

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



LA AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA-RDW  
SEGÚN SEVERIDAD DE PACIENTES CON SEPSIS  
HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS MÉDICO QUIRÚRGICA DEL HNERM  
OCTUBRE – DICIEMBRE 2013

***TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO***

***PRESENTADO POR:***

*Chiara Chilet Christian Manuel*

***ASESOR: Dr. Jorge Cerna Barco***

***LIMA- PERÚ***

***2015***

## Dedicatoria

A mi familia por su apoyo constante y a mi katita

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| <i>INTRODUCCION</i> .....                      | 12 |
| <i>Justificación y Uso de Resultado:</i> ..... | 14 |
| <i>Objetivos:</i> .....                        | 16 |
| <i>Hipótesis:</i> .....                        | 16 |
| <i>ANTECEDENTES</i> .....                      | 17 |
| <i>MATERIALES Y MÉTODO</i> .....               | 24 |
| <i>RESULTADOS</i> .....                        | 33 |
| <i>DISCUSION</i> .....                         | 39 |
| <i>CONCLUSIONES</i> .....                      | 43 |
| <i>Bibliografía</i> .....                      | 44 |
| <i>ANEXOS</i> .....                            | 50 |

## TESIS

LA AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA-RDW SEGÚN SEVERIDAD DE PACIENTES CON SEPSIS HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS MÉDICO QUIRÚRGICA DEL HNERM OCTUBRE DICIEMBRE 2013

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la Amplitud de distribución eritrocitaria-RDW según la severidad de pacientes con sepsis y sin sepsis hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos médico quirúrgica del HNERM Octubre – Diciembre 2013. **Material y Métodos:** Estudio de diseño analítico, tipo transversal; se estudiara a toda la población hospitalizada en el Departamento de UCI con y sin sepsis y pacientes que serán operados electivamente de cirugía Cardíaca, cirugía de Whipple y pacientes neurológicos. Se describirá mediante un análisis descriptivo la edad, género y foco séptico; de la Historia Clínica se determinará si el paciente cumple criterios de sepsis y se determinará si es sepsis severa, shock séptico o disfunción multiorgánica (DMO); en el hemograma de ingreso se tomarán los valores de RDW, Hemoglobina (Hb), Hematocrito (Hct) y Volumen Corpuscular Medio (VCM), finalmente se calculará el APACHE II y SOFA. **Resultados:** De los 61 pacientes seleccionados, 30 fueron catalogados como controles y 31 como casos, estos últimos se subdividieron según la severidad de sepsis, 6 como sepsis, 13 como sepsis severa, 10 como shock séptico, y 2 como DMO. Respecto a los datos demográficos hubieron 46(75%) varones y 15(25%) mujeres; en los grupos de edades de 20 a 59 años hubieron 20(33%) y de 60 a más hubieron 41(67%). Se evidencia una diferencia significativa comparando el valor del RDW de los pacientes sin sepsis y con sepsis según severidad ( $p=0.000$ , IC 95%), la mediana del RDW en los pacientes controles fue de 13.7%, en los pacientes con sepsis 15.5%, con sepsis severa 15.6%, con shock séptico 16% y con DMO 16.15%. Al comparar el valor del RDW con el APACHE II en el grupo de pacientes sépticos se encuentra una correlación moderada  $r: 0.546$  con un ( $p=0.002$ , IC 95%), no se encontró esta relación con el SOFA. Finalmente la media de Hb en pacientes sin sepsis fue 11.8 gr/dl, con sepsis 11.4 gr/dl, con sepsis severa 9.5 gr/dl, con shock séptico 8.9 gr/dl y con DMO 7.9 gr/dl. **Conclusiones:** El RDW es de utilidad para medir la severidad de la sepsis según parámetros clínicos. Hay correlación entre el aumento del RDW y el APACHE II.

**Palabras claves:** RDW, Sepsis, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), APACHE II, SOFA

## Abstract

**Objective:** Determine the Red Cell Distribution Width-RDW by severity of patients with sepsis and without sepsis hospitalized in the Intensive Care Unit medical-surgical of HNERM October - December 2013

**Methods:** Study of design analytic, type transversal; we will study all the population hospitalized in the department of ICU with or without sepsis, and patients that will be operated electively of cardiac surgery, Whipple surgery and neurologic patients. We will describe through an descriptive analysis the age, gender and septic focus, from the clinical history it will be determined if the patient fit septic criteria and determine if it is severe sepsis, shock septic, or multiorgan dysfunction (MODS), then on the hemogram of entry we will take the values of RDW, hemoglobin (hb), hematocrit (Ht) and mean corpuscular volume (MCV), finally APACHE II and SOFA will be calculated. **Results:** Of 61 patients chosen, 30 were catalogued as controls and 31 as cases, these last were subdivided according to severity of sepsis, 6 listed as sepsis, 13 severe sepsis, 10 septic shock and 2 MODS, in the demographic data 46(75%) were listed as males, 15(25%) as females, 20(33%) in the group of age from 20 a 59 years and 41(67%) from 60 years. It is evidenced a significant difference in the value of RDW of patients with sepsis and without sepsis according to severity ( $p=0.000$  IC 95%), the median of RDW in the control patients was 13.7 % ( 12 – 20.8), in the patients with sepsis 15.5 % ( 13.7 – 20.2), severe sepsis 15.6 % ( 14.2 – 19.4), shock septic 16 % ( 14.7 – 18.3) and MODS 16.15 % ( 14.6 – 17.7). When comparing the value of RDW with APACHE II in all the septic patients, it is found a moderate correlation  $r: 0.546$  with an ( $p=0.002$  IC 95%). We didn't find this correlation with SOFA. Finally the mean of Hb in patients without sepsis was 11.8 gr/dl, with sepsis 11.4%, with severe sepsis 9.5 gr/dl, with shock septic 8.9 and with MODS 7.9 gr/dl. **Conclusions:** The RDW is of utility to measure the severity in sepsis according to clinical parameters. There is a correlation between the increase of RDW and the APACHE II.

**Keywords:** RDW, Sepsis, Intensive Care Unit (ICU), APACHE II, SOFA

## MARCO TEÓRICO

### Generalidades:

La Sepsis originalmente fue descrita de una palabra griega como “putrefacción” y es atribuida a Hipócrates(1). En 1991, The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care definió inicialmente SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica), sepsis, sepsis severa y shock séptico. Se caracteriza al SIRS por una reacción inflamatoria generalizada en órganos lejanos de la injuria inicial, cuando el SIRS ocurre en un paciente con infección probada o sospechada se llama sepsis, si la sepsis se asocia a hipotensión o disfunción de órganos que están lejos del sitio de infección se llama sepsis severa y el shock séptico es una sepsis asociada a hipotensión que cursa con acidosis láctica o hipoperfusión orgánica y que no puede ser revertida por la administración de fluidos intravenosos(2).

Estas definiciones fueron reconsideradas en el 2001 durante una conferencia internacional de definiciones de sepsis que incluyó representantes de la ACCP, SCCM, American Thoracic Society(ATS), European Society of Intensive Care Medicine(ESICM) y Surgical Infection Society(SIS), donde a su vez se propone un sistema de estadiaje de sepsis basado en PIRO(Predisposición, Infección, Respuesta, Disfunción orgánica)(2).

Según la última guía de Surviving Sepsis Campaign 2012, se considera la definición de sepsis como la presencia (probable o documentada) de infección junto con manifestaciones sistémicas de infección, **sepsis severa o grave** se define como sepsis que induce disfunción orgánica o hipoperfusión tisular; **hipotensión inducida por sepsis** es definida como la presión arterial sistólica <90mmHg o la presión arterial media(MAP)<70mmHg o una disminución de la presión arterial sistólica > de 40mmHg o menos que dos desviaciones estándar por debajo de la edad en la ausencia de otras causas de hipotensión; **shock séptico** se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una resucitación con fluidos adecuada; **sepsis con inducción de hipoperfusión tisular** se define como una infección que induce hipotensión, lactato elevado u oliguria(3).

La falla multiorgánica es un síndrome definido por la presencia simultánea de una disfunción fisiológica y/o falla de 2 o más órganos(4).

En los últimos 30 años se reporta una transición en la microbiología y las fuentes primarias de infección, los patógenos predominantes en los años 1960's y 1970's fueron los bacilos gram negativos, a pesar de eso en las últimas décadas hubo un incremento progresivo en la incidencia de sepsis causada por patógenos gram positivos y hongos oportunistas, según estudios publicados en la última década indican que los gram positivos y gram negativos son responsables en un 25% de infecciones cada uno, en 15% infecciones mixtas gram positivos y negativos y con hongos patógenos en un 5 a 10% de casos(5).

La Patogenia de la sepsis es muy compleja e involucra una interacción entre múltiples microorganismos y factores del huésped; puede ser vista como una excesiva respuesta inflamatoria con un incremento en la producción de mediadores pro-inflamatorios con activación de leucocitos, células mononucleares y la hemostasia pro coagulante y antifibrinolítica. El resultado final es la injuria microvascular diseminada e injuria celular(5).

Las manifestaciones clínicas de la respuesta séptica son superpuestas con los síntomas y signos de la enfermedad de fondo del paciente y el sitio de infección primaria, la velocidad en la cual se desarrolla difiere de paciente a paciente, la mayoría presenta fiebre, algunos pacientes son normotérmicos o hipotérmicos, la ausencia de fiebre es más común en neonatos, en ancianos y en personas con uremia y alcoholismo(4). La hiperventilación es usualmente un signo temprano de la respuesta séptica(4). Otras manifestaciones clínicas incluyen alteración del estado mental, hipotensión, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, hipoxemia con injuria pulmonar aguda, trombocitopenia, coagulopatía de consumo, proteinuria, necrosis tubular aguda, colestasis intrahepática, transaminasas elevadas, hiperglicemia e hipoglicemia(5).

Los sistemas de score comúnmente usados en pacientes críticos son el APACHE II, APACHE III, MPM II, SAPS II, y SOFA(6). En el presente estudio se escogieron el APACHE II y SOFA, los cuales son los más empleados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

The acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) fue el primer modelo de severidad de enfermedad publicado por Knaus y Zimmerman, ampliamente usado en UCI, fue desarrollado en 1980's e involucro una compleja medida de 34 variables fisiológicas y una evaluación de enfermedad crónica. El score se correlacionaba bien con la mortalidad pero fue difícil de administrar y difícil de calcular. El APACHE II fue desarrollado como una simplificación de la primera versión y usa solamente 12 variables fisiológicas, edad del paciente

y evaluación de enfermedad crónica. El APACHE III fue desarrollado en 1991 y ahora incluye el peso de readmisiones a UCI, localidad del paciente y tiempo de estancia hospitalaria antes de la admisión a la UCI. El score también consiste en 17 puntos para anormalidades fisiológicas, edad y la evaluación de enfermedad crónica. El sistema es complejo, más difícil de administrar y está patentado(7).

The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) es el score de severidad de enfermedad más comúnmente usado en pacientes en el mundo para predecir mortalidad, fue validado en 5815 admisiones a UCI de 13 hospitales. Emplea 12 variables fisiológicas que se buscan durante las primeras 24 horas luego del ingreso a una UCI, el score puede ir de 0 a 71 puntos. La tasa de muerte predictiva hospitalaria es realizada por la suma del score de APACHE II, una variable determinada si es que el paciente se le ha realizado una cirugía de emergencia y el peso del diagnóstico específico según categoría(6), las desventajas del sistema de APACHE II es su error para compensar el sesgo de la duración de enfermedad, los requerimientos para seleccionar solamente un diagnóstico clínico y la inexactitud en subgrupos clínicos que produce una pobre confiabilidad interobservador. A pesar de estas desventajas, el APACHE II sigue siendo el score de severidad más conocido y usado(6).

