



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTENSIVA

**CAPACIDAD DE LA AMPLITUD DE DISTRIBUCION
ERITROCITARIA (RDW) EN PREDECIR LA MORTALIDAD
EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO COMPARADO
CON EL SCORE DE MORTALIDAD APACHE II EN
PACIENTES DE LA U.C.I. 2 DE ADULTOS DEL HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL
PERIODO DE ENERO 2016 A DICIEMBRE 2017**

NOMBRE DEL AUTOR: JONATH DAVID CATAORA TRUJILLANO

NOMBRE DEL ASESOR: HECTOR HUGO LEON YOSHIDO

LIMA - PERU

2019

RESUMEN:

La sepsis es un síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección, cuya incidencia está en aumento. Es asimismo una de las principales causas de enfermedad grave y de mortalidad en todo el mundo. Por otro lado el shock séptico se define como una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad aún más comparadas con la sepsis. Al ser la sepsis y sobre todo el Shock Séptico un problema de salud pública de morbilidad/mortalidad importante y debido a su alta prevalencia en nuestro medio es necesaria la búsqueda de nuevos predictores de mortalidad que sean menos complejos y que nos faciliten predecir la mortalidad de nuestros pacientes de manera oportuna y de esta modo poder buscar alguna manera de poder revertir el resultado predicho utilizando una intervención terapéutica más agresiva. Actualmente las escalas de mortalidad más usadas son el APACHE II y otras, las cuales cumplen su rol, sin embargo, existe cada vez más evidencia científica que el RDW nos puede ser útil como marcador pronóstico de mortalidad en diversas patologías incluida la sepsis.

OBJETIVO GENERAL: Comparar la capacidad predictiva de la Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW) en predecir la mortalidad en pacientes con Shock Séptico con el Score de mortalidad APACHE II en pacientes de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017

MATERIALES Y METODOS: *DISEÑO DE ESTUDIO:* Estudio Observacional (No Experimental), Analítico, Longitudinal, Retrospectivo. *POBLACION:* Pacientes fallecidos de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *MUESTRA:* Pacientes fallecidos con diagnóstico de Shock Séptico de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017.

PALABRAS CLAVES: Shock Séptico, Sepsis, APACHE II, Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW).

I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

a. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- i. ¿Cuál es la capacidad predictiva de la amplitud de Distribucion Eritrocitaria (RDW) en predecir la mortalidad en pacientes con Shock Séptico comparado con el Score de mortalidad APACHE II en pacientes de la U.C.I. 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017?

b. JUSTIFICACION

- i. Al ser la sepsis y sobre todo el Shock Séptico un problema de salud pública de morbilidad/mortalidad importante y debido a su alta prevalencia en nuestro medio es necesaria la búsqueda de nuevos predictores de mortalidad que sean menos complejos y que nos faciliten predecir la mortalidad de nuestros pacientes de manera oportuna y de esta modo poder buscar alguna manera de poder revertir el resultado predicho utilizando una intervención terapéutica más agresiva. Actualmente las escalas de mortalidad más usadas son el APACHE II y otras, las cuales cumplen su rol, sin embargo, existe cada vez más evidencia científica que el RDW nos puede ser útil como marcador pronóstico 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 Shock Séptico 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 utilizado como un predictor de mortalidad menos complejo comparado con los Scores de mortalidad ya conocidos cuya complejidad y costos no son prácticos a la cabecera del paciente.

II. MARCO TEORICO

a. ANTECEDENTES:

Se realizó la revisión de la literatura, encontrándose investigaciones relacionadas en parte con las variables del estudio a realizar.

Nader A. Mahmood en su estudio de “La amplitud de distribución de los glóbulos rojos se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con sepsis”, se realizó un estudio retrospectivo con una cohorte de pacientes con sepsis. El período de estudio abarcó 2 años con una cohorte de 349 pacientes. Se recopilaron datos para determinar si la Amplitud de Distribución Eritrocitaria (ADE) se asocia con las puntuaciones APACHE II y la mortalidad hospitalaria, el ADE se correlacionó débilmente, pero significativamente ($P < 0.0001$) con puntajes APACHE II; en un ADE $\geq 16\%$, el análisis multivariado indicó que ADE se asoció de manera independiente con una puntuación APACHE II de ≥ 15 . Del mismo modo, la mortalidad se asoció con ADE $\geq 16\%$. Se llega a la conclusión de que el ADE es un biomarcador pronóstico para la sepsis en forma de un análisis de sangre de rutina que puede ser de considerable utilidad clínica. Los resultados de su estudio sugieren que el ADE puede ser útil para diferenciar entre los casos de sepsis más graves y menos graves. Se necesitan estudios futuros con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos.¹

Jo YH en su estudio de “La amplitud de distribución de glóbulos rojos es un factor pronóstico en la sepsis grave y el shock séptico”, realizó un análisis retrospectivo de pacientes con sepsis grave y shock séptico. El ancho de distribución de glóbulos rojos fue significativamente mayor en los no sobrevivientes que en los supervivientes, y la mortalidad correspondiente de los pacientes con un ADE de 14% o menos, 14.1% a 15.7% y 15.8% o más fue 13.1%, 30.1% y 44.9% respectivamente ($P < .001$). El ancho de distribución de los glóbulos rojos se asocia con la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis grave y shock séptico.²

