



“ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO ELEVADO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN LA SALA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO.46”

**Tesis para obtener el diploma de la:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS**

Presenta:

Jairo Enrique Jerez Ruíz

Directores:

M.C. Otilio Jerez Mazariego

M.C. Cleopatra Avalos Diaz

Febrero 2023 Villahermosa, Tabasco.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

“ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO ELEVADO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN LA SALA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO.46”

Oficio de Autorización de impresión de Tesis



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**
"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura
del Área de
Investigación



Villahermosa, Tabasco, 13 de febrero de 2023

Of. No. 118/DACS/JI

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

C. Jairo Enrique Jerez Ruiz
Especialización en Medicina de Urgencias
Presente

Comunico a Usted, que autorizo la impresión de la tesis titulada "ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIO ELEVADO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN LA SALA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 46" con índice de similitud 13% y registro del proyecto No. JI-PG-132; previamente revisada y aprobada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Ibis de la Cruz Hernández, Dra. Elvira Paulina Orta Velázquez, Dr. Elías Peláez Santiago, Dr. Roberto Carlos Sierra Contreras y la Dra. Cleopatra Avalos Díaz. Lo anterior para sustentar su trabajo recepcional de la **Especialización en Medicina de Urgencias**, donde funge como Director de Tesis: Dra. Cleopatra Avalos Díaz.

Atentamente


Dra. Mirián Carolina Martínez López
Directora



C.c.p.- Dra. Cleopatra Avalos Díaz.- Director de tesis
C.c.p.- Dr. Ibis De la Cruz Hernández. – Sinodal
C.c.p.- Dra. Elvira Paulina Orta Velázquez . – Sinodal
C.c.p.- Dr. Elías Peláez Santiago . – Sinodal
C.c.p.-Dr. Roberto Carlos Sierra Contreras. – Sinodal
C.c.p.- Dra. Cleopatra Avalos Díaz. – Sinodal
C.c.p.- Archivo
DC/MCML/LMC/FJOD/lkrd*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulte de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6360, e-mail: investigacion@dacs@ujat.mx

www.dacs.ujat.mx

DIFUSION DACS

DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION

Acta de revisión de tesis



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 09:00 horas del día 02 del mes de febrero de 2023 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO ELEVADO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN LA SALA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 46"

Presentada por el alumno (a):

Jerez Ruíz Jairo Enrique
Apellido Paterno Materno Nombre (s)
Con Matricula

2	0	1	E	4	0	0	1	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialista en Medicina de Urgencias

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

M.E. Cleopatra Avalos Díaz
M.C. Otilio Jerez Mazarjago
Director de Tesis

Dr. Elías Peláez Santiago

Dr. Roberto Carlos Contreras Sierra

Dra. Elvira Paulina Orta Velazquez

Dra. Elizabeth Gallegos Tosca

Dra. Herenid del Carmen Padrón Sánchez

Centro de Archivo
Módulo de Archivo
Distribución (MCE) XME/mgcc*
Universidades
Mexicanas

www.dacs.ujat.mx

f DIFUSION DACS

© DIFUSION DACS OFICIAL

🐦 @DACSDIFUSION

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx

Carta de cede de derechos

Carta de Cesión de Derechos

Villahermosa Tabasco el día 28 de Noviembre del 2022, el que suscribe, **Jairo Enrique Jerez Ruiz**, alumno del programa de la especialidad de medicina de urgencias, con número de matrícula 201E40013 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada **“Ancho de distribución eritrocitario elevado como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico en la sala de urgencias del hospital general de zona no.46”**, bajo la Dirección del M.C. Dra. Cleopatra Ávalos Díaz y M.C. Dr. Otilio Jerez Mazariego, conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección Jairo_jerez@live.com.mx. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Dr. Jairo Enrique Jerez Ruiz

Sello

DEDICATORIAS

“Dedicado a todos los residentes que sufren en este momento tortura, daño psicológico, físico o moral por parte de sus superiores, residentes de mayor jerarquía o adscritos que Dios les de la fuerza necesaria para soportar esa carga”.

“Que la sombra del maltrato, la opresión y la tiranía jamás vuelva”.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



AGRADECIMIENTOS

Al ser más poderoso del universo, al Dios creador de todo lo que existe, por demostrarme su poder y su gran sabiduría.

Al Instituto mexicano del seguro social por haberme aceptado como residente y a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco por inculcarme el camino de la ciencia.