The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) fue originalmente desarrollado en 1994 inicialmente como Sepsis Related Organ Failure Assessment, posteriormente se le cambió el nombre a SOFA cuando se encontró que era aplicable a pacientes no sépticos(6); el score de SOFA está compuesto de scores en 6 órganos, graduados del 0 al 4 de acuerdo al grado de disfunción/fallo, en total se puede obtener 24 puntos. El score fue primariamente diseñado para describir morbilidad, sin embargo un análisis retrospectivo de la relación entre el score de SOFA y mortalidad fue desarrollado usando el European/North American Study of Severity System Database. Posteriormente el SOFA fue evaluado como predictor de pronóstico en un estudio de Bélgica. Este score en admisión no fue un buen predictor de mortalidad(ROC 0.79), sin embargo el promedio del score de SOFA y el score más alto de SOFA tenían mejor discriminación ( Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) 0.88 y 0.90 respectivamente). Un score  $<9$  predice una mortalidad  $< 33\%$ , mientras un score  $>11$  predice una mortalidad de  $95\%$ . Se menciona también que independiente del valor inicial, un incremento en el score de SOFA durante las primeras 48 horas de la admisión a UCI predice la tasa de mortalidad en al menos  $50\%$ (6).

El score de SOFA es dinámico y ha sido usado para describir con gran exactitud la predicción del pronóstico cuando se usa en los primeros 7 días de la estancia en la UCI. Recientemente los cambios en el score de SOFA en la disfunción cardiovascular, renal y respiratoria del día 0 al día 1 de sepsis fueron significativamente correlacionados con la mortalidad a los 28 días en 2 grandes cohortes de pacientes con sepsis severa(6, 7).

Actualmente una variedad de biomarcadores están siendo evaluados como indicadores específicos de infección, incluyendo la procalcitonina (PCT) y Receptor gatillo expresado en células mieloides (TREM-1). El uso de estos biomarcadores no ha ganado gran aceptación posiblemente por el costo de los test y la incierta exactitud diagnóstica(5), aunque la capacidad predictiva de diagnóstico de infección bacteriana de la PCT ha sido validada en múltiples estudios así como su uso para suspender antibioticoterapia cuando sus niveles están dentro de los rangos normales(8, 9).

Según la última guía de Surviving Sepsis Campaign 2013 recomienda usar los niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para ayudar al clínico a discontinuar los antibióticos empíricos en pacientes que parecían sépticos pero que posteriormente no tienen evidencia de infección(3).

La amplitud de distribución de los eritrocitos, también denominado RDW por red cell distribution width o índice de anisocitosis, es un parámetro exclusivo del hemograma electrónico (automatizado) y representa el coeficiente de variación, expresado en porcentaje, del tamaño de los eritrocitos. En la mayoría de los autoanalizadores de hematología, el ancho de distribución de los eritrocitos es calculado como un porcentaje de la variación de los tamaños de los eritrocitos en el histograma de volumen de rojos(10, 11). El valor de referencia depende de cada laboratorio según la población, la instrumentación y la altura sobre el nivel del mar que pueden modificar los parámetros de un lugar a otro y de una institución a otra(10).

El RDW clásicamente es usado para diferenciar entre los diferentes tipos de anemia, dentro de la clasificación de las anemias, según Bessman y col, cada una de las tres categorías morfológicas( normocítica, microcítica y macrocítica) puede a su vez subclasificarse de acuerdo con el RDW obtenido(12):

- VCM Bajo con RDW normal: Talasemia heterocigota
- VCM Alto con RDW alto: Deficiencia de vitamina B12 o Folato
- VCM normal con RDW alto: Hemoglobinopatía anémica

A la fecha se han publicado una gran cantidad de estudios acerca de cómo el RDW puede servir como predictor pronóstico independiente en varias patologías como: Falla Cardíaca, Enfermedad Coronaria, Infarto de Miocardio Agudo, Hipertensión Pulmonar, Apnea del Sueño, Diabetes Mellitus, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad Renal Crónica, Cirrosis, Hepatitis B, Neumonía, Embolia Pulmonar(13-22).

La asociación del RDW con mortalidad al igual que otros componentes del hemograma fueron realizados por primera vez en el año 2007 por Anderson et al(23). En una población con problemas cardiovasculares, posteriormente se replicó el estudio en ese mismo año en una población con falla cardíaca por Felker et al(24), quien popularizó esta investigación.

El primer estudio acerca del RDW con mortalidad realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos fue en China por Wang et al(25). Posteriormente se han venido realizando estudios asociando al RDW específicamente con la sepsis y se encuentra que existiría una asociación directamente proporcional con la mortalidad a los 28 días, encontrándose valores más altos de RDW en los no sobrevivientes, también en algunos estudios se encontró como el sumar el RDW a otros scores pronósticos como APACHE II o SOFA, el RDW incrementa el poder discriminativo del score en la severidad y mortalidad de pacientes con sepsis(26-33).

El mecanismo biológico por el cual el RDW está asociado con diversas patologías y con mortalidad no está claro aún, en general puede tratarse de un reflejo de la inflamación y estrés oxidativo. En la población general y en aquellos con Insuficiencia Cardíaca, se encontró un mayor nivel de RDW asociado con aumentos en la velocidad de sedimentación globular y la marcadores inflamatorios interleucina-6, proteína C reactiva (PCR), y los receptores de factor de necrosis tumoral I y II(34, 35). Las citoquinas proinflamatorias que se encuentran en los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , Interleucina-6 y la interleucina-1 $\beta$  suprimen la maduración de eritrocitos, lo que permite la producción de nuevos y más grandes reticulocitos que entran en la circulación periférica y de esta manera aumentan los niveles de RDW. Además, las citoquinas proinflamatorias pueden tener efectos directamente inhibidores sobre la vida media de los glóbulos rojos y la deformabilidad de sus membranas. Estas observaciones prestan apoyo al rol biológico del RDW como un marcador de la inflamación en la enfermedad crítica(36, 37).

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins HNERM Lima-Perú el hemograma completo es procesado por el hemocitómetro de marca Sysmex XE-2100L el cual lleva una calibración diaria y semanal, la última se realiza conjuntamente con otros países de Latinoamérica.

Los autoanalizadores de hematología Sysmex® obtienen dos tipos de ancho de distribución de los eritrocitos:

a) El coeficiente de variación del ancho de distribución de los eritrocitos (RDW-CV) que corresponde al concepto universal del parámetro, este se obtiene dividiendo la desviación estándar del volumen de RBC (glóbulos rojos) entre el VCM (Volumen corpuscular medio) y multiplicando por 100.

b) La Desviación estándar del ancho de distribución de los eritrocitos (RDW-SD), que viene a ser una medida del ancho de la curva de distribución eritrocitaria (10).

Los rangos normales de las pruebas laboratoriales a analizar con el hemocitómetro Sysmex XE-2100L en el HNERM son los siguientes:

- RDW CV : 11.5-14.5%
- RDW SD : 35-55 fl
- VCM : 80-99 fl
- Hemoglobina(Hb) : 14 – 18 gr/dl
- Hematocrito(Hct) : 42 – 52%

# INTRODUCCION

## **Planteamiento del Problema:**

La sepsis y shock séptico se han convertido en un problema de salud pública, afectando millones de personas alrededor del mundo y con una tasa de mortalidad entre 35%-80%, este valor apenas ha variado en las dos últimas décadas a pesar de los enormes progresos en el conocimiento de su fisiopatología y de las novedades curativas y de soporte vital surgidas en los últimos tiempos(38, 39), afecta a personas de todas las edades y es la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos, puede ser considerada en general como la décima causa de muerte en Estados Unidos y reduce la calidad de vida de aquellos que sobreviven(40).

El día mundial de la sepsis se celebra el 13 de Setiembre con el lema “Parar la sepsis, salvar vidas”

En el Perú, la sepsis tiene una tasa de mortalidad de 18 por 100 000, pero en la población mayor de 65 años la muerte por sepsis tiene una tasa de mortalidad de 141 por 100 000. Lo cual expresa la relación directa entre mayor edad y el mayor riesgo de muerte por infección aguda(41).

Según el MINSA del año 1987 al 2007 los casos de septicemia se incrementaron, de una tasa de 21.4 por 1000 habitantes a 31.4 por 1000 habitantes, y en el año 2007 sumando otros tipos de infecciones de foco respiratorio y abdominal una tasa de 149.5 por 1000 habitantes (42).

ESSALUD, en su “Reporte de complicaciones hospitalarias” del 2011 se reportaron 1599 infecciones intrahospitalarias, de las cuales 210 (13%) fueron infecciones del torrente sanguíneo. De todas las infecciones notificadas 311 (19%) se encontraban en UCI(43).

En los Estados Unidos se reportan unos 300 casos de sepsis por 100 000 habitantes (alrededor de 1,8 millones de casos al año), que generan el 2% de todas las hospitalizaciones y un promedio del 30% de las admisiones en UCI(44). La incidencia de sepsis varía entre diferentes razas y grupos étnicos, pero parece ser mayor en hombres Africanos-Americanos(45). La incidencia es mayor también durante el invierno, probablemente por un incremento de infecciones respiratorias(46), los pacientes mayores de 65 años de edad representan casi un 60%

de todos los episodios de sepsis severa y esto probablemente incrementará en los siguientes 20 años(44, 45, 47). La incidencia se proyecta que incrementará 1.5% por año, aumentando a 1,110,000 casos o más anualmente para el 2020(40).

En España la incidencia de sepsis grave ha mostrado un aumento y es de 104 casos por 100,000 habitantes/año y la incidencia de shock séptico es de 31 casos por 100,000 habitantes/año(48).

La sepsis tiene la más alta mortalidad, que se estima que esta entre 20 y 50%, sin embargo la tasa de mortalidad parece haber disminuido(45, 49, 50). La tasa de mortalidad se incrementa gradualmente de acuerdo a la severidad de la enfermedad. En un estudio la tasa de mortalidad de SIRS, sepsis, sepsis severa y shock séptico fue de 7, 16, 20, y 46% respectivamente(51), la mayoría de muertes ocurren entre los primeros 6 meses, sin embargo permanece elevado en el primer año en los pacientes sobrevivientes(52, 53).

Por lo tanto me realice la siguiente pregunta: ¿Existe relación entre la severidad de los pacientes con sepsis y sin sepsis con la amplitud de distribución eritrocitaria-RDW?

# Justificación y Uso de Resultado:

Al ser la sepsis un problema de salud pública de morbilidad/mortalidad importante y debido a su alta prevalencia en nuestro medio es necesaria la búsqueda de nuevos biomarcadores que nos puedan facilitar determinar la severidad y ayudarnos en el seguimiento de nuestros pacientes.

Actualmente las escalas de severidad más usadas son el APACHE II y SOFA, las cuales cumplen su rol, sin embargo, existe cada vez más evidencia científica que el RDW nos puede ser útil como marcador pronóstico y de mortalidad en diversas patologías incluida la sepsis.

Entre todos los marcadores disponibles se decidió escoger al RDW por las múltiples ventajas que nos ofrece, es una prueba sencilla, de bajo costo, rápida y está ampliamente disponible en el hemograma completo automatizado, examen que se le solicita a todo paciente con sepsis para evaluar su estado hematológico.

Actualmente hay estudios a nivel internacional que han comparado al RDW con el SOFA y APACHE II, se puede ver que en realidad es un marcador prometedor y que podría ser implementado como parte del protocolo para el manejo de nuestros pacientes.

Teniendo en consideración que existen muy pocos estudios sobre el RDW en la sepsis a nivel internacional y que en nuestro medio no ha sido estudiado, fue que se decidió realizar este estudio.

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) cuenta con 1600 camas, en el Departamento de la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital (UCI 2C, UCI 7B, UCIN 7B, UCI Pediátrica) con 68 camas, se reportó en el año 2011, 211 casos de sepsis y shock séptico (shock no especificado). En el servicio UCI 2C durante el año 2011, se reportaron 98 casos de sepsis.

El servicio de UCI 2C cuenta con 24 camas, las cuales están distribuidas de la siguiente manera:

- Seis camas para pacientes con Cirugía cardiaca y Trasplante
- Seis camas para pacientes con Enfermedad neurológica aguda que requiera neuromonitoreo y/o soporte hemodinámico-respiratorio (Enfermedad Cerebrovascular, Traumatismo Encéfalo Craneano, Guillain-Barré, Miastenia Gravis)
- Doce camas para pacientes Médico Quirúrgicos con sepsis severa, shock séptico

El servicio de UCI 7B (Unidad de Cuidados Intensivos) cuenta con 11 camas donde se encuentra la Unidad de Páncreas, postoperados de alto riesgo (Post operados de Whipple), se centraliza los pacientes con Influenza e Insuficiencia Respiratoria Aguda.

