Numeric Results for Testing AUC0 = AUC1 with Discrete (Rating) Data										
Test Type = Two-Sided. FPR1 = 0.000. FPR2 = 1.000. B = 1.000.										
Power	N+	N-	AUC0'	AUC1'	Diff'	AUC0	AUC1	Diff	Alpha	Beta
0.91586	25	98	0.9700	0.8500	-0.1200	0.9700	0.8500	-0.1200	0.05000	0.08414

Por lo evidenciado, se alcanza un poder de 91.6% cuyo valor es aceptable para el control del error tipo 2 o beta.

3.5.3 Muestreo

No probabilístico por criterio de conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad, de ambos sexos y con diagnóstico confirmatorio de leptospirosis
- Pacientes atendidos en el Hospital II-2 de Tarapoto

Criterios de exclusión

- Pacientes con coinfecciones bacterianas y arbovirosis
- Pacientes con patologías oncohematológicas
- Pacientes con hepatitis virales
- Pacientes tratados con corticosteroides en los últimos 30 días

3.6. Variables y operacionalización

Variable dependiente:

- Severidad por leptospirosis

Variables independientes

- Volumen plaquetario medio

Covariables

- Procedencia
- Crianza de animales domésticos

- Comorbilidad
- Manifestaciones clínicas
- Edad
- Sexo

Operacionalización de variables

Variable dependiente	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
Severidad por leptospirosis	Referida a la gravedad de los síntomas y las complicaciones asociadas con la infección por la bacteria <i>Leptospira</i> . La forma grave es conocida como Enfermedad de Weil.	Presencia de fiebre alta persistente, ictericia severa, insuficiencia hepática, renal, hemorragias, síndrome de distrés respiratorio, meningitis o encefalitis.	Unidimensional	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal	Alto Normal Bajo
Variable independiente	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
Volumen plaquetario medio	Es una medida del tamaño promedio de las plaquetas presentes en la sangre	Indicador obtenido en un autoanalizador hematológico modelo Dymind UN7	Unidimensional	___ fL	Numérica continua	Ninguna
Covariables	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
Procedencia	Referido al lugar de origen de residencia o vivienda de una persona	Denominación del distrito donde reside la persona con leptospirosis.	Unidimensional	Nombre del distrito	Politómica nominal	Ninguna
Crianza de animales domésticos	Proceso de reproducir, cuidar y manejar animales que han sido domesticados para	Crianza de perros, gatos o animales de granja	Unidimensional	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal	Ninguna

	diversos fines, como compañía, trabajo, producción de alimentos, o actividades recreativas.	reportado en ficha epidemiológica				
Comorbilidad	Presencia simultánea de dos o más enfermedades o trastornos en una misma persona	Presencia de enfermedades crónicas reportadas en la historia clínica del paciente	Unidimensional	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal	Ninguna
Manifestaciones clínicas	Referida a la presencia de signos y síntomas que presenta un paciente como resultado de una enfermedad o condición médica.	Presencia de síntomas y signos en el paciente con leptospirosis.	Unidimensional	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal	Ninguna
Edad	Tiempo cuantificado de vida de un ser vivo.	Número de años vividos indicado en la historia clínica.	Unidimensional	Número de años	Numérica discreta	Ninguna
Sexo	Características biológicas presentes en los seres vivos.	Género señalado en la historia clínica.	Unidimensional	Varón (0) Mujer (1)	Dicotómica nominal	Ninguna

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnicas

Se aplicará la revisión de historias clínicas como una técnica común de recolección de datos en estudios de investigación médica y sanitaria. Esta técnica involucra la recopilación y análisis de datos de registros médicos existentes para evaluar aspectos de la salud, la enfermedad, y el seguimiento de los pacientes con leptospirosis.

Descripción de instrumentos

Ficha de recolección de datos: se elaborará un formulario estructurado para recopilar datos específicos de las historias clínicas, asegurando que toda la información relevante sea registrada de manera consistente. La información por registrar en el formulario se organiza en secciones. Se obtendrán datos demográficos como edad, sexo y procedencia del infectado; también datos epidemiológicos como la crianza de animales, comorbilidad para enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedad cardiovascular y renal). También registraremos manifestaciones clínicas para leptospirosis no severa (leve: fiebre y sin alteraciones hemodinámicas; moderada: fiebre con o sin ictericia) y severa (fiebre con falla orgánica con o sin ictericia). El diagnóstico de leptospirosis estuvo soportado por pruebas de laboratorio (seroconversión Ig M en dos muestras pareadas de suero de 4 a más veces el título, o prueba molecular por PCR) confirmada por el Laboratorio de Referencia del Instituto Nacional de Salud de la Región San Martín.

El volumen plaquetario medio fue medido en un analizador hematológico de 5 estirpes y con principio de medición de impedanciometría (Dymind UN7, Dymind Biotechnology Co., Ltd, China). El registro de este parámetro fue desde el ingreso del paciente sospechoso de leptospirosis hasta la ocurrencia de un estadio severo de la enfermedad, o su alta hospitalaria. El VPM será expresado en escala numérica y reportada en fL, y no se empleará un rango de referencia normal, dado que se busca explorar su comportamiento para identificar puntos de corte que permitan predecir la ocurrencia de severidad por leptospirosis.

Confiabilidad

Se evaluará de acuerdo con los parámetros de control de calidad interno del laboratorio de Hematología del Hospital II-2 de Tarapoto. Se utilizarán los coeficientes de variación para cada parámetro del hemograma, obtenidos de mediciones diarias mensuales y de los datos acumulados durante el periodo de estudio, para estimar las medidas y la desviación estándar. Además, se construirán gráficos de Levey-Jennings para identificar y evaluar errores aleatorios o sistemáticos, siguiendo los criterios establecidos por James Westgard para laboratorios clínicos.

Validez

Expertos evaluarán y calificarán la ficha de recolección de datos según criterios de coherencia, pertinencia, representatividad y objetividad, con resultados de "aceptable" o "no aceptable" y sugerencias de cambios. El análisis de VPM será considerado válido gracias a la calibración del autoanalizador y a los procedimientos de control de calidad externo, asegurando que el sesgo se mantenga dentro de los límites tolerables establecidos por el fabricante.

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

La base de datos será construida en una hoja de cálculo en Excel y será exportada al programa estadístico Stata versión 18, para continuar con el análisis de datos. Se realizará la presentación de datos mediante tablas descriptivas y cálculo de frecuencias y medidas de tendencia central, dispersión y posición según corresponda la escala de medición de cada variable. El análisis ROC exploratorio permitirá el cálculo del mejor punto de corte que será seleccionado según los mejores valores de sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud bajo criterio del investigador. Posteriormente, de acuerdo con el punto de corte, la variable VPM será dicotomizada para el cálculo del AUC y evaluar su capacidad predictiva. Así mismo, el valor AUC se calculará por cada variable independiente como estrategia para controlar el sesgo de confusión. También se presentarán los gráficos para el AUC y sus intervalos de confianza al 95%.