A mis padres, el mejor regalo que la vida me dio, por su apoyo y amor incondicional, por no dejarme solo jamás, por estar siempre en el momento que más lo necesite y no dejarme caer, por las lágrimas de mi madre y los momentos de angustia de mi padre, a mis hermanas porque en esos días de oscuridad tuvieron un comentario gracioso para hacerme reír y olvidar por un momento que era residente.

A mi esposa, la historia más bonita que el destino escribió en mi vida, gracias por no dejarme solo a pesar de que viste la adversidad conmigo, no dudaste en seguir y dejar todo lo que amabas por luchar a mi lado, por apoyarme desde el inicio hasta el final e ir al fin del mundo conmigo de la mano, por todo lo que pasamos, gracias amor.

A mi asesores de tesis por apoyarme en la realización de esta tesis.

A mis maestros del hospital que tuvieron una palabra de aliento, una enseñanza y algo para motivarme a seguir en esta especialidad. Gracias maestros.



ÍNDICE

	ABREVIATURAS.....	VIII
	GLOSARIO DE TERMINOS.....	IX
	RESUMEN.....	X
	ABSTRAC.....	XI
1.	INTRODUCCION.....	1
2.	MARCO TEORICO.....	2
	Antecedentes.....	2
	Definición de sepsis, choque séptico y epidemiología.....	3
	Fisiopatología de la sepsis y del choque séptico.....	7
	Ancho de distribución eritrocitario.....	20
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
4.	JUSTIFICACION.....	26
5.	OBJETIVOS.....	27
6.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
7.	RESULTADOS.....	33
8.	DISCUSION.....	40
9.	CONCLUSIÓN.....	43
10	RECOMENDACIONES.....	44
11	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	45
12	ANEXOS.....	52



FIGURA	TABLAS Y FIGURAS	PAGINA
1	Histograma del ancho de distribución eritrocitario en todos los sujetos	37

TABLAS	TITULO	PÁGINA
1	Estadística descriptiva de la edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario por sexo.	34
2	Estadísticas descriptivas de edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario en vivos y muertos	34
3	Tabla cruzada de puntos de partida y sobrevivencia.	35
4	Diferencias en edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario entre vivos y muertos.	36
5	Distribución de frecuencias y porcentajes de ancho distribución eritrocitario	38
6	ANOVA de ancho de distribución eritrocitario, edad y presión arterial media entre edades	39



ABREVIATURAS

PAMPS	Patrones moleculares asociados a patógenos
DAMS	Patrones moleculares asociados a daños
RRR	Receptor de patrones moleculares asociados a patógenos
OMS	Organización Mundial de la salud
PCR	Prueba de reacción en cadena de la polimerasa
ADN	Acido desoxirribonucleico
ARN	Acido Ribonucleico
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
HGZ	Hospital General de Zona
LPS	Lipopolisacáridos
TNF-a	Factor de necrosis tumoral alfa
NK-Kb	Factor nuclear Kappa Beta
CID	Coagulación intravascular diseminada
ON	Óxido nítrico



GLOSARIO:

Definición
Sepsis: Disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta desregulada del huésped a la una infección.
Choque séptico: subconjunto de la sepsis en el que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas para aumentar la mortalidad
Falla neurológica: Disfunción del sistema nervioso central caracterizado por disminución en la escala de coma de Glasgow.
Falla respiratoria: Disfunción del sistema respiratorio caracterizado por la disminución de los índices de oxigenación, se calcula de acuerdo a la relación PaO_2 / FiO_2 o de la relación SaO_2 / FiO_2 .
Falla renal: Disfunción de la capacidad funcional renal, caracterizado por el aumento de la creatinina en sangre o disminución de la diuresis.
Inestabilidad hemodinámica: Disfunción del sistema circulatorio caracterizado por la disminución de la presión arterial y/o la necesidad de fármacos vasopresores para mantener una tensión arterial mayor a 65mmHg
Mortalidad: Término que se refiere a la cualidad o el estado de mortal (destinado a morir), este término también se usa para la tasa de muertes, en determinado período
Puntaje de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): sistema identificación de disfunción orgánico basada en puntaje para seis sistemas principales.
Sepsis: Disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta desregulada del huésped a la una infección.



RESUMEN

Ancho de distribución eritrocitaria elevado como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico en la sala de urgencias del Hospital General de Zona 46 Jerez Ruíz JE¹, Avalos Díaz C².