El servicio de UCIN 7B (Unidad de Cuidados Intermedios) cuenta con 24 camas donde se consolida el tratamiento iniciado en los servicios previos, así mismo se manejan pacientes que requieran monitoreo no invasivo del resto del hospital, pacientes que requieren ventilación mecánica prolongada por enfermedades crónicas (ELA, Distrofia Muscular, Polineuropatía Crónica)

Una vez obtenido los resultados de este estudio se dará a conocer esta información obtenida al jefe de departamento de UCI del HNERM para poder incentivar a la realización de otros estudios sobre este marcador biológico, esperándose lograr en un futuro la implementación del RDW como parte del protocolo en la evaluación del paciente con sepsis severa/shock séptico, también se espera que este marcador se pueda implementar en los diferentes hospitales a nivel nacional.

# Objetivos:

## General:

Determinar la Amplitud de distribución eritrocitaria-RDW según la severidad de pacientes con sepsis y sin sepsis hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos médico quirúrgica del HNERM Octubre – Diciembre 2013.

## Específicos:

- Analizar los valores de RDW en pacientes sin sepsis y en pacientes con sepsis según parámetros clínicos de severidad (sepsis, sepsis severa, shock séptico y disfunción multiorgánica).
- Comparar los valores de RDW, en pacientes sin sepsis y en pacientes con sepsis según parámetros de score de severidad (APACHE II y SOFA) a su ingreso a las áreas de cuidado intensivo.
- Determinar los valores de VCM, Hemoglobina y Hematocrito en pacientes sin sepsis y en pacientes con sepsis según parámetros clínicos de severidad (sepsis, sepsis severa, shock séptico y disfunción multiorgánica).

# Hipótesis:

Hipótesis: La Amplitud de distribución eritrocitaria- RDW si se relaciona con la severidad en pacientes con sepsis y sin sepsis hospitalizados en la UCI médico quirúrgica del HNERM Octubre – Diciembre 2013

Hipótesis nula: La Amplitud de distribución eritrocitaria- RDW no se relaciona con la severidad en pacientes con sepsis y sin sepsis hospitalizados en la UCI médico quirúrgica del HNERM Octubre – Diciembre 2013

# ANTECEDENTES

En un estudio poblacional realizado por Richard D. Semba en el 2011, en 786 mujeres, se determinó si el número total de carotenos, alfa tocoferol, selenio, carbonilos de proteína, y IL-6 en suero estaban asociados con el RDW; se concluyó que los carotenos y el selenio se asociaron significativamente con una disminución del RDW en el análisis multivariado a los 12 y 24 meses de seguimiento(54).

En un análisis retrospectivo realizado por Giuseppe Lippi en el 2009 se evaluó si el RDW estaba asociado con marcadores plasmáticos de inflamación (VSG y PCR), de una base de datos de 3845 adultos ambulatorios en un periodo de 3 años se encontró que al agrupar a los pacientes en cuartiles de RDW, los incrementos en la velocidad de sedimentación (VSG) y PCR iban conjuntamente con el RDW y era hasta 3 veces más en el cuarto cuartil que el primer cuartil ( $p < 0.001$ )., en el análisis multivariado el VSG y PCR predijeron el valor del RDW independientemente de edad, sexo, VCM, hemoglobina y ferritina; se concluye que el RDW presenta un aumento directamente proporcional al VSG y PCR(55).

En un estudio prospectivo realizado en 5 años por Nicolas Martínez- Velilla en el 2012, se incluyeron 122 pacientes, se encontró que los niveles mayores de RDW se asociaban a mayor riesgo de muerte. Las curvas de supervivencia al igual que los cuartiles se encontraban significativamente diferentes de acuerdo al test log-rank ( $p = 0.017$ ). El primer cuartil se presentó con la probabilidad más alta de supervivencia comparado con el último. Los gradientes de riesgo más bajo a los cuartiles más alto se encontraron en 18.9 a 42.6. Sin embargo en el modelo de regresión COX luego de ajustar las variables para edad, severidad y otros factores, el exceso de riesgo solo fue observado en el grupo con el cuartil RDW más alto, con un HR de 2.24 (IC 95% 1.13-4.42) contra el primer cuartil(56), se concluye que el RDW es predictor de mortalidad.

En un estudio cohorte realizado por Dr K V Patel en los Estados Unidos en el 2009, se evaluó si el RDW estaba asociado con un incremento de la mortalidad en pacientes mayores o igual a 45 años, de los cuales incluyeron 8175 participantes, siendo la edad media 62 años, con 54% de género Femenino, el RDW fue dividido en quintiles ( $< 12.6\%$ , 12.6-12.95%, 13-14.4%, 13.45-14.05%, y  $> 14.05\%$ ), en total 2428(30%) de participantes fallecieron durante los 12 años de seguimiento. Los participantes que tuvieron un RDW  $<$  de 12.6% alcanzaron una mortalidad a los 12 años de 17% y un HR ajustado de 1,  $p < 0.01$ ), 12.6-12.95% (23% y 1.1,  $p < 0.01$

respectivamente), 13-14.4% (26% y 1.2,  $p < 0.01$  respectivamente), 13.45-14.05% (34% y 1.6,  $p < 0.01$  respectivamente),  $> 14.05\%$  (50% y 2.7,  $p < 0.01$  respectivamente). Finalmente por cada 1% de incremento en el valor de RDW se asoció con 22% de aumento del riesgo de fallecer luego del ajuste con múltiples factores(34), por tanto se observa que a más RDW más mortalidad.

En un meta-análisis realizado por Kushang V. Patel en el 2009, se escogieron 7 estudios relevantes basados en la comunidad, en adultos mayores con medidas de RDW relacionado con mortalidad, de 68.822 personas en total se siguieron 11.827 adultos mayores, se encontró que la media de valores de RDW fue de 13.2% a 14.6%, y el riesgo de mortalidad se incrementaba por 14% (HR ajustado: 1.14; 95% IC 1.11-1.17). Además el RDW estuvo fuertemente asociado con muertes por enfermedad cardiovascular (HR ajustado: 1.15; 95% IC 1.12-1.25), cáncer (HR ajustado: 1.13; 95% IC 1.07-1.20), y otras causas (HR ajustado: 1.13; 95% IC 1.07-1.18). Además la asociación entre el RDW y mortalidad ocurrió en todos los grupos demográficos, con enfermedad y con un factor de riesgo nutricional estudiados. En un sub grupo de pacientes adulto mayor 1.603 sin mayor enfermedad asociada a la edad, el RDW permaneció fuertemente asociado con la mortalidad total (HR ajustado: 1.32; 95% IC 1.21-1.44) (57).

Según YouHwan Jo et al en Korea en el 2013, se determinó la asociación del RDW con mortalidad a los 28 días en 566 pacientes con sepsis severa y shock séptico, realizaron un análisis retrospectivo donde incluyeron datos demográficos, comorbilidades, el RDW, el score de APACHE II a la admisión de los pacientes a emergencia y se comparó a los 28 días entre sobrevivientes y no sobrevivientes. La mortalidad en general fue de 29%. El RDW fue significativamente más alto en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes, y la mortalidad correspondiente en grupos de RDW de 14% o menos, 14.1-15.7% y 15.8% a más fue de 13.1%, 30.1% y 44.9% respectivamente. Cuando se comparó la mortalidad a los 28 días con un análisis COX proporcional se encontró que los grupos con mayor RDW se asocian independientemente a mayor mortalidad, comparando al grupo de pacientes con RDW de 14% o menos, con los que tenían un RDW de 14.1-15.7% y 15.8%, se encontró un HR de 1.66 (95% [CI], 1.00-2.76) y 2.57 (95% CI, 1.53-4.34) respectivamente. El área bajo la curva del RDW fue de 0.68 (95% CI, 0.63-0.72). Finalmente se concluye la asociación de la mortalidad a los 28 días con el RDW en pacientes con sepsis y shock séptico(26).

En un estudio realizado por Farid Sada et al en Estados Unidos en el año 2012, se investigó en 279 pacientes la asociación del RDW(en el primer día del desarrollo de shock séptico) y

mortalidad, los pacientes se agruparon en quintiles; el RDW fue un fuerte predictor de mortalidad luego de un ajuste multivariado: RDW 13.5 a 15.5% (OR 4.6 95% CI 1.0-23.4;  $p=0.06$ ) RDW 15.6% a 17.5% (OR, 8.0; 95% CI, 1.5-41.6;  $p=0.01$ ); RDW 17.6% a 19.4% (OR, 25.3; 95% CI, 4.3-149.2;  $p < 0.001$ ); y RDW  $>19.4\%$  (OR, 12.3; 95% CI, 2.1-73.3;  $p=0.006$ ), todo esto relativo a pacientes con RDW  $<$  de 13.5. Se concluyó que el RDW en el primer día de shock séptico es un predictor robusto de mortalidad. El RDW calificó mejor que el APACHE II o SOFA y la suma del RDW y APACHE II fue un predictor más fuerte de mortalidad que por separado(32).

En un estudio realizado por Raúl Carrillo Esper en México en el año 2008, se estudió la variación del ancho de los eritrocitos (RDW) en pacientes con sepsis ingresados a una unidad de cuidados intensivos. Se incluyeron 184 pacientes con la siguiente distribución: grupo séptico 58, grupo sin sepsis 63 y grupo de control 63 pacientes. La media de edad en el grupo séptico era de  $48 \pm 11$  años, en el grupo sin sepsis  $46 \pm 8$  años y en el grupo de control  $43 \pm 6$  años. La media de la distribución en el ancho de las células rojas de la sangre en el grupo séptico fue  $19.23 \pm 2.01$  vs  $14.03 \pm 1.36$  ( $p > 0.05$ ;  $t$  1.47, IC 95%) en el grupo sin sepsis.  $12.72 \pm 0.27$  ( $p < 0.05$ ;  $t$  3.580, IC 95%) en el grupo de control. Las medias de los puntajes en el grupo de sepsis fueron APACHE II  $17.52 \pm 8.51$  y SOFA  $9.47 \pm 5.43$ ; en el grupo sin sepsis el APACHE II  $6.10 \pm 7.01$  y SOFA  $2.44 \pm 3.76$ . Se concluye que el RDW es más alto en pacientes con sepsis comparada con pacientes sin sepsis y sujetos sanos. Esta medida es también estadísticamente más alta en pacientes con valores de SOFA más elevados pero no APACHE II(31).

En el estudio de Nam Su Ku en Corea en el año 2012, se investigó si el RDW era un predictor independiente de mortalidad en pacientes con bacteriemia por gram negativos, se estudiaron 161 pacientes con bacteriemia por gram negativos desde Noviembre 2010 hasta Marzo 2011. La tasa de mortalidad a los 28 días fue significativamente más alto en el grupo con mayores niveles de RDW comparado con el grupo RDW normal ( $p < 0.001$ ). Mediante un análisis multivariado COX hazard proporcional, los niveles de RDW al inicio de la bacteriemia (Por 1% de incremento  $p=0.036$ ), el índice de Charlson (Por 1% de incremento  $p=0.001$ ) y el score de SOFA (Por 1% de incremento  $p=0.001$ ) fueron factores de riesgo independientes para mortalidad a los 28 días. Además el área bajo la curva (AUC) del RDW al inicio de bacteriemia, RDW a las 72 horas y el score de SOFA para mortalidad a los 28 días fue de 0.764 ( $p=0.001$ ), 0.802 ( $P < 0.001$ ), and 0.703 ( $p=0.008$ ) respectivamente. Se concluye que el RDW al inicio de la bacteriemia fue un predictor independiente de mortalidad en pacientes con bacteriemia por gram negativos. El RDW a las 72h podría ser un predictor de mortalidad(28).