3.9. Aspectos éticos

El estudio es retrospectivo, por lo que no se requiere el consentimiento informado de los pacientes. Sin embargo, se gestionará la aprobación de la Dirección General del Hospital II-2 de Tarapoto, de donde proviene la información. Además, el estudio se presentará al

Comité de Ética de la UPNW para su aprobación y para continuar con las gestiones en la Escuela de Tecnología Médica. La información obtenida de la revisión de historias clínicas será codificada y no incluirá datos personales de los pacientes. La información codificada estará bajo la custodia del investigador principal, protegida con una contraseña de seguridad.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Cronograma de actividades

FASE	AÑO 2024																			
	Junio				Julio				Agosto				Setiembre				Octubre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión bibliográfica y redacción de proyecto	x	x	x	x																
Presentación de proyecto al asesor					x	x														
Presentación de proyecto al CIE							x	x	x											
Levantamiento de observaciones y aprobación										x	x	x								
Aplicación de instrumentos													x	x	x					
Construcción de base de datos																x				
Análisis estadístico																	x			
Redacción de informe final y envío a CIE																		x		
Levantamiento de observaciones																			x	
Sustentación																				x

4.2. Presupuesto

Será asumido por el tesista e involucra gastos de naturaleza administrativa considerando que el estudio es retrospectivo.

REFERENCIAS

1. Carrada G, Calderón EG, Martínez CM. Leptospirosis: pleomorfismo clínico en el síndrome febril. *Salud en Tabasco*. 2002;8(3):128-32.
2. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(9):e0003898.
3. OMS/OPS. Leptospirosis en América Latina: explorando el primer conjunto de datos regionales. WASHINGTON DC2017.
4. CDC. Leptospirosis: Riesgo potencial epidémico en periodo de lluvias e inundaciones Lima, Perú: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2023. Available from: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2023/SE192023/03.pdf>.
5. MINSA. Sala situacional de Salud de la Región San Martín Lima, Perú: DIRESA San Martín, Unidad Especializada de Vigilancia epidemiológica; 2024. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5661314/48167-sala-situacional-otras-enfermedades-s-e-01-2.pdf>.
6. Haake DA, Levett PN. *Leptospira species (leptospirosis)*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Elsevier; 2015. p. 2714-20. e2.
7. Samrot AV, Sean TC, Bhavya KS, Sahithya CS, Chan-Drasekaran S, Palanisamy R, et al. Leptospiral Infection, Pathogenesis and Its Diagnosis-A Review. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2021;10(2).
8. Koizumi N. Laboratory Diagnosis of Leptospirosis. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2020;2134:277-87.
9. Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2013;46(4):245-52.
10. Pinto GV, Senthilkumar K, Rai P, Kabekkodu SP, Karunasagar I, Kumar BK. Current methods for the diagnosis of leptospirosis: Issues and challenges. *Journal of microbiological methods*. 2022;195:106438.
11. Kucukardali Y, Onem Y, Terekeci H, Tangi F, Sahan B, Erikci A. Mean platelet volume (MPV) in intensive care unit (ICU) patients: is it a useful parameter in assessing prediction for mortality. *J Med Med Sci*. 2010;1(3):61-4.

12. Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Medicina interna de México*. 2013;29(3).
13. Muthunatarajan S, Basavaiah SH, Shenoy SM, Natarajan A, Mithra P, Suresh PK, et al. Discriminant value of automated leucocyte VCS parameters in the detection of tropical infections. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(4):e23723.
14. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current pharmaceutical design*. 2011;17(1):47-58.
15. Witters P, Freson K, Verslype C, Peerlinck K, Hoylaerts M, Nevens F, et al. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(11):1017-29.
16. Martinez-Lopez DG, Fahey M, Coburn J. Responses of human endothelial cells to pathogenic and non-pathogenic *Leptospira* species. *PLoS neglected tropical diseases*. 2010;4(12):e918.
17. Gancheva GI. Leptospirosis in elderly patients. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2023;17(5):592-5.
18. De Francesco Daher E, de Carvalho GSG, de Sousa Soares D, Mendes MH, Parente Filho SLA, Rocha HAL, et al. Changing patterns in leptospirosis: a three-decade study in Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;60:4-10.
19. Daher EF, Silva GB, Silveira CO, Falcão FS, Alves MP, Mota JAAA, et al. Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clinics*. 2014;69(2):106-10.
20. Varma MD, Vengalil S, Vallabhajosyula S, Krishnakumar PC, Vidyasagar S. Leptospirosis and dengue fever: a predictive model for early differentiation based on clinical and biochemical parameters. *Tropical doctor*. 2014;44(2):100-2.
21. OMS. Leptospirosis Geneva, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2024. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/leptospirosis>.
22. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010;104(10):631-8.
23. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet infectious diseases*. 2003;3(12):757-71.
24. OPS/OMS. LEPTOSPIROSIS. WASHINGTON DC2015.
25. Mwachui MA, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2015;9(9):e0003843.
26. Levett P. Leptospirosis. *Clin. Microbiol*. 14 (2): 296-326. 2001.

27. Vinetz JM. Leptospirosis. *Current opinion in infectious diseases*. 2001;14(5):527-38.
28. Rajapakse S. Leptospirosis: clinical aspects. *Clinical medicine (London, England)*. 2022;22(1):14-7.
29. Céspedes M. Leptospirosis: enfermedad zoonótica emergente. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2005;22(4):290-307.
30. Rajaonarivelo JA, Desmoulin A, Maillard O, Collet L, Baudino F, Jaffar-Bandjee MC, et al. Clinical manifestations of human leptospirosis: bacteria matter. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023;13:1259599.
31. Turner L. Leptospirosis III. Maintenance, isolation and demonstration of leptospire. 1970.
32. Turner L. Leptospirosis II. Serology. 1968.
33. Picardeau M, Bertherat E, Jancloes M, Skouloudis AN, Durski K, Hartskeerl RA. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: Current tools and emerging technologies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014;78(1):1-8.
34. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia medica*. 2016;26(2):178-93.
35. Sikora J, Kostka B. Blood platelets as pharmacological model. *Post Biol Kom*. 2005;232:561-70.
36. Asquith NL, Carminita E, Camacho V, Rodriguez-Romera A, Stegner D, Freire D, et al. The bone marrow is the primary site of thrombopoiesis. *Blood*. 2024;143(3):272-8.
37. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thrombosis research*. 2011;128(4):358-60.
38. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(1):148-56.
39. González-Sierra M, Romo-Cordero A, Quevedo-Abeledo JC, Quevedo-Rodríguez A, Gómez-Bernal F, de Vera-González A, et al. Mean Platelet Volume in a Series of 315 Patients with Rheumatoid Arthritis: Relationship with Disease Characteristics, including Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Comorbidity. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023;13(20).
40. Nakas C, Bantis L, Gatsonis C. *ROC Analysis for Classification and Prediction in Practice* 2023.

ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

Código:

Fecha de atención:

A. Características sociodemográficas

1. Sexo Varón Mujer
2. Edad (años)
3. Procedencia Provincia: _____ Distrito: _____

B. Características sociodemográficas

4. Crianza de animales No Si
5. Comorbilidad No Si
- Diabetes Mellitus No Si
- Hipertensión arterial No Si
- Obesidad No Si
- Enf. cardiovascular No Si
- Enfermedad renal No Si

C. Características clínicas

6. Manifestaciones clínicas No Si
- Fiebre No Si
- Ictericia No Si
- Dolor de cabeza No Si
- Mareo No Si
- Escalofríos No Si
- Dolor muscular No Si
- Dolor lumbar No Si
- Tos No Si
- Dificultad respiratoria No Si
- Dolor precordial No Si

Dolor paraventral	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Epistaxis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hemoptisis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Gingivorragia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hematemesis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hematoquezia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Melena	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hematuria	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Oliguria o anuria	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Alteración cardiaca	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Rigidez de nuca	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Trastorno sensorial	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si

D. Laboratorio

Valor

VPM _____ fL

Anexo 2. Matriz de consistencia

Título. Volumen plaquetario medio como predictor de severidad en pacientes con leptospirosis, Hospital II-2 Tarapoto 2019-2023

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	variables	Diseño metodológico
<p>Problema general ¿El VPM será un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023?</p> <p>Problemas específicos</p> <p>a. ¿Cuáles son los niveles de VPM en pacientes con leptospirosis severa y no severa?</p> <p>b. ¿Cuál es el punto de corte que permite identificar severidad en pacientes con leptospirosis?</p> <p>c. ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del VPM en la identificación de severidad en pacientes con leptospirosis?</p>	<p>Objetivo general Evaluar si el VPM es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>a. Comparar los niveles de VPM en pacientes con leptospirosis severa y no severa</p> <p>b. Determinar el punto de corte que permite identificar severidad en pacientes con leptospirosis</p> <p>c. Estimar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del VPM en la identificación de severidad en pacientes con leptospirosis</p>	<p>Hipótesis Alterna (Ha) El VPM no es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023</p> <p>Hipótesis Nula (Ho) El VPM no es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023</p>	<p>Variable dependiente: Severidad por leptospirosis</p> <p>Variable independiente Volumen plaquetario medio</p> <p>Covariables: Procedencia Crianza de animales domésticos Comorbilidad Manifestaciones clínicas Edad Sexo</p>	<p>Método: Hipotético</p> <p>Enfoque: Cuantitativo.</p> <p>Tipo de investigación: Básica.</p> <p>Diseño de investigación: Transversal analítico</p> <p>Población: Pacientes con leptospirosis atendidos en el Hospital II-2 de Tarapoto, San Martín entre los años 2019 y 2023.</p> <p>Muestra: 25 casos de leptospirosis severa y 98 no severa considerando un poder de 91.5% y nivel de confianza de 95%, y asumiendo un AUC0 y AUC1 de 0.97 y 0.85.</p>

			<p>Muestreo: No probabilístico por conveniencia.</p> <p>Técnica: observación y registro.</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos</p> <p>Plan de análisis: Análisis ROC y cálculo de AUC para evaluar la capacidad predictiva del VPM en la identificación de severidad por leptospirosis. Uso de Stata versión 18.</p>
--	--	--	--




16% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe


- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 15%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 10%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
432 caracteres sospechosos en N.º de páginas
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 15% Fuentes de Internet
- 2% Publicaciones
- 10% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet		
repositorio.uwiener.edu.pe			12%
2	Internet		
apirepositorio.unu.edu.pe			1%
3	Trabajos entregados		
Universidad Wiener on 2022-08-23			1%
4	Trabajos entregados		
Universidad Cesar Vallejo on 2019-08-31			<1%
5	Trabajos entregados		
Universidad Internacional de la Rioja on 2024-06-09			<1%

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La leptospirosis es una zoonosis ampliamente difundida y causada por una bacteria del género *Leptospira*, y transmitida por el contacto con la orina de animales infectados, tales como ratas, perros, ganado y otros mamíferos (1). De acuerdo con estimados matemáticos, la leptospirosis presenta una incidencia de 1.03 millones de casos y cerca de 60 mil muertes anualmente (2). En Latinoamérica se reportaron 10,702 casos al año 2015, muchos de ellos ligados a la crianza de animales domésticos y salvajes, y el Perú se ubica como el segundo con mayor número de casos (3). En Perú, debido a las intensas lluvias registradas en el nororiente, el número de casos de leptospirosis se ha incrementado sostenidamente en los últimos 6 años, reportándose 6136 casos en el 2023 (4). En la Región de San Martín, se ha registrado cerca de 500 casos de leptospirosis en el periodo 2021-2023, principalmente de los distritos de Tarapoto y Tocache (5). La leptospirosis cursa con tres periodos clínicos, incubación, septicemia y recuperación, con manifestaciones clínicas que van desde septicemia con fiebre intermitente escalofríos cefalea mialgias artralgias y hemorragias (6), mientras que las complicaciones se caracterizan por ocurrencia de meningitis, insuficiencia renal, hepática, problemas respiratorios, hemorragias severas y miocarditis (7).

El diagnóstico de la leptospirosis puede ser complejo debido a la variedad de síntomas que puede presentar, los cuales se superponen con muchas otras enfermedades como el dengue u otras que cursan con cuadros febriles. Las pruebas de laboratorio coadyuvan con su diagnóstico, y entre las más empleadas en el tamizaje se encuentran los ensayos serológicos basados en ELISA y microaglutinación, y de confirmación, la prueba PCR y hemocultivo (8). También se utiliza la microscopía de campo oscuro en muestras de orina para visualizar al agente causal (9). En estadios temprano de la infección, es más útil la PCR debido a su alta sensibilidad y especificidad; sin embargo, pocos laboratorios regionales cuentan con esta tecnología, por lo que el diagnóstico oportuno se convierte en todo un reto (10). Ante esta situación, es importante un abordaje integral del probable caso,

identificando sus determinantes de riesgo, manifestaciones clínicas y pruebas diagnósticas de apoyo, entre las que destaca el hemograma completo, cuyos parámetros pueden alterarse a lo largo de la historia natural de la leptospirosis.

Un marcador disponible y poco valorado es el volumen plaquetario medio (VPM) reportado en el hemograma, cuya disponibilidad y bajo costo puede ayudar como un fuerte predictor de severidad y monitoreo de procesos inflamatorios y trombóticos asociados con infecciones (11). El VPM ha sido evaluado como marcador en procesos inflamatorios como trombosis y disfunción endotelial por su importancia en enfermedades que tienen componente inmuno inflamatorio y protrombótico (12). El VPM ha sido investigado como un posible marcador en diversas enfermedades, incluyendo la leptospirosis y el dengue (13). Ambas enfermedades pueden presentar síntomas similares y afectan las plaquetas, pero la utilidad del VPM para discriminar entre estas dos infecciones sigue siendo un área de estudio con resultados mixtos. Algunos estudios han mostrado que, tanto en el dengue como en la leptospirosis, el VPM puede aumentar debido a la destrucción plaquetaria y la liberación de plaquetas más jóvenes y grandes en respuesta a la trombocitopenia (14, 15). Las plaquetas son no solo mediadores de la coagulación, sino también participantes activos en la respuesta inmunitaria. En infecciones severas como la leptospirosis, la activación plaquetaria es un reflejo de la respuesta inflamatoria sistémica (14). La leptospirosis grave está asociada con un daño endotelial significativo y una coagulopatía, lo cual podría influir en el tamaño y la reactividad de las plaquetas, reflejado en el VPM (16). Sin embargo, si pudiera resultar en un marcador útil para predecir severidad en ambas infecciones, por lo que se requiere explorar más su comportamiento y desempeño en pacientes con leptospirosis.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿El VPM será un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023?