1. Residente de Tercer año de medicina de Urgencias HGZ46. Dr. Bartolomé Reynés Berezaluce.
2. M. Esp. Instituto Mexicano del Seguro Social / Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

INTRODUCCION: La sepsis y su complicación el choque séptico son patologías muy comunes en el área de urgencias las cuales han sido una de las causas más importantes de mortalidad, Actualmente existen estudios que avalan que un ancho de distribución eritrocitaria con un valor arriba de 16 puntos es un marcador de mal pronóstico al ingreso en pacientes con sepsis, por lo tanto puede ser una herramienta útil para identificar paciente con resucitación insuficiente.

OBJETIVO: Determinar la utilidad de la medición de Ancho de distribución eritrocitaria como factor de mortalidad en pacientes con diagnóstico de choque séptico que acuden al servicio de Urgencias.

MATERIAL Y METODO: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y analítico, realizado en el Hospital General de Zona 46, Incluyó todos los expedientes ingresados a urgencias con diagnóstico de choque séptico. Se consideró a toda la población con choque séptico, mayores de 18 años de edad, hospitalizados de junio del 2021 a junio de 2022. El valor de referencia varió según la población, la instrumentación y la altura sobre el nivel del mar de manera general en México los valores se toman desde 11.5 a 14.5%, se tomaron todos los mayores a este valor. Se utilizó una prueba T bilateral con un nivel de significancia al 5%. Prueba Ji cuadrada (χ^2). En cuanto a las variables cuantitativas, se realizó correlación Pearson. Todo se analizara a través del programa SPSS versión 23.

RESULTADOS:

CONCLUSION: La investigación realizada del Ancho de distribución eritrocitaria elevado como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico tiene significancia en la sala de urgencias del Hospital General de Zona

Palabras claves: Sepsis, Choque séptico, Mortalidad, Urgencias, Ancho de distribución eritrocitaria.



ABSTRACT

Elevated erythrocyte distribution width as a marker of mortality in patients with septic shock in the emergency room of the Hospital General de Zona 46 Jerez Ruíz JE1, Avalos Díaz C2.

1. Third-year resident of Emergency Medicine HGZ46. Dr. Bartolomé Reynés Berezaluce.
2. M. Esp. Mexican Institute of Social Security / Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

INTRODUCTION: Sepsis and its complication, septic shock, are very common pathologies in the emergency department, which have been one of the most important causes of mortality. Currently, there are studies that support that an erythrocyte distribution width with a value above 16 points is a marker of poor prognosis on admission in patients with sepsis, therefore it can be a useful tool to identify patients with insufficient resuscitation.

OBJECTIVE: To determine the usefulness of the measurement of erythrocyte distribution width as a mortality factor in patients with a diagnosis of septic shock who attend the Emergency Department.

MATERIAL AND METHODS: Descriptive, retrospective, cross-sectional and analytical study, carried out at the General Hospital of Zone 46. It included all the files admitted to the emergency room with a diagnosis of septic shock. The entire population with septic shock, over 18 years of age, hospitalized from June 2021 to June 2022 was considered. The reference value varied according to the population, the instrumentation and the height above sea level in general in Mexico the values are taken from 11.5 to 14.5%, all those greater than this value were taken. A two-sided T test was used with a significance level of 5%. Chi square (χ^2) test. Regarding the quantitative variables, Pearson correlation was performed. Everything will be analyzed through the SPSS version 23 program.

RESULTS:

CONCLUSION: The investigation carried out on the elevated erythrocyte distribution width as a marker of mortality in patients with septic shock has significance in the emergency room of the Hospital General de Zona

KEYWORDS: Sepsis, Septic shock, Mortality, Emergencies, Red cell distribution width



1. INTRODUCCION

La sepsis y su complicación el choque séptico son patologías muy comunes en el área de urgencias las cuales han sido una de las causas más importantes de mortalidad, son patologías de las cuales se han realizado múltiples investigaciones a lo largo de la historia

La sepsis se define como como la presencia de un proceso infeccioso que se caracteriza por manifestaciones sistémicas de inflamación. El choque séptico se define como hipotensión arterial la cual requiere el uso de aminas vasoactivas para mantener los niveles de tensión arterial por arriba de 65mmHg así como tener los niveles de lactato sérico > 2 mmol/L.