En un estudio realizado por Heidi S. Bazick et al en Estados Unidos en el año 2011, se investigó la asociación entre el RDW al inicio del cuidado crítico y como causa de mortalidad, se clasificó el RDW en quintiles. El RDW fue un predictor fuerte de mortalidad a los 30 días luego del inicio del cuidado crítico con un gradiente significativo luego del análisis multivariado, el RDW de 13.3 a 14.0% (odds ratio [OR], 1.19; 95% intervalo de confianza [CI], 1.08–1.30;  $p < .001$ ), RDW de 14.0% a 14.7% OR, 1.28; 95% CI, 1.16–1.42;  $p < .001$ ), RDW de 14.7 a 15.8% (OR, 1.69; 95% CI, 1.52–1.86;  $p < .001$ ), RDW  $> 15.8\%$  (OR, 2.61; 95% CI, 2.37–2.86;  $p < .001$ ), todo comparado a pacientes con RDW  $< 13.3\%$ . También se observó asociaciones significativas con mortalidad a los 90 días y 365 días, al igual que mortalidad intrahospitalaria (33), se concluye que conforme aumenta el valor del RDW el OR de mortalidad también se incrementa.

En un estudio prospectivo realizado por Feilong Wang et al en China en el año 2011, se recolectaron las características generales de 602 pacientes, el APACHE-II, RDW y la PCR. Se dividió el RDW en terciles y se analizó la mortalidad en UCI y la estancia hospitalaria total encontrándose un incremento del score de APACHE-II y mortalidad en UCI en el tercer tercil del RDW a comparación del primer y segundo tercil, para el score de APACHE-II (tercil I = 10.7  $\pm$  6.5 versus tercil II = 13.3  $\pm$  6.2 versus tercil III = 15.8  $\pm$  7.2;  $P < .001$ ) y para la mortalidad en UCI (tercil I = 11.2% versus tercil II = 18.8% versus tercil III = 33.8%;  $P < .001$ ), comparando con el score de APACHE-II, la combinación de RDW y el APACHE II incremento el área bajo la curva para predecir la mortalidad en UCI de 0.832  $\pm$  0.020 a 0.885  $\pm$  0.017 ( $p < .05$ ). El análisis multivariado demostró que el RDW, el score de APACHE II y el PCR fueron predictores independientes de mortalidad en UCI ( $p < .05$ ) (25).

En un estudio cohorte retrospectiva realizado por N. Mahmood en los Estados Unidos en el año 2011, durante un periodo de 2 años, se incluyeron 349 pacientes con los criterios de sepsis, la cohorte fue dividida en dos grupos basado en supervivencia, y se calculó el RDW a la admisión de los pacientes. De todos los 349 pacientes, 79 pacientes fallecieron y 270 sobrevivieron. Se observó una diferencia significativa en los valores de RDW entre los dos grupos (Fallecidos: 17.9%  $\pm$  3.8%, Sobrevivientes: 16.6%  $\pm$  2.7%  $p = 0.013$ ). En el análisis de curvas ROC sugirió un punto de corte entre 17.5 y 19.5%, los análisis subsecuentes demostraron que el OR óptimo fue observado en 18.5% (OR: 2.19) (95% CI: 1.29–3.72);  $p = 0.004$ ). No hubo efecto significativo en la edad, concentración de hemoglobina o volumen corpuscular medio. Se concluye que los

pacientes que se presentan con sepsis y un RDW elevado tienen un incremento del riesgo de fallecer durante su estancia hospitalaria(58).

En un estudio cohorte retrospectiva realizado por N. Mahmood en los Estados Unidos en el 2013, durante un periodo de 2 años, se incluyeron 349 pacientes con los criterios de sepsis y se calculó el RDW y APACHE II a todos los pacientes, posteriormente se realizó un análisis de correlación lineal entre el RDW y APACHE II estadísticamente significativo ( $p < 0.0001$   $r^2 = 0.09$ ). El análisis de curva ROC sugirió un punto de corte de 17.0 a 20.0% para la elevación del APACHE II. El análisis demostró que el valor óptimo del Odds ratio (OR) fue observado en 19% ( $p < 0.0001$ ). Se concluye que el aumento de severidad de la enfermedad se correlaciona con incrementos en el APACHE II y RDW(30).

Según Sabina Hunziker en el año 2012, se realizó un análisis secundario de una información recolectada prospectivamente en 74.784 pacientes hospitalizados para evaluar si el RDW puede predecir mortalidad a largo plazo, particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular; se encontró que la mortalidad intrahospitalaria en general fue 1.3% (intervalo de confianza 95%, 1.2-1.4), al aumentar los niveles de RDW, la mortalidad también lo hacía desde 0.2% (en el decil más bajo del RDW) hasta 4.4% (en el decil más alto de RDW). En el análisis multivariado por cada incremento del 1% en el RDW al momento de la admisión, la probabilidad de la mortalidad intrahospitalaria se incrementaba en un 24% (OR: 1.24; 95% IC, 1.20-1.27) (59), por tanto se concluye que a más RDW, aumenta la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cardiovascular.

En una cohorte observacional realizado por Sabina Hunziker en el año 2012, se investigó si el agregar el RDW tiene el potencial de mejorar el pronóstico del score fisiológico agudo simplificado (SAPS), para predecir mortalidad en una población de 17.922 pacientes en UCI. Se encontró que la mortalidad en UCI, la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad al año eran de 7.6% (95% IC, 7.2 a 8.0), 11.2% (95% IC, 10.8 a 11.7), y 25.4% (95% IC, 24.8 a 26.1) respectivamente. El RDW estuvo asociado significativamente con mortalidad en UCI (OR 1.10 (1.06 a 1.15),  $p < 0.0001$ , IC 95%), por cada 1% que incrementaba el RDW; la mortalidad intrahospitalaria (OR 1.14 (1.08 a 1.19),  $p < 0.0001$ , IC 95%), y la mortalidad al año (OR 1.20 (1.14 a 1.26),  $p < 0.001$ , IC 95%). Agregando el RDW al SAPS significativamente se incrementó el área bajo la curva de 0.746 a 0.774 ( $p < 0.001$ ) para la mortalidad intrahospitalaria y 0.793 a 0.805 ( $p < 0.001$ ) para la mortalidad en UCI(60). Se concluye que el aumento del RDW

se correlaciona significativamente con la mortalidad y que agregando su valor al SAPS mejora este score pronóstico.

En un estudio retrospectivo observacional realizado por Chang Seok Song en el año 2012, se incluyeron 211 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), compuesto por 120 pacientes con colitis ulcerativa y 101 pacientes con enfermedad de Crohn, se encontró que los niveles de PCR, VSG, concentración de hemoglobina, hematocrito, y RDW se incrementaron de acuerdo a la actividad de enfermedad en pacientes con y sin anemia ( $p < 0.05$ ) (22), por tanto se concluye que el RDW se encuentra relacionado a la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Según en un estudio transversal realizado por N. Malandrino en el año 2012, se empleó una base de datos nacional (encuesta) entre los años 1988 y 1994. Se evaluó la asociación entre cuartiles de RDW y complicaciones macro vascular y micro vascular en 2.497 pacientes mujeres no gestantes mayores de 20 años y pacientes con diabetes. Se encontró un OR en el cuarto cuartil: 2.06, 95% [IC 95% 1.11, 3.83]; para el infarto de miocardio un OR en el cuarto cuartil: 2.45, [IC 95% 1.13, 5.28]; para la falla cardíaca un OR del cuarto cuartil 4.40 [IC 95% 1.99, 9.72], para el infarto un OR en el cuarto cuartil: 2.56 [95% IC 1.21, 5.42]) y para la nefropatía un OR en el cuarto cuartil: 2.33 [95% IC 1.42, 3.82]). El OR de desarrollar retinopatía diabética no fue significativo(19). Se concluye que el RDW se correlaciona con las complicaciones vasculares de la diabetes en infarto de miocardio, falla cardíaca y nefropatía.

En un estudio realizado por YuFeng Lou en el año 2012, se incluyeron 123 pacientes, incluyendo 16 pacientes con hepatitis B aguda (AHB), 61 con hepatitis B crónica (CHB) y 46 con hepatitis crónica severa (CSHB) y 48 controles sanos. En todos los sujetos se recolectó una muestra de sangre a la admisión para evaluar la función hepática, función renal, INR y test hematológico de rutina, Todos los pacientes fueron seguidos por al menos 4 meses. Se encontró los valores de RDW a la admisión en pacientes con hepatitis CSHB (18.30 +- 3.11%,  $P=0.001$ ) CHB (16.37 +- 2.43%,  $P=0.001$ ) y AHB (14.38 +- 1.72%,  $P=0.05$ ), se encontraban significativamente mayor que aquellos controles sanos (13.03 +- 1.33%), por tanto los incrementos del RDW estuvieron clínicamente asociados con la severidad de daño hepático y con el incremento de la mortalidad(18).

En un estudio transversal realizado por Giuseppe Lippi en el año 2007, se incluyeron 8,585 adultos de una base de datos en un periodo de 3 años, los participantes fueron agrupados de acuerdo al RDW en cuartiles. Se observó una fuerte asociación y disminución en los niveles de filtración glomerular (GFR) (que iba desde 87 +- 18 a 81 +- 32 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; p<0.0001). En consecuencia el porcentaje de participantes con una GFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, se incrementaba conjuntamente con los cuartiles de RDW (de 5% a 19%; p<0.0001). En el análisis de regresión logística, el nivel estimado de GFR más bajo predijo fuertemente niveles elevados de RDW (p<0.0001) independientemente de la edad, genero, VCM, y valores de hemoglobina (17). Se concluye que a menor nivel de GFR existe un aumento del RDW.

En un estudio de cohorte realizado por Yaron Arbel en el año 2013, se incluyeron 3,222 pacientes a los que se les realizo angiografía coronaria y se los asocio al RDW. Se encontró que la mortalidad total, el Infarto de Miocardio y Stroke fue de 7.7%(120 eventos) en el grupo de niveles más bajo de RDW y 18.2%(303 eventos) en el grupo con mayor RDW, p<0.001; luego de un ajuste multivariado para factores de riesgo, medicamentos y exámenes laboratoriales, el RDW estuvo independientemente asociado con el peor pronóstico (HR = 1.12, 95 % IC 1.07–1.18, p<0.001, por cada 1% que se incrementaba el RDW) (61). Se concluye que los niveles elevados de RDW están independientemente asociados con un pronóstico adverso en pacientes que tienen angiografía coronaria.

Por lo tanto se concluye que en los estudios mencionados, se encuentra una relación directa del RDW con la sepsis y otras enfermedades, a mayor aumento del RDW se evidencia una mayor severidad y mortalidad en la enfermedad. A su vez se evidencia su utilidad junto a otros scores.

# MATERIALES Y MÉTODO

## Definiciones Operacionales

| Denominación  | Tipo        | Naturaleza             | Medición | Indicador           | Unidad De Medida               | Instrumento                   | Dimensión | Definición Operacional  | Definición Conceptual  |
|---------------|-------------|------------------------|----------|---------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|---|--|
| <b>Genero</b> | Interviente | Cualitativa-dicotómica | Nominal  | Identidad sexual    | % de Género Masculino-femenino | Ficha de recolección de datos | Biológica | Masculino/Femenino  | Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. |
| <b>Edad</b>   | Interviente | Cuantitativa discreta  | De razón | Fecha de nacimiento | Años cumplidos                 | Ficha de recolección de datos | Biológica | Tiempo de vida de los pacientes en el Departamento de UCI.<br><br>Adulto:20-59<br><br>Adulto Mayor:60 a mas | Tiempo que ha vivido una persona.  |