Janki Puneekar en su estudio “El papel del ancho de distribución eritrocitaria como marcador de pronóstico en pacientes con sepsis severa y shock

séptico”, se estudiaron 150 pacientes que ingresaron en la UCI y salas de Medicina del centro de atención terciaria con diagnóstico de sepsis, sepsis grave y shock séptico; se seleccionaron 75 pacientes en cada grupo en función del resultado, es decir, los fallecidos y los dados de alta. Se recogieron datos clínicos para todos los pacientes. La media de ADE fue significativamente mayor en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes. La mediana del ADE en el grupo dado de alta fue de 15.5 ± 2.33 y 18.0 ± 3.84 en el grupo de muerte. Encontraron que no solo el ADE basal, sino el ADE después de 72 horas de hospitalización se asociaron fuertemente con el resultado en pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico. El ADE también varió significativamente según la gravedad de la sepsis. El cambio el ADE desde el inicio hasta 72 horas después de la hospitalización estuvo fuertemente asociado con el resultado. Esto muestra que el ADE se puede utilizar como marcador dinámico, que predecirá los cambios agudos en los estados de enfermedad.³

Rubin Luo en su estudio de “Valor pronóstico de la amplitud de distribución de glóbulos rojos en pacientes crónicos o agudos no cardiovasculares: una revisión sistemática”, Se investigaron sistemáticamente PubMed, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados desde su inicio hasta el 31 de diciembre de 2015, todos los estudios incluidos se dividieron en tres grupos. Grupo A: pacientes críticamente enfermos generales; Grupo B: pacientes con enfermedades infecciosas; Grupo C: otras condiciones. Un total de 32 estudios fueron elegibles para su inclusión en el metanálisis. Seis estudios pertenecían al Grupo A, 9 estudios pertenecían al Grupo B y 17 pertenecían al Grupo C. Se incluyeron estudios que examinaron la relación entre el ADE y la tasa de mortalidad mediante el ajuste de importantes covariables en emergencias no cardiovasculares. La presente revisión sistemática indica que el aumento de la ADE se asocia significativamente con una mayor tasa de mortalidad en una emergencia no cardiovascular. El bajo costo y el fácil acceso de esta variable de laboratorio pueden fortalecer su utilidad en la práctica diaria en el futuro.⁴

Chan Ho Kim en su estudio “Un aumento en el ancho de distribución de los glóbulos rojos desde el inicio predice la mortalidad en pacientes con sepsis

grave ó shock séptico”, se reclutaron prospectivamente 329 pacientes que ingresaron en el servicio de urgencias y recibieron un algoritmo de resucitación estandarizado (terapia dirigida a objetivos tempranos) para la sepsis grave o el shock séptico. La relación entre los cambios del ADE durante las primeras 72 horas después del ingreso en el servicio de urgencia y la mortalidad por todas las causas (28 días y 90 días) se analizaron categorizando a los pacientes en cuatro grupos según el valor de $ADE_{inicial}$ y $\Delta ADE_{72hr-adm}$ (ADE a las 72 horas – ADE al inicio del estudio). Las tasas de mortalidad a los 28 días y a los 90 días fueron del 10% y del 14,6%, respectivamente. Los pacientes con ADE aumentado al inicio y $\Delta ADE_{72hr-adm} > 0.2\%$ presentaron los mayores riesgos de mortalidad a 28 y 90 días, mientras que los pacientes con ADE normal al inicio y $\Delta ADE_{72hr-adm} \leq 0.2\%$ (el grupo de referencia) tuvo los menores riesgos de mortalidad. Para la mortalidad de 90 días, se observó un riesgo de mortalidad significativamente más alto en los pacientes cuyo ADE aumentó dentro de las 72 horas de la admisión al servicio de urgencia (ADE normal al inicio y $\Delta ADE_{72hr-adm} > 0.2\%$), en comparación con el grupo de referencia. Encontramos que un aumento en el ADE desde el inicio durante las primeras 72 horas después de la hospitalización se asocia significativamente con resultados clínicos adversos. Por lo tanto, una combinación del valor inicial de ADE y un aumento en la ADE puede ser un marcador pronóstico independiente prometedor en pacientes con sepsis grave o shock séptico.⁵