Actualmente el monitoreo hemodinámico en el paciente con choque séptico ha avanzado y está bien documentado, de igual manera existen estudios que avalan que un ancho de distribución eritrocitario con un valor arriba de 16 puntos es un marcador de mal pronóstico al ingreso en pacientes con sepsis, por lo cual se considera nuestra investigación una herramienta como marcador efectivo en el Hospital General de Zona No.46 del Instituto Mexicano del Seguro Social.



2. MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

La sepsis es un problema de salud grave a nivel mundial, por su parte el choque séptico es una de las patologías más comunes en el área de urgencias así como también una de las más letales, siendo uno de los principales problemas de salud en México. Desde el origen de la humanidad, en los inicios del Homo sapiens como especie hace 200 mil años, éste ha convivido con todo tipo de microorganismos, así como también ha estado expuesto a una gran cantidad de lesiones potencialmente capaces de desencadenar un proceso infeccioso.

El documento más antiguo que se tiene de la descripción de un proceso infeccioso es el papiro Edwin Smith hallado en 1862 en Luxor, Egipto que de acuerdo a la gramática y el vocabulario empleado así como pruebas de carbono 14 datan de una antigüedad aproximada de 3000 años a.c., siendo ubicado su origen entre la dinastía 12 y 18 del antiguo Egipto (1), en este papiro se describen patologías quirúrgicas y traumáticas, lo que le confiere ser conocido como primer tratado de cirugía en la historia, aquí se describen claramente casos de pacientes con lesiones con áreas necróticas y pus, asociadas a fiebre, con tratamiento empírico por parte de los médicos egipcios sin conocimiento de lo que es un proceso infeccioso o inflamatorio como se tiene en la actualidad (2), vale la pena destacar que coincide con el tiempo en el que se estima vivió Imothep, médico y arquitecto egipcio envuelto en leyenda del que sobreviven sus escritos, personaje el cual posteriormente sería tomado como modelo para la creación del dios de la medicina Hermes trimégisto



por los griegos (1), el papiro Ebers que data del año 1400 a.c. describe la sepsis como una “fuerza enfermante” la cual tenía la cualidad de pasar al cuerpo y provocar enfermedad, (3), los egipcios fueron los primeros en elaborar abordajes diagnósticos de sepsis y este conocimiento llega a ser parte de la medicina griega alrededor del siglo IV a.c., con los afamados médicos de su época Herófilo y Erasítrato, herederos del conocimiento médico egipcio, por lo que en este período histórico ya se empleaba el uso de cerveza, agua caliente y miel como medida terapéutica para las heridas de guerra infectadas, para cubrirlas posteriormente con hierbas. (4)

Históricamente las primeras menciones de la palabra sepsis datan del siglo V antes de cristo con su origen en el inequívoco vocablo griego “Sepo”(σήψις), que significa putrefacción y alude a descomposición de tejido orgánico, siendo mencionada esta palabra incluso en una de las novelas y poesías del célebre poeta griego Homero, usando este término en el canto número 24 de su afamada novela “La Iliada” en el momento donde Príamo escapa de Troya después de la muerte de su hijo Héctor, cruza la playa de Troya para llegar al campamento Griego a pedirle a Aquiles que le devuelva el cuerpo de su hijo, frase a la cual responde en el canto 414 un sirviente, “su cuerpo está a un lado del navío de Aquiles y aunque han pasado 12 días su carne no se ha podrido, ni los gusanos se lo han comido, aunque se alimentan de guerreros”. (5)



Es en esta época histórica que toma un auge la teoría de los 4 humores, la cual tiene sus orígenes en la medicina egipcia y mesopotámica, defendida en sus escritos por el filósofo pitagórico Alcmeón de Crotona en el siglo VI a.c. pero se le atribuye a Hipócrates fundador de la escuela hipocrática de medicina, su aplicación en la ciencia médica, en alguno de sus textos nombra a los 4 humores como: Flema, Sangre, Bilis amarilla y Bilis negra e indica que un desequilibrio entre estos humores es el origen de toda enfermedad. (6)(7)

Esta teoría fue aceptada y respaldada por Claudio Galeno durante el imperio Romano en sus escritos y agrega incluso una probable interacción de los fluidos con las épocas del año, agregando también sus conocimientos en anatomía humana, a él se le adjudica la frase "Pus bonum et laudabile" en la cual indica la característica del pus de ser beneficiosa en las heridas (8)