1.2.2 Problemas específicos

- a. ¿Cuáles son los niveles de VPM en pacientes con leptospirosis severa y no severa?
- b. ¿Cuál es el punto de corte que permite identificar severidad en pacientes con leptospirosis?
- c. ¿Cuál es la especificidad, sensibilidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del VPM en la identificación de severidad en pacientes con leptospirosis?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Evaluar si el VPM es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023

1.3.2 Objetivos específicos

- a. Comparar los niveles de VPM en pacientes con leptospirosis severa y no severa
- b. Determinar el punto de corte que permite identificar severidad en pacientes con leptospirosis
- c. Estimar la especificidad, sensibilidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del VPM en la identificación de severidad en pacientes con leptospirosis

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1. Justificación teórica

En infecciones graves, como la sepsis, el dengue y otras enfermedades virales y bacterianas, se ha observado que el VPM puede aumentar debido a la activación y el consumo plaquetario. La leptospirosis, al ser una enfermedad sistémica con potencial para causar inflamación severa y daño endotelial, puede influir significativamente en la dinámica plaquetaria y, por ende, en el VPM.

1.4.2. Justificación metodológica

El enfoque metodológico propuesto permitirá recopilar datos clínicos y de laboratorio de manera sistemática, a través de un software de captura de información como el SPSS, creando una base de datos, utilizando la historia clínica hospitalaria para la recolección de casos con diagnósticos estandarizados para dengue y leptospirosis. Se aplicarán análisis estadísticos apropiados para evaluar la asociación entre el VPM y el diagnóstico definitivo de cada paciente.

1.4.3. Justificación práctica

La leptospirosis puede presentar una alta variedad de manifestaciones clínicas, desde formas leves hasta graves que pueden incluir insuficiencia renal, hepática, meningitis y hemorragias severas. La identificación temprana de los casos graves es crucial para optimizar la evaluación clínica y reducir la mortalidad. El empleo de marcadores accesibles y fáciles de medir que puedan predecir la severidad de la leptospirosis es crucial para el manejo temprano y efectivo de la enfermedad. El VPM es una medida que se obtiene rutinariamente en los hemogramas completos, por lo que su uso como predictor de severidad no requeriría pruebas adicionales, facilitando su implementación en entornos clínicos diversos

1.5. Delimitación de la investigación

1.5.2. Temporal

Se realizará durante el periodo 2019-2023

1.5.3. Espacial

Se obtendrá información del Hospital II-2 de Tarapoto en la Región de San Martín.

1.5.4. Recursos

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, los gastos serán asumidos por el investigador; sin embargo, se gestionará el apoyo del personal del área de epidemiología, y Estadística, para acceder a la información necesaria para el estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Internacionales

Gancheva G. (2023) en su estudio “Leptospirosis en pacientes de edad avanzada” de diseño retrospectivo, realizaron la descripción de 15 casos de leptospirosis en adultos mayores (de 60 a 78 años) tratados en el Hospital Universitario de Pleven (1976-2012). Los pacientes fueron confirmados serológicamente mediante prueba de aglutinación. Doce casos (80%) presentaron la forma grave de leptospirosis, y comorbilidades (enfermedades hipertónicas, enfermedades pulmonares crónicas, abuso crónico de alcohol y diabetes) en 13 casos. Todos los casos presentaron fiebre, oliguria, sufusiones conjuntivales, hepatoesplenomegalia. Ictericia (14/93%), diátesis hemorrágica (13/87%), vómitos (11/73%), dolor abdominal (10/67%), mialgia (7/47%) e hipotensión (7/47%) también fueron observados. La disfunción renal se expresó por un aumento del nitrógeno ureico en sangre (media $38,1 \pm 24,1$ mmol/L) y de la creatinina sérica (media $347,6 \pm 179,8$ μmol/L). La disfunción hepática se expresó por un aumento de bilirrubina ($274,6 \pm 210,7$ μmol/L) y aminotransferasas (ASAT $125,8 \pm 61,6$ UI/L; ALAT $131,3 \pm 126,5$ UI/L). Cinco casos (33%) tuvieron un desenlace letal. En conclusión, la leptospirosis en adultos mayores se relaciona con formas graves y mayor probabilidad de muerte (17).

Muthunatarajan S., et al (2021) en su estudio “*Valor discriminante de los parámetros automatizados del VCS leucocitario en la detección de infecciones tropicales*”, emplearon un diseño transversal en el que se obtuvieron datos poblacionales celulares de casos de malaria, dengue, leptospirosis, tifoidea y rickettsias junto con igual número de casos de controles sanos fueron recolectados y analizados. Se incluyeron 324 casos (50% malaria, 30.9% dengue, 13.9% leptospirosis, 4.0% fiebre tifoidea y 1.2% infecciones por rickettsias. Hubo significancia ($p < 0,05$) en los valores medios de los parámetros del hemograma completo: hemoglobina, recuento total de leucocitos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, ancho de distribución de

glóbulos rojos, recuento diferencial de leucocitos, recuento de plaquetas y plaquetocrito entre casos y controles. Concluyeron que el hemograma es una prueba fundamental para la evaluación de todo paciente en estado febril (13).

Daher E., et al (2017) en su estudio “*Cambios en los patrones de leptospirosis: un estudio de tres décadas en Brasil*” de diseño retrospectivo, que incluyó a 507 pacientes con leptospirosis ingresados en hospitales en Fortaleza, noreste de Brasil, entre 1985 y 2015. Encontraron que el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el ingreso fue de 7 ± 4 días. Se observó una disminución lineal en los niveles séricos de urea (190.1 ± 92.7 , 135 ± 79.5 y 95.6 ± 73.3 mg/dL. respectivamente. $p < 0.0001$) y creatinina (5.8 ± 2.9 , 3.8 ± 2.6 y 3.0 ± 2.5 mg/dL. respectivamente. $p < 0.0001$) en cada década. Al mismo tiempo, los niveles de hemoglobina (10.31 ± 1.9 , 10.8 ± 2.0 y 11.5 ± 2.1 g/dL. respectivamente. $p < 0.0001$) y plaquetas (57.900 ± 52.650 , 80.130 ± 68.836 y $107.101 \pm 99.699 \times 10^9/L$. respectivamente. $p < 0.0001$) aumentaron. Además, hubo una tendencia hacia una reducción lineal de la mortalidad (22%. 14% y 11.6%. respectivamente. $p = 0.060$). Concluyeron que la leptospirosis mostró cambios significativos a lo largo del tiempo en esta región (18).