Leonardo Lorente en su estudio “El ancho de distribución de glóbulos rojos durante la primera semana está asociado con la gravedad y la mortalidad en pacientes sépticos”, realizó un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico en seis Unidades de Cuidados Intensivos Españolas con 297 pacientes sépticos severos. Se midió el ADE, los niveles séricos de malondialdehído (MDA) para evaluar el estrés oxidativo y el factor de necrosis tumoral (TNF) - α para evaluar la inflamación en los días 1, 4 y 8. El punto final fue la mortalidad a los 30 días. Encontró mayor ADE en pacientes que no sobrevivieron (n = 104) que en pacientes sépticos supervivientes (n = 193) en el día 1 (p = 0.001), día 4 (p = 0.001) y día 8 (p = 0.002) de la admisión a la UCI. El ADE mostró una correlación positiva

con los niveles séricos de MDA en el día 1 y día 4, con los niveles séricos de TNF- α en los días 4 y 8, y con la puntuación SOFA en los días 1, 4 y 8. Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron que los pacientes sépticos no supervivientes mostraron una ADE persistentemente mayor durante la primera semana de estancia en la UCI que los sobrevivientes, que el ADE durante la primera semana se asoció con la gravedad y mortalidad de la sepsis, el ADE se pudo usar durante la primera semana como biomarcador de resultado en pacientes sépticos, y que hubo una asociación entre ADE, los niveles de MDA en suero y los niveles séricos de TNF- α durante la primera semana.⁶

Aditya Jandial en su trabajo “Aumento del ancho de distribución de eritrocitos como marcador pronóstico en la sepsis grave: un estudio observacional prospectivo”, entre enero de 2014 y junio de 2015, 200 pacientes con sepsis severa al ingreso fueron evaluados prospectivamente para la asociación entre ADE al ingreso y la mortalidad a los 30 días. Además de los grupos de ADE elevado y normal, la población de estudio se analizó adicionalmente después de categorizar en tres grupos el ADE de la siguiente manera: $\leq 14.5\%$, $14.6-17.3\%$ y $> 17.3\%$ también. La puntuación media de la población estudiada de APACHE II fue de $22,49 \pm 5,72$. Ciento catorce (57%) pacientes tuvieron una mortalidad a los 30 días. A pesar de que RDW mostró una asociación jerárquica con la mortalidad a 30 días en tres grupos de ADE, no se encontró que fuera un predictor independiente de mortalidad a los 30 días. Se observó que el puntaje APACHE II, la albúmina sérica, la presión parcial de oxígeno arterial / fracción de oxígeno inspirado y el nivel de fibrinógeno sérico al ingreso son predictores independientes de la mortalidad a 30 días. En los pacientes con sepsis grave, el ADE, aunque mostró una relación graduada con la mortalidad a los 30 días, no se encontró como un predictor independiente de la mortalidad a los 30 días.⁷

An-Yi Wang en su estudio de “El ancho de distribución de glóbulos rojos está asociado con la mortalidad en pacientes ancianos con sepsis”, este fue un estudio de cohortes retrospectivo realizado en unidades de cuidados intensivos entre abril de 2015 y noviembre de 2015. Pacientes de edad

avanzada (≥ 65 años) que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos con un diagnóstico de sepsis grave y/o choque séptico fueron incluidos. Los datos demográficos, los datos de bioquímica, qSOFA y APACHE II se compararon entre sobrevivientes y no sobrevivientes. En nuestro estudio, ADE fue un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria en pacientes ancianos con sepsis. Los niveles más altos de ADE se asociaron con un mal pronóstico. ADE podría ser un parámetro potencial utilizado junto con las reglas de predicción clínica.⁸

b. BASE TEÓRICA:

SEPSIS:

La sepsis es un síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección, cuya incidencia está en aumento. Es asimismo una de las principales causas de enfermedad grave y de mortalidad en todo el mundo. Los pacientes que sobreviven a la sepsis con frecuencia sufren problemas físicos, psicológicos y cognitivos prolongados.

Una conferencia de consenso creó en 1991 las definiciones iniciales según los conocimientos de esa época, en que se veía a la sepsis como resultado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) del huésped a la infección. Las definiciones de sepsis, shock séptico y disfunción orgánica no han cambiado desde hace más de dos décadas.

Es por ello que la European Society of Intensive Care Medicine y the Society of Critical Care Medicine convocaron a un grupo de trabajo de 19 especialistas en patobiología, estudios clínicos y epidemiología de la sepsis para establecer nuevas definiciones que hasta el 2014 habían tenido definiciones y criterios diagnósticos poco útiles en el diagnóstico de la sepsis. Las definiciones y los criterios clínicos se generaron entre enero de 2014 y enero de 2015 a través de reuniones, procesos Delphi, análisis de bases de datos y votaciones.

Una vez compiladas, las recomendaciones del grupo de trabajo, junto con la evidencia que las apoyaba, se enviaron a las principales sociedades

internacionales y otras instituciones pertinentes para su revisión externa por expertos y su aprobación.

La sepsis es una respuesta multifacética del huésped a un agente infectante que puede ser ampliada significativamente por factores endógenos. La conceptualización original de la sepsis como una infección con al menos 2 de los 4 criterios SRIS se centraba únicamente en la inflamación excesiva. No obstante, ahora se reconoce que la sepsis implica la activación precoz de ambas respuestas, la pro y la antiinflamatoria, junto con modificaciones importantes en las vías no inmunológicas, como la cardiovascular, neuronal, neurovegetativa, hormonal, bioenergética, metabólica y de la coagulación.

El grupo de tareas consideró poco útil el empleo actual de 2 o más criterios SRIS para identificar la sepsis, ya que no necesariamente indican una respuesta desregulada, potencialmente mortal. Estos criterios están presentes en muchos pacientes hospitalizados, incluidos aquellos que nunca sufren infección ni mala evolución (poca validez discriminante).