El filósofo griego Aristóteles de igual manera afirmaba que de la carne putrefacta podrían nacer nuevos seres vivos e incluso que la sepsis produce nuevos seres diminutos, especialmente en el lodo y los grandes estanques y pantanos, dando origen con esto a la panspermia o abiogénesis pero ya con una noción de la existencia de microorganismos. (9)

En el siglo XVII el pulidor de lentes Anton Van Leeuwenhoek inventa el microscopio y con esto el descubrimiento del mundo microscópico, observando un corcho y haciendo analogía de su estructura microscópica y las células de un monasterio



nombra por primera vez el término célula. (10) Tras finalizar el imperio romano y la llegada de la edad de oro del islam en el siglo XVIII, en la lejana región persa el astrónomo y médico Avicenas describe en uno de sus más de 300 escritos la relación entre la denominada sepsis y la fiebre. (6)

Durante la edad media se adjudicaba el origen de las infecciones a hechizos y maldiciones siendo hasta la mitad del siglo XVIII, es a partir del año 1500 que aumentan los escenarios bélicos, lo que dio origen a avances en el área quirúrgica, es aquí donde se describe por primera vez el estado de choque del tipo hipovolémico, aunque cabe destacar que muchos fueron choque séptico, pero en ese tiempo no se conocía dicha causa de choque, en 1861 el ginecólogo obstetra austriaco Ignaz Semmelweis demostraba que, el solo hecho de no lavarse las manos antes de atender un parto provocaba sepsis puerperal. (11)

Louis Pasteur bacteriólogo francés hacia 1870 logra aislar de forma experimental microorganismos de un paciente con sepsis, por lo que da una pauta a la probabilidad de que ciertos microorganismos estén involucrados como etiología de esta enfermedad, (12) aunque no fue el primero en promover la teoría microbiana los procesos experimentales que llevó a cabo fueron fundamentales en la aprobación de esta teoría, que Robert Koch llevaría a su máxima expresión con los postulados que llevan su nombre y es en este momento de la historia de la microbiología que se acepta de forma inequívoca que el origen de las patologías infecciosas son secundarias a microorganismos (13), Sir William Osler de igual



forma afirmó secundario a sus observaciones en pacientes con sepsis, que el choque séptico era realmente una respuesta exagerada del huésped contra el microorganismo agresor (14).

Un hecho importante y trascendental fue el descubrimiento de la penicilina y sus propiedades antibacterianas de forma fortuita por Sir Alexander Fleming en 1929, lo que después le conferiría el premio nobel en 1945 y el nombramiento como Sir en 1944 por el rey Jorge VI. (15) Con el aislamiento del Factor de Necrosis tumoral en 1975 se origina la necesidad de determinar la fisiopatología de esta patología y con esto tener criterios diagnósticos resultando de esta idea los consensos sepsis.

En 1992 se realiza el consenso número 1 de la American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, SEPSIS 1, donde se menciona la primera definición de sepsis como una respuesta inflamatoria sistémica a la sepsis y que de acuerdo a la severidad puede complicarse con hipotensión inducida por sepsis, sepsis severa, shock séptico y síndrome de disfunción de múltiples órganos, este consenso desarrolla de igual forma las características de los hallazgos clínicos, los cuales fueron una temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C presencia de una frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto, una frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ menor a 32 mmHg y un recuento de glóbulos blancos mayor a 12 000 cel/μl o menor a 4000 cel/μl, o presencia de más de 10% de formas inmaduras. (16)



El consenso SEPSIS-2 fue realizado en el año 2001 en el que el grupo de expertos del Society of Critical Care Medicine, la European Society of Intensive Care Medicine, la American College of Chest Physicians, la American Thoracic Society y la Surgical Infection Society afirmaron que las definiciones de SEPSIS- 1 deberían mantenerse, sin embargo éste agregó parámetros inflamatorios, hemodinámicos y de perfusión tisular para el diagnóstico de sepsis. (17) En el año 2002 se lleva a cabo la campaña Surviving sepsis en el que se conjuntó toda la evidencia científica disponible a nivel global para el tratamiento de la sepsis y sus complicaciones la cual se ha actualizado en las versiones 2012, 2016 y 2021 (18)