Daher E., et al (2014) en su estudio “*Factores asociados con la trombocitopenia en la leptospirosis grave (enfermedad de Weil)*” de diseño retrospectivo, incluyeron 374 pacientes con leptospirosis grave (enfermedad de Weil). La lesión renal aguda se definió según los criterios RIFLE. La trombocitopenia se definió como un recuento de plaquetas $< 100.000/mm^3$. Encontraron que la trombocitopenia estuvo presente en el momento del ingreso hospitalario en 200 casos (53,5%) y se desarrolló durante la estancia hospitalaria en 150 casos (40,3%). Los pacientes con trombocitopenia presentaron una mayor incidencia de deshidratación (53% frente a 35.3%. $p = 0.001$). epistaxis (5.7% frente a 0.8%. $p = 0.033$). hematemesis (13% frente a 4.6%. $p = 0.006$). mialgia (91.5% frente a 84.5%. $p = 0.038$). hematuria (54.8% frente a 37.6%. $p = 0.011$). acidosis metabólica (18% frente a 9.2%. $p = 0.016$) e hipoalbuminemia (17.8% frente a 7.5%. $p = 0.005$). Los factores de riesgo independientes asociados con la trombocitopenia durante la estancia hospitalaria fueron la enfermedad prolongada (OR: 1,2, $p = 0,001$) y la lesión renal aguda (OR: 6,6, $p = 0,004$). La mortalidad no se asoció con la trombocitopenia al ingreso (12,5% vs. 12,6%, $p = 1.000$) ni durante la estancia hospitalaria (12,6% vs. 11,3%, $p = 0,748$). Concluyeron

que la trombocitopenia es una complicación frecuente de la leptospirosis y esta condición estaba presente en más de la mitad de los pacientes en el momento del ingreso hospitalario (19).

Varma M., et al (2014) en su estudio *“Leptospirosis y dengue: un modelo predictivo para la diferenciación temprana basado en parámetros clínicos y bioquímicos”*, emplearon un diseño transversal y la evaluación de 200 pacientes febriles. Reportaron síntomas como ictericia, oliguria, sensibilidad muscular, leucopenia, trombocitopenia, anemia, VSG elevada, insuficiencia renal e hipoalbuminemia fue la sintomatología más predominante en leptospirosis en comparación con el dengue. Evidenciaron que la mortalidad del dengue solo alcanzo el 1% en comparación al 18% de mortalidad de la leptospirosis, teniendo como predictores de muerte la insuficiencia renal aguda, la hiperbilirrubinemia, el síndrome de dificultad respiratoria, la creatina quinasa elevada y la trombocitopenia; mientras que el dengue tubo como predictores de muerte la trombocitopenia, el síndrome de dificultad respiratoria y la insuficiencia renal aguda. En los datos de laboratorio, una leucocitosis mayor a 11000/mm y VSG >40 mm tenían más probabilidades de ser una indicación de leptospirosis con respecto al dengue (20)

2.1.2 Nacionales

De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica en repositorios nacionales, no se ha encontrado estudios relacionados a la investigación sobre el uso del VPM como predictor de severidad por leptospirosis en pacientes febriles. Esta situación evidencia la necesidad de generar investigaciones sobre un tema muy poco explorado en Perú. La mayoría de las publicaciones sobre leptospirosis se han realizado en perros y roedores, y las encontradas en seres humanos, son reportes de casos, y con una antigüedad mayor a los 15 años. Por ello, no hemos incluido estudios nacionales como antecedentes.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Leptospirosis

La leptospirosis es un problema de salud pública particular debido a su distribución global, su potencial epidémico, su presencia en animales y el medio ambiente natural,

y su alto potencial de mortalidad humana, si no se trata. Un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que la carga global de leptospirosis es de 873.000 casos graves anuales y 49.000 muertes (21). La leptospirosis es también una de las enfermedades zoonóticas más importantes a nivel mundial. La infección humana resulta del contacto con animales portadores o ambientes contaminados con leptospiras. Es una importante enfermedad ambiental endémica con una mayor amenaza de epidemias graves, a menudo relacionadas con desastres naturales como inundaciones (22). En los últimos años, la leptospirosis ha reemergido como una de las enfermedades infecciosas de importancia mundial. Generalmente se presenta en urbes tanto de países en desarrollo como desarrollados, así mismo, en zonas rurales con actividades donde se puede tener contacto con animales infectados, esto en el mundo (23). Se han reportado brotes en Brasil, Nicaragua, Guyana y en varios otros países de Latinoamérica, con casos documentados en la mayoría de los países de la región. La mayoría de los casos registrados presentan una manifestación clínica grave, resultando en una mortalidad superior al 10%. No se cuenta con un registro preciso del número de casos en humanos debido al subdiagnóstico o al diagnóstico erróneo (24).

La *leptospira* es una bacteria espiroqueta que se transmite sea por contacto directo con animales infectados o por el medio ambiente contaminado. Enfermedad cosmopolita de amplia distribución sobre todo en países tropicales y subtropicales (25). La leptospira es una espiroquetas que comprende cinco especies saprofitas y por lo menos nueve patógenas, afecta a animales y humano y se pueden aislar cepas saprofitas de ríos y lagos siendo la transmisión por contacto directo con orina de mamíferos infectados (26). El agente causal de la gran mayoría de casos es de la especie llamada *L. interrogans*, que comprende aproximadamente 230 serovariedades y 23 serogrupos (27).

Esta enfermedad febril aguda se presenta con cefalea, mialgia y postración, acompañadas de congestión conjuntival, irritación meníngea, oliguria y/o proteinuria, ictericia, hemorragias (incluyendo frecuentemente hemorragia pulmonar en algunas áreas), arritmia o insuficiencia cardíaca, erupción cutánea y antecedentes de riesgo de exposición a animales infectados o a su entorno (28). Dado que las

manifestaciones clínicas de la leptospirosis son variadas de acuerdo al tipo y gravedad de los casos tanto en humanos como en animales, el diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio, que sin ser específicas son de vital ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad (29). Debido a que existe mucha superposición en la presentación clínica de enfermedades febriles indiferenciadas, que incluyen leptospirosis, malaria, rickettsiosis y arbovirosis (dengue, fiebre amarilla, zika y chikungunya), no es posible predecir de manera confiable el patógeno basándose en signos y síntomas clínicos (30). La falta de diagnósticos de laboratorio adecuados y fáciles de usar es clave en la leptospirosis, y contribuye en gran medida a que no se reconozca su carga y es un obstáculo para la comprensión de la historia natural de la infección.

El diagnóstico por laboratorio incluye pruebas directas e indirectas. Esta espiroqueta puede ser observada en muestras biológicas por microscopia de campo oscuro e inmunofluorescencia directa; teniendo la desventaja de una baja sensibilidad ya que se puede detectar una concentración de *leptospira* está entre 100-200/mL (31). La Microaglutinación de antígenos vivos, detecta los anticuerpos aglutinantes en suero y es la prueba de oro para el diagnóstico serológico de referencia por su alta sensibilidad y especificidad, pudiendo identificar el serovar de *leptospira* causante de la infección (32).

Por lo general, los síntomas agudos se desarrollan entre 7 y 12 días después de la infección, aunque en raras ocasiones el período de incubación puede ser tan corto como 2 a 3 días o tan largo como 30 días (28). La infección por *Leptospira patógena* se puede dividir en 2 fases. La primera fase de la leptospirosis es la fase septicémica o aguda, que dura de 3 a 7 días con fiebre, cefalea y mialgia. Durante esta etapa, la *Leptospira* se encuentran en el torrente sanguíneo en cantidades decrecientes hasta los 15 días. Para detectar *Leptospira*, se deben recolectar muestras de sangre hasta 2 días después del inicio de la terapia con antibióticos, ya que los antibióticos eliminan rápidamente la *Leptospira* de la sangre. La segunda etapa de la enfermedad o fase inmune generalmente aparece durante la segunda semana después del inicio de los síntomas, y los anticuerpos suelen persistir durante varios meses. Durante esta etapa, las leptospiras se eliminan del torrente sanguíneo a medida que aumentan los títulos de anticuerpos de clase IgM (8). La ausencia de detección del antígeno leptospiral o del ADN en casos confirmados de leptospirosis puede atribuirse a una leptospiremia

baja o breve durante la fase aguda de la enfermedad, a muestras de sangre tomadas tardíamente en la enfermedad o a la administración de antibióticos. Para las pruebas basadas en anticuerpos, el período de tiempo anterior o durante la seroconversión temprana puede dar lugar a resultados falsos negativos en la fase aguda temprana de la enfermedad (33).