| Denominación | Tipo        | Naturaleza             | Medición | Indicador                                      | Unidad De Medida   | Instrumento                   | Dimensión | Definición Operacional                                   | Definición Conceptual  |
|--------------|-------------|------------------------|----------|--|--|-------------------------------|-----------|--|--|
| Sepsis       | Dependiente | Cualitativa-Polítomica | Nominal  | Criterios Clínicos<br>laboratoriales de sepsis | <p align="center">-Sepsis:</p> <p>Infección probable o confirmada junto con manifestaciones sistémicas de infección(SIRS):</p> <p>1)Temperatura(Mas de 38°C o menos de 36°C)-Frecuencia</p> <p>2)Cardíaca(Mas de 90 latidos por minuto)</p> <p>3)Frecuencia Respiratoria(Mas de 20 respiraciones o PaCo2 menos de 32mmHg)</p> <p>4) Leucocitos (Mas de 12.000/mm<sup>3</sup> o menor de 4.000/mm<sup>3</sup> o más de 10% bandas.</p>  | Ficha de recolección de datos | Biológica | Presencia de -Sepsis, Sepsis Severa, Shock séptico o DMO | Presencia de microorganismos patógenos o sus toxinas en sangre o tejidos |
|              |             |                        |          |  | <p align="center">-Sepsis Severa</p> <p>Sepsis que induce disfunción orgánica o hipo perfusión tisular:</p> <p>1)PAS &lt;90 o PAM&lt;70 o PAS disminuye &gt;40</p> <p>2)Lactato &gt; 2.5</p> <p>3)Diuresis &lt; 0.5ml/kg/h por más de 2h a pesar de fluidos</p> <p>4)PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 250 en ausencia de neumonía</p> <p>5)PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 200 en ausencia de neumonía</p> <p>6)Creatinina &gt; 2.0 mg/dl</p> <p>7)Bilirrubina &gt; 2 mg/dl</p> <p>8)Plaquetas &lt; 100.000uL</p> |                               |           |  |  |

|  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | 9)INR> 1.5  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  | -Shock séptico<br>Hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una resucitación con fluidos adecuada(> 30ml/kg de Cristaloides/albumina) |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  | -Disfunción Multiorgánica(DMO)<br>Presencia de una disfunción fisiológica y/o falla de 2 o más órganos.   |  |  |  |  |

| Denominación       | Tipo          | Naturaleza            | Medición | Indicador | Unidad De Medida | Instrumento                   | Dimensión | Definición Operacional     | Definición Conceptual                             |
|--------------------|---------------|-----------------------|----------|-----------|------------------|-------------------------------|-----------|----------------------------|---|
| <b>RDW- CV</b>     | Independiente | Cuantitativa continua | De razón | Hemograma | Porcentaje %     | Ficha de recolección de datos | Biológica | Valor normal: 11.5-14.5%   | Medida de variación del volumen eritrocitario.    |
| <b>Hemoglobina</b> | Interviniente | Cuantitativa continua | De razón | Hemograma | g/dl             | Ficha de recolección de datos | Biológica | Valor normal: 14 – 18 g/dl | El pigmento de los eritrocitos que lleva oxígeno. |

|                                       |             |                       |          |           |              |                               |           |                        |  |
|---------------------------------------|-------------|-----------------------|----------|-----------|--------------|-------------------------------|-----------|------------------------|--|
|                                       |             |                       |          |           |              |                               |           |                        |  |
| <b>Hematocrito</b>                    | Interviente | Cuantitativa discreta | De razón | Hemograma | Porcentaje % | Ficha de recolección de datos | Biológica | Valor normal: 42 – 52% | Porcentaje del volumen total de sangre compuesta por glóbulos rojos. |
| <b>Volumen Corpuscular medio(VCM)</b> | Interviente | Cuantitativa discreta | De razón | Hemograma | fL           | Ficha de recolección de datos | Biológica | Valor normal: 80-99 fL | Volumen promedio de todos los glóbulos rojos.                        |

| <b>Denominación</b> | <b>Tipo</b> | <b>Naturaleza</b>     | <b>Medición</b> | <b>Indicador</b>   | <b>Unidad De Medida</b>   | <b>Instrumento</b>            | <b>Dimensión</b> | <b>Definición Operacional</b> | <b>Definición Conceptual</b>     |
|---------------------|-------------|-----------------------|-----------------|--------------------|---|-------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| <b>APACHE II</b>    | Interviente | Cuantitativa discreta | De razón        | Score de APACHE II | 12 variables fisiológicas, edad del paciente y evaluación de enfermedad crónica   | Ficha de recolección de datos | Biológica        | Score de 0 a 71 puntos.       | Score de severidad de enfermedad |
| <b>SOFA</b>         | Interviente | Cuantitativa discreta | De razón        | Score de SOFA      | Scores en 6 órganos, graduados del 0 al 4 de acuerdo al grado de disfunción/fallo | Ficha de recolección de datos | Biológica        | Score de 0 a 24 puntos        | Tiempo que ha vivido una persona |

### **Tipo y Diseño general del estudio:**

El presente trabajo es un estudio de diseño Observacional analítico, tipo Transversal.

Este estudio determinara la utilidad del RDW (Amplitud de distribución eritrocitaria) en pacientes con sepsis y sin sepsis.

### **Universo de estudio, selección y tamaño de muestra:**

Se consideró a toda la población de pacientes con sepsis y sin sepsis mayores de 20 de la UCI médico quirúrgica, a todos los pacientes que serán operados electivamente de Cirugía Cardíaca 2C, Whipple del 7B y pacientes neurológicos de UCIN 7B del HNERM Octubre- Diciembre 2013.

### **Unidad de Análisis y observación:**

Se analizaron todas las historias de los pacientes críticos hospitalizados en el Departamento de UCI (UCI 2C y UCI 7B, UCIN 7B), con y sin el diagnóstico de sepsis, y los hemogramas de pacientes que serán operados electivamente de Cirugía Cardíaca 2C, Whipple del 7C y pacientes neurológicos de UCIN 7B

Se recolecto la información mediante una ficha de datos (ver anexo 1).

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes que necesiten ser hospitalizados en el Departamento de UCI
- Pacientes que serán operados electivamente de Cirugía Cardíaca 2C y Abdominal Whipple del 7C
- Pacientes neurológicos de la UCIN 7B

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 20 años

- Embarazadas.
- Enfermedad hematológica como leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, neoplasias con metástasis en medula ósea.
- Transfusión sanguínea en las últimas 2 semanas.
- Uso de drogas que se conoce que pueden inducir cambios en la morfología del eritrocito: (Pentoxifilina, Eritropoyetina, Ciclosporina, Antirretrovirales, )
- Cirrosis hepática
- Alcoholismo
- Quimioterapia reciente
- Sangrado
- Pacientes que no tengan evaluación de Glasgow al ingreso al emplear el APACHE II

**Procedimientos para la Colección de Información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos:**

- Se solicitó permiso al Comité Científico y Ético del HNERM para la aprobación del protocolo.
- Se solicitó permiso al jefe departamento UCI y UCIN7B, mediante una solicitud para poder usar los ambientes de los servicios y revisar las historias clínicas.

El procedimiento para la recolección de datos fue mediante una Ficha de Datos:

- 1) Primero se llenaron los datos personales del paciente como nombre, edad, género y cama en la que se encuentra.
- 2) En la Historia clínica tomaron los datos para considerar el diagnóstico de ingreso y se corroboró el diagnóstico de sepsis para catalogarlo según severidad.
- 3) En el hemograma de ingreso a la UCI se obtuvo los datos de RDW-CV, Hemoglobina (Hb), Volumen corpuscular medio (VCM), y Hematocrito (Hct)
- 4) Se calculó también el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) y el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), posteriormente se procedió al llenado de la ficha de datos.
- 5) La recolección de datos fue realizada únicamente por el investigador.

## **Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con seres humanos**

Se procedió a explicar al paciente o familiar presente, el consentimiento informado para la realización del estudio.

No participaron pacientes, solo se procedió a revisar las Historias Clínicas las cuales fueron cuidadas de que no sufran algún daño físico. En el presente estudio, no se realizó una investigación experimental con seres humanos.

### **Análisis de Resultados:**

En primer lugar, se empleó un análisis descriptivo que incluye la media, y frecuencias para describir a las características en nuestra población:

- La variable “edad” se expresará en los grupos subdivididos como adulto (20-60 años) y adulto mayor (60 a más años) ambos con la media y su porcentaje.
- La variable “género o sexo” se expresara mediante el número de pacientes de género Masculino o Femenino con su porcentaje.
- Diagnósticos de admisión y Foco séptico.

Para el análisis comparativo de muestras independientes:

- Se calculó y comparo la media/mediana de los valores del RDW, en el grupo control y en los pacientes con sepsis según severidad (sepsis, sepsis severa, shock séptico y disfunción multiorgánica), empleando el estadístico T- de student/ ANOVA para datos paramétricos o U de Mann Whitney/ Krustal Wallis para datos no paramétricos respectivamente.
- Se calculó y comparo la media/mediana de los valores de RDW con los parámetros de score de severidad en sepsis (APACHE II y SOFA) en pacientes críticos con sepsis y sin sepsis, empleando el estadístico Correlación de Pearson para datos paramétricos o la Correlación de Spearman para datos no paramétricos. Se realizó también el análisis por separado de cada subgrupo de sepsis.
- Con el hemograma se determinó y comparo la media/mediana de los valores numéricos de Volumen Corpuscular Medio (VCM), Hemoglobina y Hematocrito empleando el

estadístico T- de student/ ANOVA para datos paramétricos o U de Mann Whitney/ Krustal Wallis para datos no paramétricos respectivamente.

Todas las comparaciones se realizaron con un nivel de confianza al 95% y un grado de error de 0.05%.

Los resultados son presentados en tablas, con gráficos de barras para las variables cuantitativas y gráficos circulares para las variables cualitativas y la variable edad.

**Programa estadístico:** El análisis de los datos se realizará a partir de los resultados en el programa estadístico SPSS versión 19 (Statistical Package for the Social Sciences).

## **LUGAR DE EJECUCION**

El proyecto de tesis fue ejecutado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en el Departamento de la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital.

# RESULTADOS

Según los criterios de inclusión e exclusión mencionados fueron seleccionados 61 pacientes, de los cuales 30 fueron catalogados como controles y 31 como casos. De los 31 casos, a su vez se subdividieron según la severidad de sepsis, 6 como sepsis, 13 como sepsis severa, 10 como shock séptico, y 2 DMO. Los focos sépticos encontrados fueron, 19 foco respiratorio, 5 foco digestivo, 3 foco dérmico, 4 foco indeterminado.

Respecto a los diagnósticos dentro del grupo control, los pacientes postoperados de cirugía Cardiovascular fueron 19, los postoperados de cirugía Whipple 2 y los pacientes neurológicos 9.

Respecto a los datos demográficos de nuestra población, en el género la mayoría fueron varones 46 (75%) con respecto a las mujeres 15 (25%), en los grupos de edades de 20 a 59 años hubieron 20 (33%) y de 60 a más años 41 (67%).

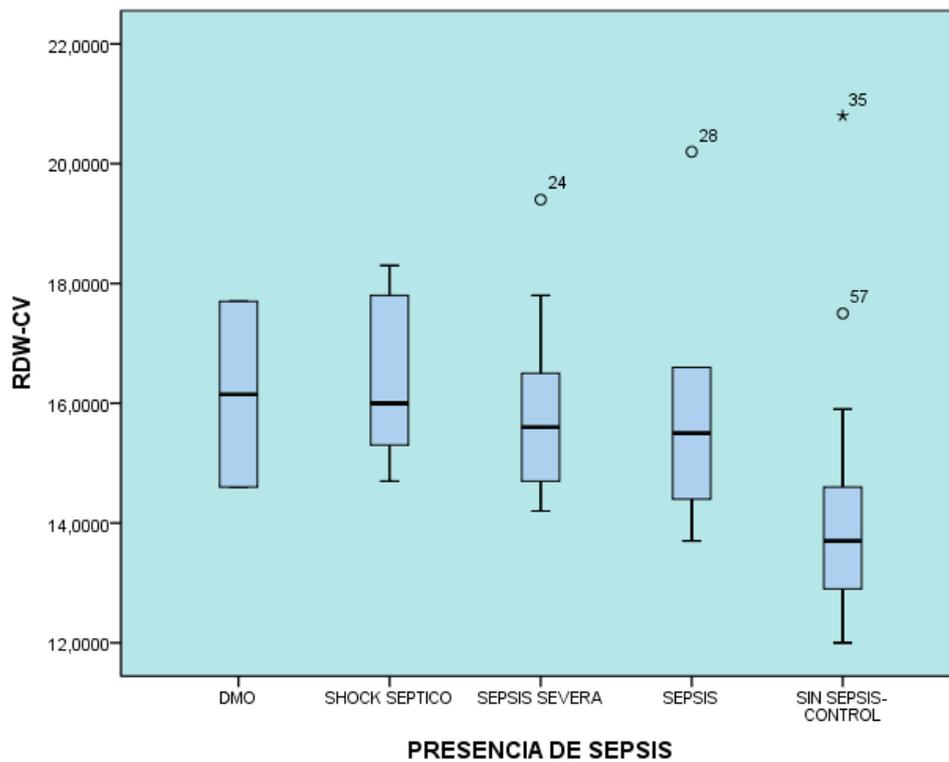
En el análisis del RDW de pacientes sin sepsis con sepsis según severidad se encontró que mediante los test Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, la variable RDW no seguía una distribución normal en el grupo sin sepsis  $p=0.002$  y  $p=0.000$  respectivamente, a su vez el subgrupo de pacientes con shock séptico  $p=0.046$  y  $p=0.083$  respectivamente, al no poder emplearse estadísticos paramétricos se empleó un estadístico no paramétrico, la prueba de Krustal-Wallis para comparar los valores del RDW en el grupo de pacientes sin sepsis con cada subgrupo de los parámetros clínicos de severidad de la sepsis, hallándose un  $(p=0.000, IC 95\%)$ , la mediana del RDW en los pacientes controles fue de 13.7 (12 – 20.8), en los pacientes con sepsis fue 15.5 (13.7 – 20.2), en los pacientes con sepsis severa fue 15.6 (14.2 – 19.4), en los pacientes con shock séptico fue 16 (14.7 – 18.3) y en DMO 16.15 (14.6 – 17.7), (Figura 1). Se concluye que existe una diferencia significativa en los valores encontrados al comparar el grupo de pacientes sin sepsis con cada grupo de pacientes con sepsis según severidad, se puede observar también que a mayor severidad de la sepsis existe un aumento mayor del RDW.