SEPSIS

Los avances científicos y nuevos descubrimientos en torno a la sepsis empujó a la necesidad de hacer una nueva revisión. Realizado a través de 4 reuniones presenciales de Enero del 2014 a Enero del 2015 y votación por correo electrónico, se llevó a cabo el tercer consenso SEPSIS-3 publicado en la revista JAMA en 2016, en el que se hizo uso de bases de datos de registros de pacientes, así como toda la información hasta el momento que se disponía de esta patología, en lo que se pudo elaborar una definición de sepsis y choque séptico, incluyendo el concepto de disfunción orgánica, estos nuevos criterios establecen olvidar el concepto de SIRS pues se consideró inútil el uso de estos criterios, en un entorno extrahospitalario en salas de urgencias, en pacientes con sospecha de sepsis se pueden identificar cuál de estos son más propensos a un mal pronóstico aplicando un sencillo score conocido como quick SOFA (qSOFA) el cual puede ser aplicada de forma sencilla



a cabecera del paciente incluso e incluye parámetros como la frecuencia respiratoria de 22 rpm o más, alteración neurológica y Tensión arterial sistólica de 100mmHg o menos (19).

DEFINICION

En el consenso SEPSIS-3 define la sepsis debe como una disfunción orgánica potencialmente mortal caracterizada por una respuesta desregulada del huésped a la infección en el cual la disfunción orgánica se presenta como un aumento de dos puntos o más en la escala de SOFA, la cual puede incluso estimar una mortalidad hospitalaria mayor al 10%, por su parte el choque séptico se define como un subconjunto de la sepsis en el que anomalías metabólicas, celulares y circulatorias particularmente profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad y se identifican clínicamente con el uso de aminas vasoactivas para mantener una PAM arriba de 65 mmHg o más y un nivel de lactato mayor a 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia la cual indica el consenso una mortalidad de 40%. (19)

EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial la incidencia y mortalidad de la sepsis es alta, en el estudio de Martín et al. Se corroboró que de un total de 750 millones de altas hospitalarias existe un aumento de la incidencia de la sepsis un 8.7% por año en el periodo 1979-2000, cada año hay 31 millones de personas que sufren sepsis, de éstos 6 millones fallecen por esta causa. En países en desarrollo la carga de estas enfermedades es



más elevada y representa una de las principales causas de muerte, sin embargo resulta casi imposible hacer una valoración de las patologías a nivel mundial relacionadas con la sepsis.

En América latina se informa de una de las tasas de mortalidad más alta en comparación con Europa, Estados Unidos y países desarrollados y con mayor número en personas menores de 50 años, lo que se relaciona más con factores de riesgo. Algo muy importante a descartar, es que la incidencia de la sepsis se ha incrementado de forma muy alarmante en los últimos años y esto es atribuible en América Latina a diferentes factores dentro de los que destacan la edad de la población y de las infecciones por bacterias multirresistentes y es responsable del 2.9% de los ingresos al año en urgencias y un 10% en las unidades de cuidados intensivos, en el caso de sepsis en América Latina representa un 30% de la mortalidad, siendo un 40% en el caso del choque séptico. El estudio BASES fue el primer estudio que se realizó en Brasil e incluyó a 1383 pacientes, de los cuales tuvieron como resultado una incidencia de 61.4, 35.6 y 30% por cada 10000 pacientes, en el cual se pudo constatar que la tasa de mortalidad aumentó de manera progresiva.

En México el estudio de Carrillo et. al es el único en su tipo que habla sobre el comportamiento de la sepsis, se realizó un estudio multicéntrico con 135 unidades de cuidados intensivos que incluían sector público y sector privado en 24 estados de la república mexicana, de esto se logró obtener una muestra de 49 957 pacientes



de los cuales 11 183 eran caso de sepsis, un 27.3% con una mortalidad de 30.4% en el cual se pudo constatar que de acuerdo al origen de la sepsis abdominal fue un 47%, pulmonar un 33%, tejidos blandos un 8% y vías urinarias un 7%, de las bacterias aisladas un 52% fueron gramnegativas y un 38% grampositivas, este estudio en sus conclusiones establece que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y esto importa ya que provoca un costo considerable al sistema de salud.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la sepsis ha tenido una serie de cambios históricos siendo esto a consecuencia de los avances en la biología molecular y tecnológica, anteriormente se consideraba que las alteraciones y cambios en el sistema hemodinámico era secundario a respuestas del sistema inmunitario el cual actuaba de forma exagerada a ciertos patógenos específicos, sin embargo trabajos posteriores y consensos a nivel mundial indican que estas alteraciones hemodinámicas son secundarios a alteraciones más profundas (19).