2.2.2 Volumen plaquetario medio (VPM)

La biometría hemática proporciona valores importantes como el recuento de plaquetas, VPM, ancho de distribución plaquetaria (PDW). Los equipos hematológicos automatizados brindan parámetros para evaluar el porcentaje de plaquetas grandes con un VPM $>15\text{fL}$. El número de plaquetas gigantes con VPM $>20\text{fL}$ (LP), el número de microplaquetas, el número de plaquetas reticuladas y el componente plaquetario medio. Investigaciones recientes demuestran que estos parámetros plaquetarios contribuyen al diagnóstico, seguimiento y pronóstico de algunas patologías (34). El VPM denota de manera exacta el tamaño de la plaqueta, los equipos hematológicos las calcula sobre la base de distribución del volumen durante morfometría de rutina. Los rangos de referencia varían entre 7.5 y 12 fL siendo el porcentaje de plaquetas grandes el 0.2 al 0.5% de la población plaquetaria (35).

En condiciones normales, el volumen plaquetario medio (VPM) disminuye a medida que aumenta el número de plaquetas. Esta relación inversa contribuye a mantener la hemostasia y a conservar una cantidad constante de masa plaquetaria (15). Esto implica que, a medida que se incrementa la producción de plaquetas, su volumen promedio disminuye. En distintas enfermedades, esta relación natural se desbalancea. Una producción de plaquetas significativamente elevada o anormal, el aumento de su desgaste o la influencia de factores activadores sobre las plaquetas pueden alterar la relación entre el VPM y el recuento de plaquetas (36). Se ha propuesto que estos parámetros podrían ser útiles para diagnosticar ciertas enfermedades. El VPM está relacionado con la actividad de las plaquetas, por lo que se considera un indicador de esta actividad. Las plaquetas en la sangre no son uniformes; aquellas con un VPM elevado ($>15\text{ fl}$) tienden a ser más jóvenes y presentan una mayor reactividad en

comparación con las que tienen un VPM normal (37). La generación de plaquetas más grandes se relaciona con una activación significativa de los megacariocitos por citocinas, lo que aumenta la ploidía y la liberación de estas plaquetas. Los trombocitos grandes contienen más gránulos celulares, expresan más moléculas de adhesión y se activan más rápidamente, lo que conduce a una hiperactividad plaquetaria y un mayor riesgo de formación de coágulos. Un VPM elevado se asocia con una mayor agregación plaquetaria, así como con una mayor producción y liberación de tromboxano TXA₂ y β -tromboglobulina. (38).

En pacientes con inflamación crónica, el aumento de citocinas proinflamatorias, especialmente IL-6, puede inducir la liberación de plaquetas. Esto está relacionado con la estimulación de la trombopoyetina por IL-6 y su efecto directo sobre los megacariocitos. La IL-6 incrementa la ploidía de los núcleos de los megacariocitos y el volumen del citoplasma, resultando en la producción de un gran número de plaquetas (39). La inflamación se relaciona con un aumento en la proporción de plaquetas grandes, posiblemente debido a la producción interna de factores procoagulantes y proinflamatorios, la desgranulación y la activación de las plaquetas reservadas en el bazo (14).

2.3 Formulación de hipótesis

Ho: El VPM no es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023

Ha: El VPM no es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Método de la investigación

Se empleará el método hipotético-deductivo ya que buscamos obtener una respuesta a través del contraste de hipótesis mediante análisis probabilístico.

3.2 Enfoque de la investigación

Se utilizará el enfoque cuantitativo, ya que estudiaremos el problema a través de la medición de variables cuyo análisis depende de la estadística.

3.3 Nivel de la investigación

Proyecto de nivel predictivo, ya que buscamos evaluar el comportamiento del desenlace (severidad) a través del tiempo y mediante la evaluación del VPM.

3.4 Diseño de la investigación:

Diseño observacional, longitudinal y retrospectivo (cohorte retrospectiva), debido a que los datos serán obtenidos en diferentes tiempos como parte de la revisión de historias clínicas en seguimiento.