Además, 1 de cada 8 pacientes ingresados a UCI en Australia y Nueva Zelanda con infección e insuficiencia orgánica reciente no tenían el mínimo de 2 criterios SRIS exigidos para la definición de sepsis (mala validez convergente) y sin embargo sufrieron un curso prolongado con morbimortalidad significativa.

La validez discriminante y la validez convergente constituyen las dos esferas de la validez del constructo; los criterios SRIS no son útiles para ninguna de las dos.

La puntuación más empleada para medir la gravedad de la disfunción orgánica es la Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Cuanto mayor la puntuación SOFA, mayor será la probabilidad de mortalidad. Se califica la alteración de cada sistema orgánico, pero también son necesarias variables de exámenes complementarios, como la PaO₂, la cifra de plaquetas, la creatinina y la bilirrubina

SHOCK SÉPTICO

El shock séptico se define como una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad. El grupo de trabajo acordó unánimemente que el concepto de shock séptico debía reflejar una enfermedad más grave con mucha mayor probabilidad de muerte que la sepsis sola.

Primero se efectuó una revisión sistemática que evaluó cómo hacer operativas las definiciones actuales. Esto sirvió de apoyo a un proceso Delphi para determinar la definición actualizada y los criterios clínicos de shock séptico. El proceso Delphi evaluó los acuerdos en las descripciones de los diferentes términos para incluirlos en los nuevos criterios clínicos. La mayoría (n = 14/17; 82,4%) de los miembros del grupo de trabajo acordó que hipotensión era una presión arterial media menor de 65mm Hg, según la decisión pragmática de que ésta era la presión más frecuente en la base de datos de pacientes con sepsis.

La mayoría (11/17; 64.7%) del grupo acordó que el aumento de la concentración de lactato refleja la disfunción celular en la sepsis, si bien reconociendo que contribuyen múltiples factores, como la llegada insuficiente de oxígeno a los tejidos, la alteración de la respiración aeróbica, la aceleración de la glucólisis aeróbica y la reducción de la depuración hepática.

El aumento del lactato es, sin embargo, un marcador razonable de la gravedad de la enfermedad y su aumento es pronóstico de una mayor mortalidad.

Se identificaron por procesos Delphi de consenso, tres variables (hipotensión, aumento del ácido láctico y necesidad sostenida de tratamiento vasopresor) para explorar en estudios de cohortes, examinando distintas combinaciones y diferentes umbrales de lactato.

La primera base de datos consultada fue el registro multicéntrico internacional de la Surviving Sepsis Campaign, con 28150 pacientes

infectados con por lo menos 2 criterios SRIS y por lo menos un criterio de disfunción orgánica. Se identificaron 18840 pacientes con tratamiento vasopresor, hipotensión (presión arterial media <65 mm Hg, o aumento del ácido láctico (>2 mmol/ [18 mg/dl]) tras la reanimación con líquidos.

Los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitaron vasopresores y con aumento del ácido láctico fueron el grupo de referencia para comparar las diferencias entre los grupos en los cocientes de probabilidades (OR por las siglas del inglés) ajustados según el riesgo para mortalidad.

La mortalidad intrahospitalaria ajustada según el riesgo fue significativamente mayor ($P < 0,001$ en relación con el grupo de referencia) en los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitó vasopresores y con aumento del lactato (42,3% y 49,7% a umbrales para el ácido láctico > 2 mmol/l [18 mg/dl] o >4 mmol/l [36 mg/dl], respectivamente) en relación con el aumento del ácido láctico solo (25,7% and 29,9% de mortalidad para aquellos con lactato >2 mmol/l [18 mg/d] y >4 mmol/l [36 mg/dl], respectivamente) o con hipotensión resistente que exigió vasopresores, pero con lactato de 2 mmol/l (18mg/dl) o menos (30,1%).

El grupo reconoció que el ácido láctico no se puede medir en todos los hospitales, pero no obstante esto, los criterios clínicos para el shock séptico se crearon con hipotensión y aumento del ácido láctico porque la asociación de ambos abarca tanto la disfunción celular como el compromiso cardiovascular y se asocia con una mortalidad ajustada para el riesgo significativamente mayor.

ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO:

En la actualidad, existen una serie de equipos altamente automatizados que permiten realizar en forma rápida, con bajos costos y eficientemente, un análisis hematológico completo¹. Estos hemocitómetros determinan el conteo total de células sanguíneas, entre ellos los glóbulos rojos (GR) o eritrocitos, pero además, permiten medir parámetros muy útiles, obtenidos estadísticamente y que reflejan el tamaño promedio y la variación de estas

células^{1,2}. Respecto de lo anterior, los parámetros que identifican estos índices son el volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución eritrocitaria, también denominado en inglés *red cell distribution width* (desde ahora en adelante lo llamaremos ADE).^{2,3}