**Tabla N°1 Análisis de la variable RDW en pacientes sin sepsis y sepsis según severidad**

|               | Mediana | Min - Max     |
|---------------|---------|---------------|
| Sin sepsis    | 13.7%   | ( 12 – 20.8)  |
| Sepsis        | 15.5%   | (13.7 – 20.2) |
| Sepsis severa | 15.6%   | (14.2 – 19.4) |
| Shock séptico | 16%     | (14.7 – 18.3) |
| DMO           | 16.15%  | (14.6 – 17.7) |

\*Fuente: Propia, ficha de recolección de datos

**Figura 1. Análisis de la variable RDW**



\*Fuente: Propia, ficha de recolección de datos

En el análisis de los valores de APACHE II y SOFA se encontró que mediante los test Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk la variable APACHE II no seguía una distribución normal respectivamente  $p=0.017$  y  $p=0.118$ ; la variable SOFA igualmente no seguía una distribución normal  $p=0.00$  y  $p=0.000$ ; al no poder emplearse estadísticos paramétricos se empleó un estadístico no paramétrico, el Spearman's rho. Las medianas con los valores mínimos y máximos obtenidos del APACHE II y SOFA en los grupos se dividieron de la siguiente manera, para el APACHE II en el grupo sin sepsis 11 (0 – 21), con sepsis 9 (4 - 25), con sepsis severa 13 (5 - 26), con shock séptico 27 (13- 35), con DMO 22 (13 - 35), para el SOFA en el grupo sin sepsis 2.5 (0 – 7), con sepsis 3 (1 - 6), con sepsis severa 4 (3- 12), con shock séptico 12 (3- 19), con DMO 14.5 (13 - 16).

Usando el estadístico Spearman's rho, se analizaron los valores de RDW con los Parámetros de score de severidad de sepsis (APACHE II y SOFA) en todos los pacientes con sepsis y sin sepsis, al analizar el valor del RDW con el APACHE II de todos los pacientes con sepsis se encontró que existe una correlación moderada  $r: 0.546$  con un ( $p=0.002$ , IC 95%), en el análisis del RDW y el SOFA se encontró un  $r: 0.313$  ( $p=0.87$ , IC 95%). Luego se analizó la correlación del RDW con APACHE II y SOFA en el grupo control, hallándose respectivamente  $r: 0.313$  ( $p=0.265$ , IC 95%),  $r = 0.89$  ( $p=0.641$ , IC 95%); en el grupo de pacientes con sepsis según severidad, sepsis  $r = 0.313$  ( $p=0.265$ , IC 95%),  $r = 0.89$  ( $p= 0.641$ , IC 95%); en el grupo de pacientes con sepsis severa  $r = 0.426$  ( $p= 0.147$ , IC 95%),  $r: 0.137$  ( $p= 0.656$ , IC 95%); en el grupo de pacientes con shock séptico  $r = 0.231$  ( $p= 0.521$  IC 95%),  $r = 0.326$  ( $p= 0.358$ , IC 95%); en el grupo de pacientes con DMO al ser solo 2 pacientes en este subgrupo no se pudo emplear el test estadístico. Se concluye que solo existe una correlación moderada al comparar el RDW de todos los pacientes con sepsis con el APACHE II.

**Tabla N°2 Coeficientes de correlación de pacientes con sepsis y sin sepsis.**

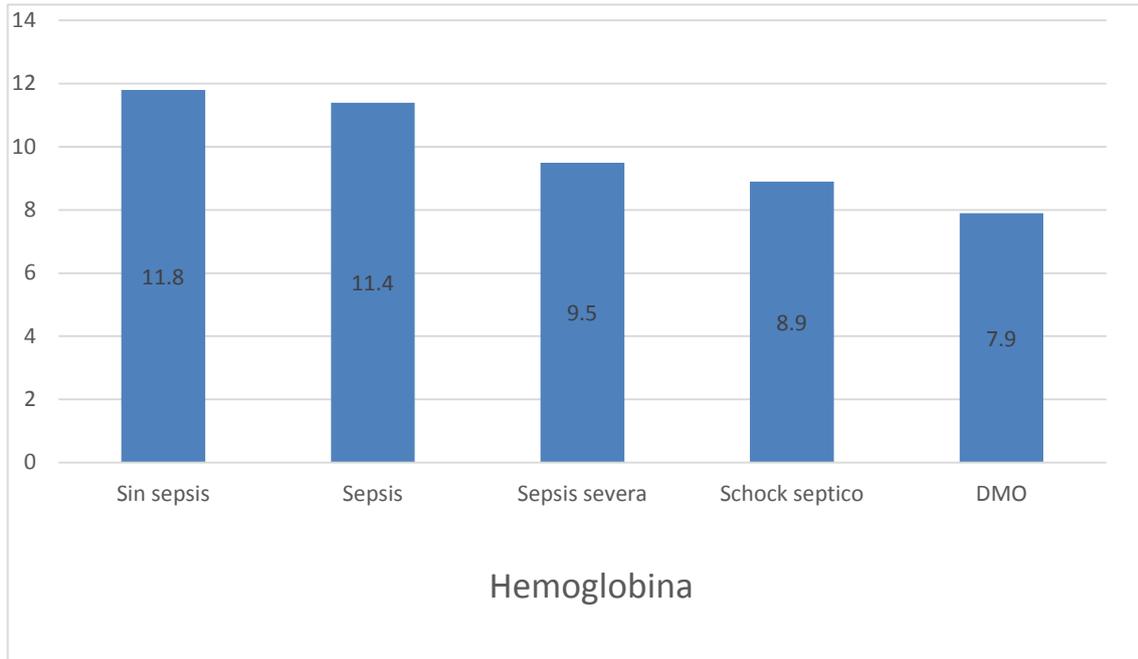
|   | Parámetros de score de severidad de sepsis |                    |
|---|--|--------------------|
|   | APACHE II                                  | SOFA               |
| <b>Sin sepsis</b>                           | r: 0.313 (p=0.265)                         | r: 0.89 (p=0.641)  |
| <b>Con Sepsis</b>                           | r: 0.546 (p=0.002)                         | r: 0.313 (p=0.87)  |
| Parámetros clínicos de severidad de sepsis: |  |                    |
| <b>Sepsis</b>                               | r: 0.313 (p=0.265)                         | r: 0.89 (p=0.641)  |
| <b>Sepsis severa</b>                        | r: 0.426 (p=0.147)                         | r: 0.137 (p=0.656) |
| <b>Shock séptico</b>                        | r: 0.231 (p=0.521)                         | r: 0.326 (p=0.358) |
| <b>DMO</b>                                  | r: 1 (p=0.-)                               | r: -1 (p= -).      |

\*Fuente: Propia, ficha de recolección de datos

Con respecto al valor de Hemoglobina, Hematocrito y VCM se encontró que mediante los test Kolmogorov-smirnov, Shapiro-Wilk las variables Hemoglobina y Hematocrito siguen una distribución normal, para la hemoglobina  $p=0.200$  y  $p=0.875$  respectivamente; para el hematocrito  $p=0.200$  y  $p=0.679$  respectivamente, mientras que el VCM no seguía distribución normal  $p=0.000$  y  $p=0.000$  respectivamente, por lo cual solo se pudieron emplear estadísticos paramétricos con los valores de hemoglobina y hematocrito.

Se empleó el estadístico ANOVA para los valores de hemoglobina entre los grupos de pacientes sin sepsis y cada subgrupo de severidad de sepsis encontrándose un ( $p < 0.008$  IC 95%), la media de la Hb con su valor mínimo y máximo fueron en el grupo sin sepsis 11.8 (7.7 – 16), en el grupo de sepsis 11.4 (8.2 – 16.5), en el grupo de sepsis severa 9.5 (2.7 – 13.2), en el grupo con shock séptico 8.9 (6 – 15), en el grupo de DMO 7.9 (6.4 – 9.2). (Figura 2)

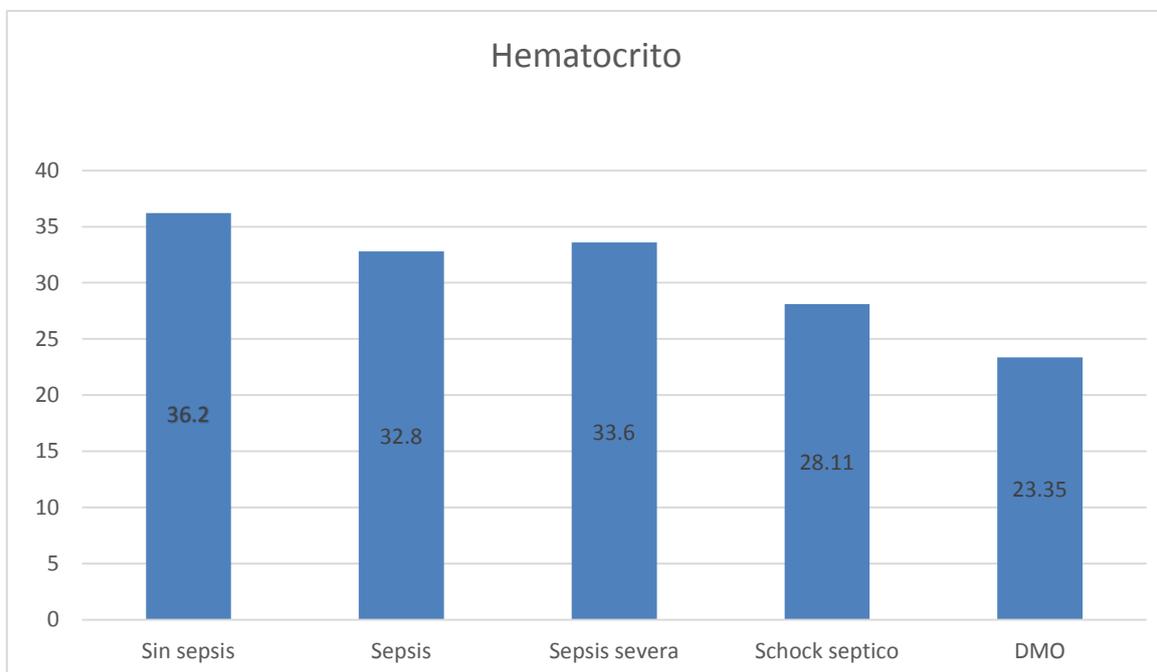
**Figura 2. Análisis de la hemoglobina en los pacientes sin sepsis y con sepsis**