3.5 Población, muestra y muestreo

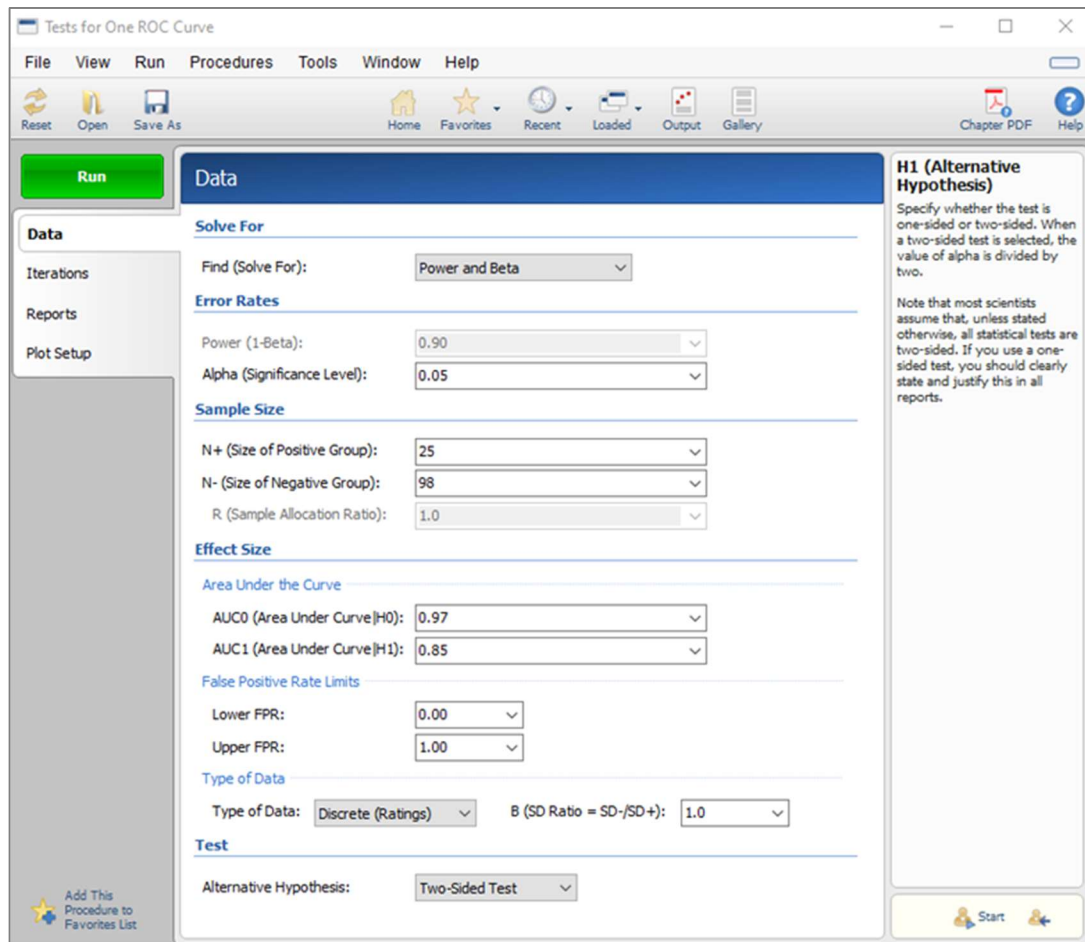
3.5.1 Población

La población está constituida por las historias clínicas procedentes de los pacientes diagnosticados con leptospirosis que fueron atendidos en el Hospital II-2 de Tarapoto en la Región de San Martín durante el periodo 2019-2023. El Hospital II-2 de Tarapoto funcionalmente forma parte de la Red Nacional Asistencial de Salud y administrativamente pertenece a la “Dirección Regional de Salud de San Martín”. Respecto con el diagnóstico de la leptospirosis, este se realizó siguiendo los criterios establecidos en la “Norma Técnica de Salud N° 049-MINSA/DGSP-V.01 para la atención integral de la persona afectada con leptospirosis, y aprobada con R.M. N° 675-2006/MINSA”. De acuerdo con los reportes de Epidemiología del Hospital II-2

de Tarapoto, el año 2023 se reportaron 36 casos confirmados de leptospirosis, mientras que en el periodo 2019 a 2022, se reportaron 87 casos confirmados. Al 13 de abril de 2024, se ha reportado 15 casos confirmados.

3.5.2 Muestra

La predicción del VPM en la identificación de severidad se evaluará mediante el área bajo la curva (AUC) dado que es un evento binario. En ese sentido, emplearemos un modelo basado en análisis ROC (característica receptor-operador) para estimar la potencia alcanzada por la cantidad de registros identificados (n=123) en el periodo del estudio. De acuerdo con Christos Nakas (40), el valor AUC para un buen modelo predictivo debe oscilar entre 0.8 y 0.9; por lo que consideraremos como valor adecuado a 0.85 y 0.97 como valor hipotético ideal. Por otro lado, de acuerdo con lo reportado por la OMS, el 20% de los casos de leptospirosis progresan a severos; en consecuencia, hemos considerado 25 posibles casos severos del total de casos confirmados. El cálculo del poder se realizó en el programa PASS versión 11:



Y obteniendo el siguiente resultado:

One ROC Curve Power Analysis										
Numeric Results for Testing AUC0 = AUC1 with Discrete (Rating) Data										
Test Type = Two-Sided. FPR1 = 0.000. FPR2 = 1.000. B = 1.000.										
Power	N+	N-	AUC0'	AUC1'	Diff'	AUC0	AUC1	Diff	Alpha	Beta
0.91586	25	98	0.9700	0.8500	-0.1200	0.9700	0.8500	-0.1200	0.05000	0.08414

Por lo evidenciado, se alcanza un poder de 91.6% cuyo valor es aceptable para el control del error tipo 2 o beta.

3.5.3 Muestreo

No probabilístico por criterio de conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad, de ambos sexos y con diagnóstico confirmatorio de leptospirosis
- Pacientes atendidos en el Hospital II-2 de Tarapoto

Criterios de exclusión

- Pacientes con coinfecciones bacterianas y arbovirosis
- Pacientes con patologías oncohematológicas
- Pacientes con hepatitis virales
- Pacientes tratados con corticosteroides en los últimos 30 días

3.6. Variables y operacionalización

Variable dependiente:

- Severidad por leptospirosis

Variables independientes

- Volumen plaquetario medio

Covariables

- Procedencia

- Crianza de animales domésticos
- Comorbilidad
- Manifestaciones clínicas
- Edad
- Sexo

Operacionalización de variables

Variable dependiente	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
Severidad por leptospirosis	Referida a la gravedad de los síntomas y las complicaciones asociadas con la infección por la bacteria <i>Leptospira</i> . La forma grave es conocida como Enfermedad de Weil.	Presencia de fiebre alta persistente, ictericia severa, insuficiencia hepática, renal, hemorragias, síndrome de distrés respiratorio, meningitis o encefalitis.	Unidimensional	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal	Alto Normal Bajo
Variable independiente	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
Volumen plaquetario medio	Es una medida del tamaño promedio de las plaquetas presentes en la sangre	Indicador obtenido en un autoanalizador hematológico modelo Dymind UN7	Unidimensional	___ fL	Numérica continua	Ninguna
Covariables	Definición Conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa
Procedencia	Referido al lugar de origen de residencia o vivienda de una persona	Denominación del distrito donde reside la persona con leptospirosis.	Unidimensional	Nombre del distrito	Politómica nominal	Ninguna
Crianza de animales domésticos	Proceso de reproducir, cuidar y manejar animales que han sido domesticados para	Crianza de perros, gatos o animales de granja	Unidimensional	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal	Ninguna

	diversos fines, como compañía, trabajo, producción de alimentos, o actividades recreativas.	reportado en ficha epidemiológica				
Comorbilidad	Presencia simultánea de dos o más enfermedades o trastornos en una misma persona	Presencia de enfermedades crónicas reportadas en la historia clínica del paciente	Unidimensional	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal	Ninguna
Manifestaciones clínicas	Referida a la presencia de signos y síntomas que presenta un paciente como resultado de una enfermedad o condición médica.	Presencia de síntomas y signos en el paciente con leptospirosis.	Unidimensional	No (0) Si (1)	Dicotómica nominal	Ninguna
Edad	Tiempo cuantificado de vida de un ser vivo.	Número de años vividos indicado en la historia clínica.	Unidimensional	Número de años	Numérica discreta	Ninguna
Sexo	Características biológicas presentes en los seres vivos.	Género señalado en la historia clínica.	Unidimensional	Varón (0) Mujer (1)	Dicotómica nominal	Ninguna

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnicas

Se aplicará la revisión de historias clínicas como una técnica común de recolección de datos en estudios de investigación médica y sanitaria. Esta técnica involucra la recopilación y análisis de datos de registros médicos existentes para evaluar aspectos de la salud, la enfermedad, y el seguimiento de los pacientes con leptospirosis.

Descripción de instrumentos

Ficha de recolección de datos: se elaborará un formulario estructurado para recopilar datos específicos de las historias clínicas, asegurando que toda la información relevante sea registrada de manera consistente. La información por registrar en el formulario se organiza en secciones. Se obtendrán datos demográficos como edad, sexo y procedencia del infectado; también datos epidemiológicos como la crianza de animales, comorbilidad para enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedad cardiovascular y renal). También registraremos manifestaciones clínicas para leptospirosis no severa (leve: fiebre y sin alteraciones hemodinámicas; moderada: fiebre con o sin ictericia) y severa (fiebre con falla orgánica con o sin ictericia). El diagnóstico de leptospirosis estuvo soportado por pruebas de laboratorio (seroconversión Ig M en dos muestras pareadas de suero de 4 a más veces el título, o prueba molecular por PCR) confirmada por el Laboratorio de Referencia del Instituto Nacional de Salud de la Región San Martín.