Por definición, el ADE describe la variación porcentual (siendo estadísticamente un coeficiente de variación) del tamaño de los GR, donde su fórmula es: [desviación estándar/volumen corpuscular medio] × 100. Depende de cada laboratorio clínico, pero generalmente, su valor normal va desde 11% a 15,0%⁴. Por encima de este rango, indica una población de GR heterogénea, es decir, GR grandes y pequeños en la sangre. Tanto una excesiva destrucción como también el déficit de producción de hematíes, conllevan un aumento de su valor. Este parámetro se introdujo como ayuda al diagnóstico diferencial de las anemias hipocrómicas; sin embargo, su uso real ha sido limitado a la diferenciación entre betatalasemia y anemia ferropénica, y es casi un parámetro desconocido al que muy pocos clínicos prestan atención al examinar el hemograma. Un valor de ADE menor al límite inferior, no se ha correlacionado con procesos fisiopatológicos ni enfermedades subyacentes y ha sido considerado sin relevancia clínica. Por el contrario, el aumento por sobre el límite superior tiene variadas implicancias clínica denominándose anisocitosis, reflejando una gran diferencia de tamaños entre los GR circulantes⁴.

En los últimos años diversos trabajos han mostrado su asociación con un aumento de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC)^{5, 6, 7, 8}, así como en otras enfermedades crónicas e incluso en cohortes poblacionales. Los mecanismos implicados en esta asociación no están bien aclarados, si bien se ha señalado que la inflamación y los déficits nutricionales, especialmente en el metabolismo del hierro, conllevan valores de ADE aumentados. Sólo dos estudios previos han evaluado su valor pronóstico en poblaciones ambulatorias con IC crónica, y sólo uno de ellos estudió específicamente su asociación con el riesgo de descompensación y hospitalización por IC. Más allá de su asociación con mortalidad total, la relación entre valores elevados de ADE y riesgo de hospitalización por IC es de especial interés, por cuanto se sabe que este

evento determina una progresión de la enfermedad y tiene el mayor impacto socio-sanitario en su manejo clínico-terapéutico, lo que ha llevado a establecer estrategias específicas para su prevención, como las unidades de IC. Por otro lado, si bien se ha mostrado un valor pronóstico independiente de otras variables, ningún trabajo ha evaluado si el ADE aporta información adicional sobre las demás variables clínicas y, por lo tanto, se debe tener en cuenta en la práctica habitual más allá del resto de marcadores clínicos de riesgo.⁹

Por otro lado, la sepsis se ha definido recientemente como "una disfunción orgánica que pone en peligro la vida causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección". Esta desregulación es particularmente evidente en las células, los orgánulos y el sistema general que participan en el suministro y el consumo de oxígeno, o más específicamente, los eritrocitos, las mitocondrias y la microcirculación.¹⁰

La sepsis induce una amplia gama de efectos sobre los glóbulos rojos (GR). Algunos de los efectos, incluido el metabolismo alterado y la disminución de 2,3-bisfosfoglicerato, se pueden prevenir con un tratamiento apropiado, mientras que otros, incluida la disminución de la deformabilidad y redistribución de los fosfolípidos de las membranas, parecen ser permanentes y factores en el aclaramiento de los GR. Los efectos de la sepsis en el eritrocito, incluyendo cambios en el volumen de glóbulos rojos, metabolismo y afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, morfología, ancho de distribución eritrocitaria (un indicador temprano de sepsis), estado antioxidante, homeostasis de Ca^{2+} intracelular, entre otras. También consideramos las causas de estos efectos por el estrés oxidante mediado por el huésped y los factores de virulencia bacteriana. Además, consideramos el microambiente eritrocítico alterado debido a la desregulación microvascular inducida por sepsis y especulamos sobre los posibles efectos de la autooxidación del GR.¹⁰

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. 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, 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. 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, 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. Estas observaciones prestan apoyo al rol biológico del RDW como un marcador de la inflamación en la enfermedad crítica.¹¹

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%.¹¹

APACHE II

Cuando un paciente ingresa a una unidad de cuidado intensivo, se pretende que se le proporcione un manejo terapéutico integral, con el fin de lograr resultados óptimos para su recuperación. La evaluación de la gravedad de la enfermedad en el paciente críticamente enfermo se hace mediante el uso de escalas de gravedad y modelos de pronóstico. Las

escalas predictoras de mortalidad, son instrumentos que clasifican a los pacientes en función de su gravedad, dando como resultado un puntaje que representa la probabilidad de mortalidad de los mismos, es por esto que son útiles en unidades de cuidado intensivo. Una de las escalas más utilizadas, es la escala APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), la cual combina hallazgos clínicos y de laboratorio, para dar como resultado un puntaje, que tiene como finalidad predecir la mortalidad de pacientes ingresados en Unidades de Cuidado Crítico, con patologías médicas y quirúrgicas. La escala APACHE toma en cuenta el estado hemodinámico del paciente al ingreso y durante las veinticuatro horas posteriores. La escala APACHE II se publicó en el año de 1985, y APACHE IV es la última versión, publicada en el año 2006. Basada en el estudio de una población de pacientes más reciente, se ha convertido en la puntuación recomendada para ser utilizada en lugar de APACHE II y III. Sin embargo, la escala APACHE II es probablemente la más utilizada en cuidados intensivos por ser más práctica y mejor conocida para cuantificar la gravedad de la enfermedad de los pacientes. Al igual que en el APACHE II, APACHE IV proporciona la base para el cálculo de un riesgo estimado de muerte, así como también una estimación de los días de estancia probables. Por lo tanto, modificaciones y adaptaciones en la escala APACHE han dado como resultado a las escalas APACHE II y APACHE IV, tomando en cuenta que en esta última existe un mayor número de variables.¹³