\*Fuente: Propia, ficha de recolección de datos

Para el Hematocrito se empleó también el estadístico ANOVA entre los grupos de pacientes sin sepsis y cada subgrupo de severidad de sepsis encontrándose un ( $p < 0.005$ , IC 95%), la media del Hct con su valor mínimo y máximo fueron en el grupo sin sepsis 36.2 (24 – 48.1), en el grupo de sepsis 32.8 (23.1 – 42.6), en el grupo de sepsis severa 33.6 (17.3 – 39.9), en el grupo con shock séptico 28.11 (20.1 – 46.9), en el grupo de DMO 23.35 (18.3 – 28.4). (Figura 3)

**Figura 3. Análisis del hematocrito en los pacientes sin sepsis y con sepsis**

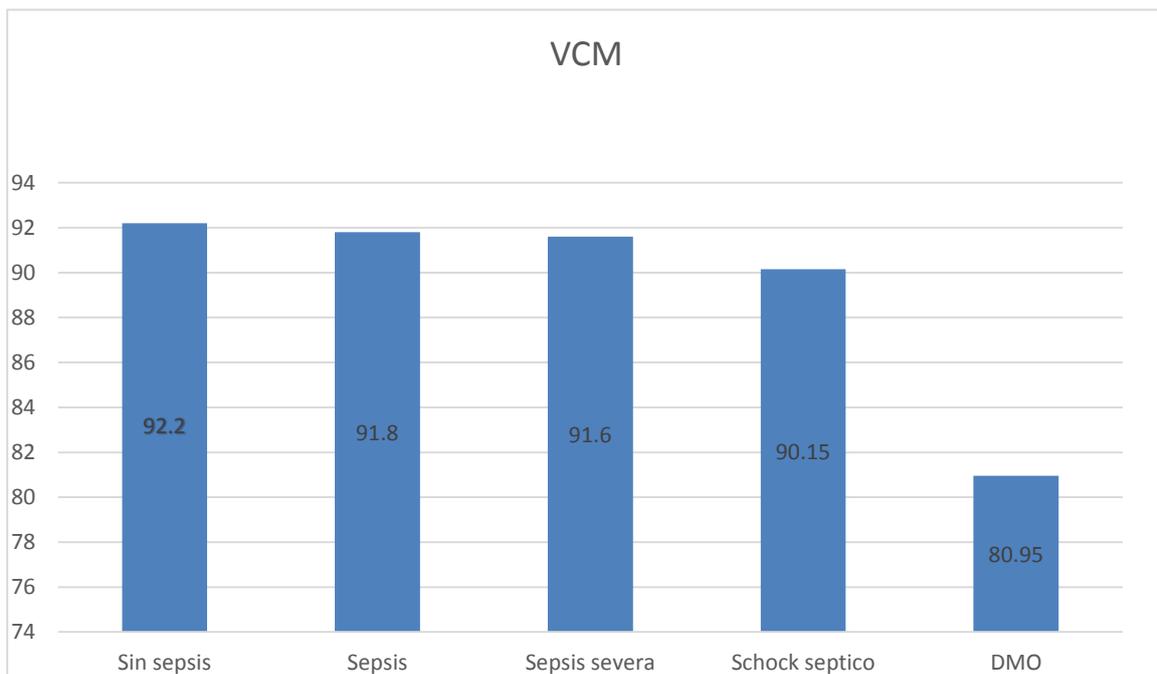


\*Fuente: Propia, ficha de recolección de datos

Para el VCM se empleó el estadístico Kruskal-Wallis entre los grupos de pacientes sin sepsis y cada subgrupo de severidad de sepsis encontrándose un ( $p < 0.141$  IC 95%), la mediana del Hct con su valor mínimo y máximo fueron en el grupo sin sepsis 92.2 (80.8 – 103.8), en el grupo de sepsis 91.8 (88.4 – 96.8), en el grupo de sepsis severa 91.6 (80.4 – 104.2), en el grupo con shock séptico 90.15 (23.6 – 96), en el grupo de DMO 80.95 (77.8 – 84). (Figura 4)

Se concluye con los valores de hemoglobina, hematocrito que existe anemia en toda nuestra población al encontrarse por debajo del rango normal y con el VCM se agrega que esta anemia es de tipo normocítica.

**Figura 4. Análisis del VCM en los pacientes sin sepsis y con sepsis**



\*Fuente: Propia, ficha de recolección de datos

# DISCUSION

Nuestra población de la UCI del HNERM Lima-Perú se caracteriza por ser de predominio masculino y tener más de 60 años, es importante tener en consideración lo segundo ya que a medida que aumenta la edad, se hacen más prevalentes muchas enfermedades crónicas que podrían influir en el valor del RDW; como se mencionó previamente el RDW podría elevarse independiente en varias patologías (13-22). A pesar de lo mencionado se excluyeron las enfermedades que más influyen sobre los eritrocitos.

En nuestro estudio se evidencia que dentro del grupo de pacientes con sepsis hay un mayor incremento del RDW a mayor severidad de la sepsis. En el laboratorio del HNERM el valor normal del RDW tiene un rango entre 11.5 a 14.5%, la mediana obtenida del RDW en los pacientes controles fue de 13.7% (12 – 20.8) , en los pacientes con sepsis fue 15.5% (13.7 – 20.2), en los pacientes con sepsis severa fue 15.6% (14.2 – 19.4), en los pacientes con shock séptico fue 16% (14.7 – 18.3) y en DMO 16.15% (14.6 – 17.7); este hallazgo se correlaciona con el encontrado en otros estudios donde se evidencia también un mayor aumento del RDW al comparar la sepsis con el grupo control y que a mayor aumento de severidad de la sepsis el aumento del RDW es mayor (28, 31-33). Finalmente se encontró una diferencia significativa cuando se compara el valor del RDW de los pacientes sin sepsis y con sepsis según severidad ( $p=0.000$ , IC 95%).

En el estudio realizado por Raúl Carrillo Esper en México el valor del RDW en 184 pacientes con sepsis ingresados a una unidad de cuidados intensivos, se encontró que la media de la distribución del RDW en el grupo séptico fue  $19.23 \pm 2.01$ , en el grupo sin sepsis  $14.03 \pm 1.36$  ( $p > 0.05$ , IC 95%) y en el grupo de control  $12.72 \pm 0.27$  ( $p < 0.05$ , IC 95%) (31); similar a lo observado en nuestro estudio. En el estudio realizado por Heidi S. Bazick et al en los Estados Unidos en 18.525 pacientes se investigó la asociación entre el RDW al inicio del cuidado crítico y la mortalidad; se determinó que el RDW fue asociado con el riesgo de sepsis y permaneció significativo luego del análisis multivariado. Al ajustar el riesgo de sepsis el OR obtenido fue de 1.40 y 1.44 en pacientes con RDW con 14.7% a 15.8% y  $>15.8\%$  quintiles respectivamente, comparado con los que tenían un RDW  $< 13.3\%$  (33), por tanto se concluye que el aumento del RDW se correlaciona con la mortalidad.

En el estudio realizado por Nam Su Ku en Corea se investigó en 161 pacientes si el RDW era un predictor independiente de mortalidad en pacientes con bacteriemia por gram negativos; se evaluó la tasa de mortalidad a los 28 días y se encontró que fue significativamente más alto en el

grupo con mayores niveles de RDW comparado con el grupo RDW normal ( $P < 0.001$ ). Luego mediante un análisis multivariado Cox Hazard proporcional se observó los niveles de RDW al inicio de la bacteriemia (Por 1% de incremento se encontró un  $p=0.036$ ), el índice de Charlson (Por 1% de incremento se encontró un  $p=0.001$ ) y el score de SOFA (Por 1% de incremento se encontró un  $p=0.001$ ), por lo tanto el RDW al inicio de la bacteriemia, el índice de Charlson y el score de SOFA fueron factores de riesgo independientes para mortalidad a los 28 días (28).

Este aumento del RDW se ha correlacionado también directamente con la mortalidad en pacientes hospitalizados (25, 26, 32-34, 56, 57, 59, 60, 62, 63). En nuestros resultados se puede observar que entre los pacientes con sepsis y sepsis severa no hay mucha diferencia en el valor obtenido de RDW en cambio en los grupos de shock séptico y DMO los valores llegan a ser más altos; esto se explica probablemente por el mayor componente inflamatorio generado mediado por una mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias con efectos inhibidores sobre la vida media de los glóbulos rojos y la deformabilidad de sus membranas (36).

En el presente estudio se analizó si existía una correlación entre el RDW con el APACHE y SOFA en cada grupo de estudio. Se halló una correlación moderada al analizar el valor del RDW con el APACHE II en pacientes con sepsis  $r = 0.546$  con un ( $p=0.002$ , IC 95%), esto quiere decir que a mayor aumento del RDW, el APACHE II tiene un aumento directamente proporcional, con una asociación moderada ya que no llega al valor perfecto de 1; en el grupo control y los demás subgrupos de severidad clínica de sepsis se encontró correlaciones variadas pero que no eran significativas ( $p < 0.05$ , IC 95%), probablemente debido a que la muestra en cada subgrupo fue insuficiente, por tanto el RDW en los pacientes con sepsis es de utilidad para poder predecir la severidad al igual que el APACHE II.

N. Mahmood en los Estados Unidos estudio en 349 pacientes con sepsis, evaluó si existía correlación lineal entre el RDW y APACHE II; encontró que el RDW se correlaciona con el APACHE II con una correlación débil ( $r^2 = 0.09$ ,  $p < 0.0001$ ) (30), a diferencia de nuestro estudio donde se encontró una correlación moderada  $r = 0.546$ . En el estudio de Raúl Carrillo Esper en México se determinaron las medias de los valores del APACHE II y SOFA en pacientes con sepsis y sin sepsis; en pacientes con sepsis se encontró valores de  $17.52 \pm 8.51$  y  $9.47 \pm 5.43$  respectivamente; en el grupo sin sepsis  $6.10 \pm 7.01$  y  $2.44 \pm 3.76$  respectivamente (31), en nuestro estudio también se observan valores elevados de APACHE II y SOFA en los pacientes sépticos.

Feilong Wang et al en China encontró que la media del valor de APACHE II se incrementaba con cada aumento de tercil del RDW, en nuestro estudio lo que se observó fue un aumento directamente proporcional entre ambos (25).

En el estudio realizado por Farid Sada se investigó la asociación del RDW (en el primer día del desarrollo de shock séptico) y mortalidad en 279 pacientes, el área bajo la curva (AUC) nos muestra que el RDW tiene un buen poder discriminativo de mortalidad hospitalaria (AUC 0.74). El AUC del APACHE II fue de 0.69 y del SOFA 0.69; cuando se le agrega el RDW al APACHE II, el AUC se incrementó de 0.69 a 0.77. En este estudio se evidencia como el APACHE II y SOFA agregado al análisis del RDW nos ayudan como predictores de mortalidad más fuerte que por separado (32). En el estudio de YouHwan Jo et al, se determinó la asociación del RDW con mortalidad a los 28 días en 566 pacientes con sepsis severa y shock séptico; se analizó el score de APACHE II y SOFA a la admisión de los pacientes a emergencia y se comparó a los 28 días entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Se vio que el valor del APACHE II y SOFA subían directamente proporcional a los terciles del RDW, como se comentó previamente, en nuestro estudio se encontró una correlación similar (26).

En el último análisis realizado en nuestro estudio se puede observar que la hemoglobina del grupo de pacientes sin sepsis y los subgrupos de sepsis tienen diferencias significativas ( $p < 0.008$ , IC 95%). En todos los grupos de nuestra población se encontraron anemia definida como valor menor de  $< 14 \text{ gr/dl}$  según el rango laboratorial del hemocitómetro del hospital, la media de la Hb con su valor mínimo y máximo son en el grupo sin sepsis 11.8 (7.7 – 16), en el grupo de sepsis se encontró 11.4 (8.2 – 16.5), en el grupo de sepsis severa se encontró 9.5 (2.7 – 13.2), en el grupo con shock séptico se encontró 8.9 (6 – 15), en el grupo de DMO se encontró 7.9 (6.4 – 9.2); se observa que a más severidad de sepsis la severidad de la anemia aumenta y esto se puede explicar por un componente multifactorial donde habría que resaltar el mayor componente infamatorio mencionado y el aporte nutricional carencial de nuestra población que no fue estudiado; a pesar de haberse excluido varias enfermedades de fondo como principales condicionantes de anemia, algunas de estas pudieron haber influido en estos valores obtenidos.