El volumen plaquetario medio fue medido en un analizador hematológico de 5 estirpes y con principio de medición de impedanciometría (Dymind UN7, Dymind Biotechnology Co., Ltd, China). El registro de este parámetro fue desde el ingreso del paciente sospechoso de leptospirosis hasta la ocurrencia de un estadio severo de la enfermedad, o su alta hospitalaria. El VPM será expresado en escala numérica y reportada en fL, y no se empleará un rango de referencia normal, dado que se busca explorar su comportamiento para identificar puntos de corte que permitan predecir la ocurrencia de severidad por leptospirosis.

Confiabilidad

Se evaluará de acuerdo con los parámetros de control de calidad interno del laboratorio de Hematología del Hospital II-2 de Tarapoto. Se utilizarán los coeficientes de variación para cada parámetro del hemograma, obtenidos de mediciones diarias mensuales y de los datos acumulados durante el periodo de estudio, para estimar las medidas y la desviación estándar. Además, se construirán gráficos de Levey-Jennings para identificar y evaluar errores aleatorios o sistemáticos, siguiendo los criterios establecidos por James Westgard para laboratorios clínicos.

Validez

Expertos evaluarán y calificarán la ficha de recolección de datos según criterios de coherencia, pertinencia, representatividad y objetividad, con resultados de "aceptable" o "no aceptable" y sugerencias de cambios. El análisis de VPM será considerado válido gracias a la calibración del autoanalizador y a los procedimientos de control de calidad externo, asegurando que el sesgo se mantenga dentro de los límites tolerables establecidos por el fabricante.

3.8. Plan de procesamiento y análisis de datos

La base de datos será construida en una hoja de cálculo en Excel y será exportada al programa estadístico Stata versión 18, para continuar con el análisis de datos. Se realizará la presentación de datos mediante tablas descriptivas y cálculo de frecuencias y medidas de tendencia central, dispersión y posición según corresponda la escala de medición de cada variable. El análisis ROC exploratorio permitirá el cálculo del mejor punto de corte que será seleccionado según los mejores valores de sensibilidad, especificidad y razones de verosimilitud bajo criterio del investigador. Posteriormente, de acuerdo con el punto de corte, la variable VPM será dicotomizada para el cálculo del AUC y evaluar su capacidad predictiva. Así mismo, el valor AUC se calculará por cada variable independiente como estrategia para controlar el sesgo de confusión. También se presentarán los gráficos para el AUC y sus intervalos de confianza al 95%.

3.9. Aspectos éticos

El estudio es retrospectivo, por lo que no se requiere el consentimiento informado de los pacientes. Sin embargo, se gestionará la aprobación de la Dirección General del Hospital II-2 de Tarapoto, de donde proviene la información. Además, el estudio se presentará al

Comité de Ética de la UPNW para su aprobación y para continuar con las gestiones en la Escuela de Tecnología Médica. La información obtenida de la revisión de historias clínicas será codificada y no incluirá datos personales de los pacientes. La información codificada estará bajo la custodia del investigador principal, protegida con una contraseña de seguridad.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Cronograma de actividades

FASE	AÑO 2024																				
	Junio				Julio				Agosto				Setiembre				Octubre				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Revisión bibliográfica y redacción de proyecto	X	X	X	X																	
Presentación de proyecto al asesor					X	X															
Presentación de proyecto al CIE							X	X	X												
Levantamiento de observaciones y aprobación										X	X	X									
Aplicación de instrumentos													X	X	X						
Construcción de base de datos																X					
Análisis estadístico																	X				
Redacción de informe final y envío a CIE																		X			
Levantamiento de observaciones																			X		
Sustentación																				X	

4.2. Presupuesto

Será asumido por el tesista e involucra gastos de naturaleza administrativa considerando que el estudio es retrospectivo.

ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

Código: Fecha de atención:

A. Características sociodemográficas

1. Sexo Varón Mujer
2. Edad (años)
3. Procedencia Provincia: _____ Distrito: _____

B. Características sociodemográficas

4. Crianza de animales No Si
5. Comorbilidad No Si
- Diabetes Mellitus No Si
- Hipertensión arterial No Si
- Obesidad No Si
- Enf. cardiovascular No Si
- Enfermedad renal No Si

C. Características clínicas

6. Manifestaciones clínicas No Si
- Fiebre No Si
- Ictericia No Si
- Dolor de cabeza No Si
- Mareo No Si
- Escalofríos No Si
- Dolor muscular No Si
- Dolor lumbar No Si
- Tos No Si
- Dificultad respiratoria No Si
- Dolor precordial No Si

Dolor paraventral	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Epistaxis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hemoptisis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Gingivorragia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hematemesis	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hematoquezia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Melena	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hematuria	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Oliguria o anuria	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Alteración cardiaca	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Rigidez de nuca	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Trastorno sensorial	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si

D. Laboratorio

Valor

VPM _____ fL

Anexo 2. Matriz de consistencia

Título. Volumen plaquetario medio como predictor de severidad en pacientes con leptospirosis, Hospital II-2 Tarapoto 2019-2023

Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	variables	Diseño metodológico
<p>Problema general ¿El VPM será un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023?</p> <p>Problemas específicos</p> <p>a. ¿Cuáles son los niveles de VPM en pacientes con leptospirosis severa y no severa?</p> <p>b. ¿Cuál es el punto de corte que permite identificar severidad en pacientes con leptospirosis?</p> <p>c. ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del VPM en la identificación de severidad en pacientes con leptospirosis?</p>	<p>Objetivo general Evaluar si el VPM es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>a. Comparar los niveles de VPM en pacientes con leptospirosis severa y no severa</p> <p>b. Determinar el punto de corte que permite identificar severidad en pacientes con leptospirosis</p> <p>c. Estimar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del VPM en la identificación de severidad en pacientes con leptospirosis</p>	<p>Hipótesis Alterna (Ha) El VPM no es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023</p> <p>Hipótesis Nula (Ho) El VPM no es un predictor de severidad en pacientes con leptospirosis que acuden al Hospital II-2 Tarapoto durante el período 2019-2023</p>	<p>Variable dependiente: Severidad por leptospirosis</p> <p>Variable independiente Volumen plaquetario medio</p> <p>Covariables: Procedencia Crianza de animales domésticos Comorbilidad Manifestaciones clínicas Edad Sexo</p>	<p>Método: Hipotético</p> <p>Enfoque: Cuantitativo.</p> <p>Tipo de investigación: Básica.</p> <p>Diseño de investigación: Transversal analítico</p> <p>Población: Pacientes con leptospirosis atendidos en el Hospital II-2 de Tarapoto, San Martín entre los años 2019 y 2023.</p> <p>Muestra: 25 casos de leptospirosis severa y 98 no severa considerando un poder de 91.5% y nivel de confianza de 95%, y asumiendo un AUC0 y AUC1 de 0.97 y 0.85.</p>

			<p>Muestreo: No probabilístico por conveniencia.</p> <p>Técnica: observación y registro.</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos</p> <p>Plan de análisis: Análisis ROC y cálculo de AUC para evaluar la capacidad predictiva del VPM en la identificación de severidad por leptospirosis. Uso de Stata versión 18.</p>
--	--	--	--