Existen estudios que demuestran que el uso de características de los pacientes tales como comorbilidades asociadas, parámetros fisiológicos y bioquímicos fueron significativamente diferentes entre los pacientes que vivieron y los que fallecieron. Los resultados mostraron que modelos de pronóstico APACHE II y APACHE IV tenían una buena capacidad para predecir la mortalidad de los pacientes de la UCI. Similar a como Castañeda-Morales y colaboradores concluyeron que ambas escalas son útiles para predecir mortalidad, luego de ver que su discriminación y calibración fueron aceptables.¹² El modelo APACHE IV requiere mayor cantidad de datos del paciente que el modelo APACHE II y por ende mayor cantidad de recursos serán necesarios para la obtención de los mismos. En

cuanto a las escalas predictoras de mortalidad utilizadas en estudios, APACHE II y APACHE IV, revelaron que entre mayor puntaje se obtenía de las distintas variables establecidas para cada una de ellas, mayor era la probabilidad de mortalidad. Lo que significa que tanto la escala APACHE II como APACHE IV tienen un adecuado valor predictivo de mortalidad a las 24 horas de ingreso en una UCI.¹³

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, 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.¹¹

III. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

- i. Comparar la capacidad predictiva de la Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW) en predecir la mortalidad en pacientes con Shock Séptico con el Score de mortalidad APACHE II en pacientes de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017

b. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- i. Calcular el Índice de mortalidad total por Shock Séptico en pacientes de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017.
- ii. Determinar el porcentaje de Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW) que predice mayor mortalidad en los pacientes con Shock

Séptico de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017 a los 28 días

- iii. Determinar el puntaje del Score APACHE II que predice mayor mortalidad en los pacientes con Shock Séptico de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017

IV. HIPOTESIS

a. HIPOTESIS GENERAL

- i. La Amplitud de Distribucion Eritrocitria (RDW) tiene similar capacidad de predecir la mortalidad en pacientes con Shock Séptico comparado con el Score de mortalidad APACHE II en pacientes de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017

b. HIPOTESIS NULA

- i. La Amplitud de Distribucion Eritrocitria (RDW) no tiene similar capacidad de predecir la mortalidad en pacientes con Shock Séptico comparado con el Score de mortalidad APACHE II en pacientes de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017

V. MATERIALES Y METODOS

a. DISEÑO DE ESTUDIO

- i. Estudio Observacional (No Experimental), Analítico, Longitudinal, Retrospectivo.

b. POBLACION

- i. Pacientes fallecidos de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

c. MUESTRA

- i. Pacientes fallecidos con diagnóstico de Shock Séptico de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo de Enero 2016 a Diciembre 2017

d. CRITERIOS DE SELECCIÓN

i. CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes mayores de 20 años
2. Pacientes ingresados a la UCI 2 de adultos durante el periodo Enero 2016 a Diciembre 2017
3. Pacientes que ingresan por el diagnóstico reciente de Shock Séptico de acuerdo a las Terceras Definiciones de Sepsis y Shock Séptico realizados en el 2016 por el grupo de trabajo de especialistas en sepsis, convocados por la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Intensive Care Medicine
4. Pacientes fallecidos con el diagnóstico de Shock Séptico
5. Pacientes que cuenten con todas las variables fisiológicas requeridas por el Score de APACHE II al ingreso a la UCI
6. Pacientes que cuenten con un hemograma de ingreso a la UCI que contenga el parámetro de RDW

ii. CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes menores de 20 años
2. Pacientes referidos de otras UCI con el diagnóstico de Shock Séptico
3. Pacientes con diagnóstico de Shock Séptico pero que sin embargo fallecieron por otras causas.
4. Pacientes con enfermedades terminales y Shock Séptico agregado
5. Embarazadas.
6. Enfermedad hematológica como leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, neoplasias con metástasis en medula ósea.
7. Transfusión sanguínea en las últimas 2 semanas.
8. Uso de drogas que se conoce que pueden inducir cambios en la morfología del eritrocito: (Pentoxifilina, Eritropoyetina, Ciclosporina, Antirretrovirales)
9. Cirrosis hepática
10. Falla renal crónica

11. Alcoholismo
12. Quimioterapia reciente
13. Sangrado
14. Pacientes que no tengan evaluación de Glasgow al ingreso
al emplear el APACHE II