En un principio el agente invasor inicia con la liberación de componentes de su estructura como toxinas o ADN los cuales son conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) e inicia su replicación viral los cuales son reconocidos por los llamados Receptores de reconocimiento de patrones (RRR) en la superficie de algunas células de la inmunidad (20), algo muy importante es, que de igual manera los Receptores de reconocimiento de patrones pueden detectar



señales de alarma o de peligro los llamados comúnmente como Patrones moleculares a daños (DAMS) que no son más que componentes del citoplasma, núcleo o mitocondrias que adquieren una característica y propiedades nuevas al momento de ser liberadas (20)

Existen de igual manera otras estructuras celulares que pueden liberarse durante el proceso infeccioso que pueden en cierta manera influir en el proceso inflamatorio como respuesta del huésped. Las micropartículas de las células circulantes y vasculares también pueden ser parte de los efectos nocivos en el proceso de la inflamación por sepsis. (21) Los neutrófilos son células fagocíticas que se defienden de los patógenos los cuales tienen mecanismos de defensa una de ellas es la liberación de (NET) trampas celulares de neutrófilos, los cuales se sugiere que desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la coagulación intravascular diseminada y la trombosis intravascular. (22)

La unión de estos receptores de la superficie de las células inmunitarias a los componentes de las bacterias da como resultado por parte de los receptores tipo Toll una cascada de señalizaciones a través de la activación del factor nuclear kappa beta (NK-Kb), el cual induce a la activación de un gran conjunto de genes involucrados en la respuesta inflamatoria del huésped. (23)



EXCESO DE MEDIADORES PROINFLAMATORIOS

Es muy importante destacar que pueden ingresar al torrente sanguíneo grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias liberadas en pacientes con choque séptico y que es lo que al final contribuye en mayor cantidad a que progrese una infección in situ a una sepsis. Dentro de los mediadores inflamatorios más importantes se encuentran el (TNF α) factor de necrosis tumoral alfa y la (IL-1) interleucina 1, las cuales pueden causar signos clínicos de respuesta inflamatoria sistémica, el cual está constatado por investigaciones las cuales indican que los niveles de factor de necrosis tumoral alfa son más elevados dentro de pacientes con sepsis a pacientes sin sepsis por lo tanto de esta forma se indica la participación de dicho mediador inflamatorio. (24) en algunos experimentos realizados con animales de laboratorio se ha podido constatar que la infusión intravenosa de Factor de necrosis tumoral produce síntomas similares a los observados en el choque séptico, por lo tanto, se confirma la importancia de su participación en su fisiopatología. (25) Algo muy importante destacar es que los niveles de factor de necrosis tumoral alto en pacientes con choque séptico son el resultado de la unión a lipopolisacáridos esto comprobado con experimentos en murinos en los que se constató tal efecto (LPS). (26)

Existe en la actualidad evidencia científica que indica que la activación del sistema de complemento es muy importante en el desarrollo de la sepsis y el choque séptico, se ha demostrado incluso, que al inhibir la cascada del complemento disminuye la inflamación y disminuye la mortalidad en experimentos en ratones, un ejemplo de



estos experimentos es el que se llevó a cabo en roedores en el que al usar un antagonista del receptor C5aR disminuyó la mortalidad en estos ratones, no así en ratones en el que se realizó una sobreexpresión de este receptor ya que éste incrementó la llegada de neutrófilos. (27)

GENES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

Existe en la naturaleza variaciones genéticas las cuales son secundarios a varios cambios en los genes, uno de esos cambios, el llamado polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es la forma más común de variación o cambio genético, este cambio en general, es el cambio en la secuencia de nucleótidos, de los cuales hay cambios muchas veces en todo el genoma, sin embargo se estima que el número de polimorfismos de un solo nucleótido en todo el genoma es de más de 10 millones y varios de estos SNP se asocian a una mayor susceptibilidad a la sepsis y al aumento en la mortalidad, y realmente son genes que codifican citosinas como TNF, linfotóxina alfa, IL-10, IL-18, incluye algunos receptores de superficie celular como CD14, MD2, receptores tipo Toll 2 y 4 y otras moléculas. (28)

Se han realizado estudios en pacientes fallecidos por sepsis y en éstos se han encontrado cambios en la morfología mitocondrial que podrían indicar que existe en el momento de choque séptico una disfunción energética mitocondrial, la cual puede relacionarse con la disfunción orgánica, esto constatado con estudios con



microscopía electrónica e inmunohistoquímica, los cuales revelan que la muerte celular es diferente en disfunción cardíaca y renal inducida por sepsis. (29) En la sepsis las funciones mitocondriales se ven alterados incluso el uso de sustratos por parte de la mitocondria así como también la disminución de la autofagia de las mitocondrias lesionadas. (29)