Para el Hematocrito se encontró algo similar con un ( $p < 0.005$  IC 95%), con el VCM se aprecia que no existía diferencia significativa entre los pacientes sin sepsis y los subgrupos con sepsis ( $p < 0.141$  IC 95%), según los valores de normalidad de nuestro hemocitómetro los valores normales se encuentran entre 80 – 99 fl, la mediana del VCM con su valor mínimo y máximo

fueron en el grupo sin sepsis 92.2 (80.8 – 103.8), en el grupo de sepsis 91.8 (88.4 – 96.8), en el grupo de sepsis severa 91.6 (80.4 – 104.2), en el grupo con shock séptico 90.15 (23.6 – 96), en el grupo de DMO 80.95 (77.8 – 84). Se observa que toda nuestra población presentaba cierto grado de anemia fundamentalmente de tipo normocítica.

Siendo el RDW una prueba sencilla, de bajo costo, rápida y estar ampliamente disponible en el hemograma completo automatizado, se requieren de mayores estudios para validar al RDW como un marcador predictor de severidad en sepsis, como predictor único y agregado a otros scores y marcadores usados actualmente como APACHE II, SOFA, PCR y procalcitonina.

# CONCLUSIONES

1. El RDW es de utilidad para medir la severidad de la sepsis según parámetros clínicos en UCI HNERM.
2. Hay correlación entre el aumento del RDW y el APACHE II en pacientes con sepsis en UCI HNERM
3. Todos los grupos de pacientes (con sepsis y sin sepsis) presentan anemia normocítica condicionada probablemente por la enfermedad y algunas otras enfermedades de fondo que no pudieron ser excluidas en este estudio.

# Bibliografía

1. Majno G. *The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis)*. *The Journal of infectious diseases*. 1991;163(5):937-45.
2. Munford RS, Suffredini AF. *Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock* 2010. 987-1010 p.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock*: 2012. *Critical care medicine*. 2013;41(2):580-637.
4. Munford R. *Severe Sepsis and Septic Shock*. 18th ed ed: *Harrison's Principles of Internal Medicine*.; 2012.
5. Irwin, Rippe's. *Intensive Care Medicine*. 7th Edition ed: Copyright 2011 Lippincott Williams & Wilkins 2011
6. Holmes C, Gregoire G, Russell J. *Assessment of Severity of Illness*. 3rd ed: McGraw-Hill; 2005.
7. Liu L, Gropper MA. *Overview of Anesthesiology and Critical Care Medicine*. 7th ed. ed: Elsevier Inc.; 2009.
8. Matthaïou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. *An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients*. *Intensive care medicine*. 2012;38(6):940-9.
9. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Gonzalez-Castro A, Garcia-Astudillo LA, Fernandez-Miret B. *[Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock]*. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*. 2012;36(3):177-84.
10. Maya GC. *Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación*. *Medicina & Laboratorio*. 2007;13:511-50.
11. Turgeon ML. *Clinical hematology: Theory and procedures* 5th ed. 5th ed ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2010.

12. Rodak BF. *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas: Editorial Medica Panamericana Sa de; 2005.*
13. M Fisk.et al. *Red Cell Distribution Width Significance In Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2012.*
14. N Mahmood.et al. *Red Blood Cell Distribution Width As A Prognostic Indicator In Community-Acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 185;2012:A1804. 2012*
15. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. *Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. European journal of heart failure. 2009;11(12):1155-62.*
16. Lappe JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappe DL, et al. *Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2011;412(23-24):2094-9.*
17. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. *Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2008;68(8):745-8.*
18. Lou Y, Wang M, Mao W. *Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B. PloS one. 2012;7(5):e37644.*
19. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whitlatch HB, Smith RJ. *Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. Diabetologia. 2012;55(1):226-35.*
20. Mili S. *Clinical Utility of Red Cell Distribution Width in Alcoholic and Non-alcoholic Liver Cirrhosis. Coll Antropol. 2011;35:335-8.*
21. Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. *Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Lung. 2012;190(3):319-26.*
22. Song CS, Park DI, Yoon MY, Seok HS, Park JH, Kim HJ, et al. *Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Digestive diseases and sciences. 2012;57(4):1033-8.*

23. Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD, Carlquist JF, May HT, Bair TL, et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2007;99(2):169-74.
  
24. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40-7.
  
25. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Annals of medicine*. 2011;43(1):40-6.
  
26. Jo YH, Kim K, Lee JH, Kang C, Kim T, Park HM, et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *The American journal of emergency medicine*. 2013.
  
27. Jorge Israel Liñán-Ponce FV-V. Características clínicas de los pacientes con sepsis severa admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2008;21.
  
28. Ku NS, Kim HW, Oh HJ, Kim YC, Kim MH, Song JE, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Shock*. 2012;38(2):123-7.
  
29. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *American family physician*. 2011;83(12):1425-30.
  
30. Nader M. Red Blood Cell Distribution Width Elevation Correlates With APACHE II Scores In Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187.
  
31. Raúl Carrillo Esper MD VCDM, †, Córdova LDC, MD, MD JRCC. Red blood cell distribution width changes in septic patients. *Revista de la asociación mexicana de crítica medicina y terapia intensiva*. 2008;XXII:20-5.
  
32. Sadaka F, O'Brien J, Prakash S. Red Cell Distribution Width and Outcome in Patients With Septic Shock. *Journal of intensive care medicine*. 2012.
  
33. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2011;39(8):1913-21.

34. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):515-23.
  
35. Forhecz Z, et al. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009;158:659-66.
  
36. Pierce CN, et al. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20:83-90.
  
37. Scharte M, et al. Red blood cell physiology in critical illness. *Critical care medicine*. 2003;31:S651-S7.
  
38. Gomez-Jimenez J, Salgado A. [Sepsis: pending subject for the XXI century]. *Medicina clinica*. 1995;105(8):304-7.
  
39. Torradadella de Reynoso P, Salgado Remigio A. [New treatments of severe sepsis. A scientific, economic, and ethical dilemma]. *Medicina clinica*. 1999;113(1):18-9.
  
40. Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE, et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *Journal of critical care*. 2012;27(3):314 e1-11.
  
41. Pilar soler, Eduardo sakoda, Luis estrada, Edwin saldaña. *Defunciones registradas Peru 1999-2000*. MINSA.
  
42. DIS-DGE E. *Sistema de Hechos Vitales/Base de datos de defuncion 1987 y 2007*. OGEI- MINSA. DISA/DIRESA.
  
43. ESSALUD. *Reporte de Complicaciones hospitalarias del año 2011*. In: salud GCdpd, editor. 2012.
  
44. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical care medicine*. 2001;29(7):1303-10.
  
45. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(16):1546-54.

46. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Critical care medicine*. 2007;35(2):410-5  
10.1097/01.CCM.0000253405.17038.43.
47. Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J, Jr. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(21):2762-70.
48. Piacentini E, Ferrer R. Sepsis grave y shock séptico: Todo hecho, todo por hacer. *Medicina Intensiva*. 2012;36(4):245-6.
49. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine*. 2007;35(5):1244-50.
50. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Critical care medicine*. 2003;31(9):2332-8.
51. Rangel-Frausto. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (sirs): A prospective study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;273(2):117-23.
52. Perl Tm. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1995;274(4):338-45.
53. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Critical care medicine*. 1995;23(6):1040-7.
54. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clinical nutrition*. 2010;29(5):600-4.
55. Giuseppe Lippi ea. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Inflammatory Biomarkers in a Large Cohort of Unselected Outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133.
56. Martinez-Velilla N, Ibanez B, Cambra K, Alonso-Renedo J. Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. *Age*. 2012;34(3):717-23.

57. Kushang VP. *Red Cell Distribution Width and Mortality in Older Adults: A Meta-analysis. Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES.* 2009.
58. N M. *Red Blood Cell Distribution Width As A Prognostic Indicator In Sepsis Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183.
59. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. *Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients. The American journal of medicine.* 2012;125(3):283-91.
60. Sabina Hunziker LAC, 3,4, Joon Lee<sup>3</sup> and Michael D Howell. *Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. Critical Care.* 2012.
61. Yaron A. *Red blood cell distribution width and 3-year outcome in patients undergoing cardiac catheterization. J Thromb Thrombolysis.* 2013.
62. Patel K, et al. *Higher red blood cell distribution width was associated with increased risk of mortality in adults >45 years of age. Archives of internal medicine.* 2009;133:628–32.
63. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. *Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. Archives of internal medicine.* 2009;169(6):588-94.

# ANEXOS

## Ficha de recolección de Datos:

Numero de Historia: \_\_\_\_\_

Cama: \_\_\_\_\_

Edad: 20-59

60 a mas

|  |
|--|
|  |
|  |

Género:

Masculino

Femenino

|  |
|--|
|  |
|  |

Diagnóstico de Ingreso: \_\_\_\_\_

Foco séptico: \_\_\_\_\_

Sepsis:

- 1) Temperatura (Mas de 38°C o menos de 36°C)
- 2) Frecuencia Cardiaca (Mas de 90 latidos por minuto)
- 3) Frecuencia Respiratoria (Mas de 20 respiraciones o PaCo2 menos de 32mmHg)
- 4) Leucocitos (Mas de 12.000/mm<sup>3</sup> o menor de 4.000/mm<sup>3</sup> o más de 10% bandas.

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |

Sepsis Severa:

- 1) PAS <90 o PAM <70 o PAS disminuye >40
- 2) Lactato >2.5
- 3) Diuresis < 0.5ml/kg/h por más de 2h a pesar de fluidos
- 4) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 en ausencia de neumonía
- 5) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 en ausencia de neumonía
- 6) Creatinina > 2.0 mg/dl
- 7) Bilirrubina > 2 mg/dl
- 8) Plaquetas < 100.000uL
- 9) INR > 1.5

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Shock Séptico:

DMO:

|  |
|--|
|  |
|  |

APACHE II:

SOFA:

|  |
|--|
|  |
|  |

RDW- CV:

Hb:

Hct:

VCM:

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA UTILIZACION DE DATOS CLINICOS

*Título del estudio: LA AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA-RDW SEGÚN LA SEVERIDAD DE PACIENTES CON SEPSIS HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS MEDICO QUIRÚRGICA DEL HNERM OCTUBRE DICIEMBRE 2013*

**Investigador responsable del estudio:** Christian Manuel Chiara Chilet

**Centro:** Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Jesús María ESSALUD. Lima- Perú

1. Yo..... (Nombre de quien autoriza), con DNI.....  
Declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de información sobre el estudio y **acepto, o autorizo** a participar en este estudio.

2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia del Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y objetivo del estudio clínico y los posibles beneficios que puedo esperar. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.

3. Sé que se mantendrá en **secreto la identidad del participante.**

4. El participante es libre de retirarse del estudio en cualquier momento por cualquier motivo, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta negativamente sobre su tratamiento médico futuro.

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma de quien autoriza: \_\_\_\_\_

Constato que he explicado las características y el objetivo de este estudio, sus apartados y los beneficios al sujeto cuyo nombre aparece escrito más arriba. El sujeto consiente participar por medio de su firma fechada en persona.

Firma: \_\_\_\_\_ Firma del investigador

## **HOJA DE INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO**

***TITULO DEL ESTUDIO: LA AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA-RDW SEGÚN LA SEVERIDAD DE PACIENTES CON SEPSIS HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS MEDICO QUIRÚRGICA DEL HNERM OCTUBRE DICIEMBRE 2013***

### **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

Al ser la sepsis un problema de salud pública, que deja secuelas, y puede llevar a la muerte, es importante la realización de búsqueda de nuevos marcadores que nos puedan ayudar a predecir la severidad de la enfermedad en el paciente, este marcador es la “Amplitud de distribución Eritrocitaria- RDW” el cual se encuentra disponible en las pruebas realizadas a todo paciente hospitalizado.

### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de este nuevo marcador “Amplitud de distribución Eritrocitaria- RDW” en los pacientes con sepsis.

### **3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

### **4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de participar en el estudio se evaluara la Historia clínica del paciente mediante el llenado de una ficha de datos, la cual incluye datos de Edad, genero del paciente, datos propios de la enfermedad, y de las pruebas laboratoriales que se encuentran en la historia clínica.