VI. VARIABLES:

OPERALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	POR SU INFLUENCIA	POR SU NATURALEZA	POR SU MEDICIÓN	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DEFINICIÓN CONCEPTUAL
Género	Independiente	Cualitativa	Nominal	Identidad sexual	% de Género Masculino-femenino	Ficha de recolección de datos	Biologica	Masculino / Femenino	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas
Edad	Independiente	Cuantitativa	De razón	Fecha de nacimiento	Años cumplidos	Ficha de recolección de datos	Biologica	Adulto:20-59 Adulto Mayor:60 a mas	Tiempo que ha vivido una persona
Shock Séptico	Depen diente	Cualitativa	Nominal	Criterios Clínico + Laboratoriales	1. Sepsis: <ul style="list-style-type: none"> Sospecha o infección documentada + 2 a 3 puntos de qSOFA ó SOFA de 2 o más puntos + 2. Hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de una resucitación con fluidos adecuada (> 30ml/kg de Cristaloide / albumina)	Ficha de recolección de datos	Biológica	Presencia de Shock séptico	Presencia de microorganismos patógenos o sus toxinas en sangre o tejidos
RDW	Independiente	Cuantitativa	De razón	Hemograma	Porcentaje %	Ficha de recolección de datos	Biológica	Valor Normal: 11.5 – 14.5 %	Medida de variación del eritrocito
APACHE II	Independiente	Cuantitativa	De razón	Score de APACHE II	12 variables fisiológicas + edad de paciente + evaluación de enfermedad crónica	Ficha de recolección de datos	Biológica	Score de 0 – 71 puntos	Score de severidad de enfermedad

VII. TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

- a. Se solicitará autorización al Comité Científico y Ético del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins para autorización de la realización del protocolo.
- b. Se solicitará autorización de la jefatura de archivo de historias clínicas, mediante una solicitud para poder usar los ambientes de archivo y para revisar las historias clínicas.
- c. El procedimiento para la recolección de datos será mediante una Ficha de Datos:
 - i. Se recopilaran todas las historias clínicas de pacientes fallecidos en el período de enero 2016 a diciembre 2017
 - ii. Se seleccionaran las historias clínicas de pacientes fallecidos dentro de la UCI 2 de adultos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
 - iii. Se seleccionaron los pacientes fallecidos por Shock Séptico de acuerdo a los criterios ya descritos.
 - iv. Se seleccionaran los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión descritos
 - v. Se llenaron los datos personales del paciente como nombre, edad y género en la ficha descrita
 - vi. Se calculará el APACHE II de los pacientes seleccionados con los datos de ingreso a la UCI
 - vii. En el hemograma de ingreso se registrará el RDW en la ficha de cada paciente.

VIII. PLAN DE ANALISIS

- a. En primer lugar, se empleó un análisis descriptivo que incluye la media, y frecuencias para describir a las características en nuestra población
- b. 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.
- c. La variable “género o sexo” se expresara mediante el número de pacientes de género Masculino o Femenino con su porcentaje.

- d. Diagnósticos de admisión y shock séptico. Para el análisis comparativo de muestras independientes:
 - i. Se calculó y comparo la media/mediana de los valores del RDW, en el grupo control y en los pacientes con shock séptico, empleando el estadístico T- de student/ ANOVA para datos paramétricos o U de Mann Whitney/ Krustal Wallis para datos no paramétricos respectivamente.
 - ii. Se calculó y comparo la media/mediana de los valores de RDW con los parámetros de score de severidad APACHE II en pacientes con shock séptico, empleando el estadístico Correlación de Pearson para datos paramétricos o la Correlación de Spearman para datos no paramétricos.
- e. 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.
- f. Programa estadístico: SPSS versión 19 (Statistical Package for the Social Sciences).

IX. CONSIDERACIONES ETICAS

- a. No fue necesario la autorización y el consentimiento informado de cada paciente dada las características de la población y del modo de la recolección de datos. En el presente estudio, no se realizó una investigación experimental con seres humanos.

X. RECURSOS

- a. Recursos Humanos
 - i. Los datos del presente estudio serán recolectados de las historias clínicas por el investigador.
- b. Recursos Materiales
 - i. Se contará con los recursos materiales registrados en el siguiente presupuesto:

DETALLE DE GASTO	Unidad Medida	Cantidad	Costo Unitario	COSTO TOTAL
Diseño de proyecto	Persona	1	1000	1000
Análisis e informe final	Persona	1	1000	1000
Impresiones	Impresión	200	0.2	40
Fotocopias + Impresiones	Copia/Impresión	1000/50	0.05/0.1	55
SUB TOTAL				2095
MATERIALES	Unidad Medida	Cantidad	Costo Unitario	COSTO TOTAL
Computadora Personal de Escritorio	Unid	1	2000	2000
Fichas de Resultados de laboratorio	Unid	400	0.05	20
Papel A4 80 gr	Millar	3	12	36
Lapiceros	caja x 50	2	20	40
Tableros plastificados	Unid	6	8	48
Cuaderno A4 para Registro	Unid	5	1	5
SUB TOTAL				2149
TOTAL GENERAL				4244

XI. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	2018						2019					
	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J
Búsqueda de bibliografía, planificación, elaboración del proyecto	x											
Presentación y aprobación del proyecto		x	x									
Prueba piloto				x								
Recolección de datos					x	x	x	x				
Procesamiento y análisis de la Información									x			
Elaboración del Informe final										x	x	
Presentación del Informe final												x

XII. REFERENCIAS

ANTECEDENTES

1. Mahmood NA, Mathew J, Kang B, DeBari VA, Khan MA. Broadening of the red blood cell distribution width is associated with increased severity of illness in patients with sepsis. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2014;4(4):278-282. doi:10.4103/2229-5151.147518.
2. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock – Jo, You Hwan et al. – *The American Journal of Emergency Medicine* , Volume 31 , Issue 3 , 545 - 548
3. Janki & , Neeraj & , Vaibhav & , Prashant & , Anumiti & , Manoj. (2016). ROLE OF RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH AS A PROGNOSTIC MARKER IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 5. . 10.14260/jemds/2016/258
4. Luo R, Hu J, Jiang L, Zhang M. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Non-Cardiovascular Critically or Acutely Patients: A Systematic Review. Lazzeri C, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(12):e0167000. doi:10.1371/journal.pone.0167000.
5. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock - *Critical Care*, 2013, Volume 17, Number 6, Page 1 - Chan Ho Kim, Jung Tak Park, Eun Jin Kim.
6. Red Blood Cell Distribution Width during the First Week Is Associated with Severity and Mortality in Septic Patients - Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Solé-Violán J, Ferreres J, et al. (2014) Red Blood Cell Distribution Width during the First Week Is Associated with Severity and Mortality in Septic Patients. *PLOS ONE* 9(8): e105436
7. Elevated red cell distribution width as a prognostic marker in severe sepsis: A prospective observational study - Jandial Aditya, Kumar Susheel, Bhalla Ashish, Sharma Navneet, Varma Neelam, Varma Subhash - Year : 2017 | Volume: 21 | Issue Number: 9 | Page: 552-562
8. Red blood cell distribution width is associated with mortality in elderly patients with sepsis - Wang, An-Yi et al. - *The American Journal of Emergency Medicine* , Volume 0, Issue 0

BASE TEORICA

1. Bourner G, Dhaliwal J, Sumner J. Performance evaluation of the latest fully automated hematology analyzers in a large, commercial laboratory setting: a 4-way, side-by-side study. *Lab Hematol* 2005; 11 (4): 285-97.
2. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (7): 923-36.

3. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991; 9: 71-4.
4. ALCAINO, Hernán; POZO, José; PAVEZ, Mario y TOLEDO, Humberto. Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Rev. méd. Chile* [online]. 2016, vol.144, n.5 [citado 2017-12-05], pp.634-642
5. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:840-6.
6. Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, Tsorlalis IK, Myles RC, Spooner R, et al. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:1152-4.
7. Van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, Van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:129-36.
8. Zalawadiya SK, Zmily H, Farah J, Daifallah S, Ali O, Ghali JK. Red cell distribution width and mortality in predominantly African-American population with decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2001;17:292-8.
9. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:606-12 - Vol. 65 Núm.07 DOI: 10.1016/j.recesp.2011.12.006 - El ancho de distribución eritrocitaria aporta valor pronóstico adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica - Juan C. Bonaque^a, Domingo A. Pascual-Figal
10. Bateman, RM; Sharpe, MD; Singer, M.; Ellis, CG El efecto de la sepsis en el eritrocito. *En t. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1932.
11. Tesis: La amplitud de distribución eritrocitaria-rdw según severidad de pacientes con sepsis hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos médico quirúrgico del HNERM octubre – diciembre 2013. Chiara Chilet Christian Manuel
12. Castañeda-Morales VM, Sánchez-Velázquez LD, & Jiménez-Garduño AM. Calibración y discriminación del APACHE II y del APACHE IV . *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* , XXVII (1), 8-14, 2013.
13. Predictores de mortalidad en pacientes críticamente enfermos: Correlación de la Escala APACHE II y APACHE IV Godínez Ortiz, Lisbeth Esther - Volumen No. 21, No. 1 “Revista de Medicina Interna de Guatemala 2017” ISSN 2311-9659
14. Singer, M.; Deutschman, C.S.; Seymour, C.W.; Shankar-Hari, M.; Annane, D.; Bauer, M.; Bellomo, R.; Bernard, G.R.; Chiche, J.D.; Cooper-Smith, C.M.; et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016, 315, 801–810.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

N° HC					
Edad:	20-59 años		Género:		Masculino
	≥60 años				Femenino
Diagnóstico de Ingreso a la UCI:					
DIAGNOSTICO DE SEPSIS					
1. PUNTAJE qSOFA: Criterio: ≥ 2 puntos					
2. FOCO INFECCIOSO:					
PUNTAJE SOFA Criterio: ≥ 2 puntos					
DIAGNOSTICO DE SHOCK SEPTICO:					
1. No responde a fluidos (30cc/kg)					
2. Requiere vasopresores para PAM ≥65 mmHg					
3. Lactato >2 mmol/L					
%RDW: VN: 11.5 – 14.5 %					
PUNTAJE APACHE II: 0 – 71 puntos Interpretación (% de mortalidad) 0 – 9 = 10% 10 – 14 = 15% 15 – 19 = 25% 20 – 24 = 30% 25 – 29 = 48% 30 – 34 = 75% >35 = >90%					