PAPEL DE LA INMUNOSUPRESIÓN Y ENDOTELIOPATÍA

Existe evidencia que el exceso de inflamación de la sepsis puede ser seguido por una inmunosupresión, (30) un estudio realizado en 40 pacientes que murieron por choque séptico, en el que se extrajo bazo y pulmones de 40 pacientes que murieron con sepsis y choque séptico de los cuales se comparó con bazos y pulmones de pacientes controles, el tejido de estos órganos mostraron mayor expresión de receptores e inhibidores y células supresoras por lo que se constata que la inmunosupresión es parte de la fisiopatología en la sepsis. (31) de igual manera la sepsis se asocia a la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID), así como la activación de células del endotelio las cuales proporcionan la base de la disfunción orgánica en la sepsis y choque séptico, es muy importante destacar que las células del endotelio vascular pierden su función anticoagulante, esto está debidamente sustentado y estudiado, dentro de la fisiopatología de la disfunción endotelial inducidas por sepsis, se encuentra el desprendimiento del glucocálix que es una red de glicoproteínas las cuales tienen varias cualidades y funciones, ya que están compuestas de vario proteoglucanos, uno de ellos es el heparansulfato, en el



que una de sus funciones es la de evitar la coagulación intravascular, así como también, que esta lesión al glucocálix provoca una mayor adhesión de leucocitos al tejido endotelial lo que aumenta el daño celular y la cascada de coagulación. (32)

Es sabido que los procesos inflamatorios que se producen en la sepsis, así como todos los cambios moleculares a los que estos conllevan, pueden llevar a la última etapa de la sepsis que es la disfunción de órganos y sistemas, hablando a nivel hemodinámico el choque distributivo es la forma más grave de la sepsis, secundario a la liberación de mediadores de la inflamación dentro de los cuales se encuentran el óxido nítrico (NO) y prostaciclina, productos de las células endoteliales.

El óxido nítrico desempeña un papel fundamental en el la vasodilatación que se observa en el choque séptico, ya que cuando este entra en el sistema circulatorio deprime la autorregulación en todos los niveles, además que existe evidencia de que puede provocar una lesión en el sistema nervioso central específicamente en áreas que regulan el control autónomo. (33) Durante años se ha estudiado que otro factor que puede contribuir a la persistencia de la vasodilatación es una alteración de la secreción de la hormona antidiurética, esta teoría está fundamentada por un estudio que pudo constatar que los niveles de vasopresina a nivel sanguíneo eran más bajos en pacientes con choque séptico que en pacientes con choque cardiogénico, (34) así como también existe evidencia de que la vasopresina mejora la coherencia hemodinámica y permite el retiro de vasopresores de forma temprana. (34)



Cabe la pena destacar que muy aparte de la vasodilatación, la pérdida de la estabilidad hemodinámica de igual manera puede deberse a la redistribución del líquido intravascular, el cual es secundario al aumento de la permeabilidad endotelial. (34) La sepsis se caracteriza por presentar una disminución del número de capilares funcionales, lo que significa una incapacidad importante a momento de la extracción de oxígeno. (35)

A nivel renal la sepsis comúnmente se asocia a lesión renal aguda (SAKI), existe evidencia que la lesión renal aguda se debe a una disminución del flujo sanguíneo renal normal, lo que provoca una disfunción microcirculatoria, secundario a la adaptación bioenergética de las células tubulares (29), en este aspecto múltiples estudios clínicos en pacientes con sepsis indican que el uso de terapia renal precoz se asocian a una mejor tolerancia hemodinámica y mejoría en la mortalidad (36)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes que tienen el diagnóstico de choque séptico, se caracterizan por hipotensión arterial, taquicardia, fiebre y leucocitosis como alteración bioquímica, para posteriormente dar origen a las tres ventanas de choque identificadas como alteración neurológica, oliguria y disminución del llenado capilar, generalmente las características clínicas de la sepsis muchas veces son inespecíficas y pueden confundirse con otras patologías. (17) Los signos y síntomas clínicos de la sepsis



son muy inespecíficos, aun así, es posible encontrar signos que nos indiquen un origen infeccioso del aparato o sistema afectado, sin embargo existen ciertos parámetros clínicos que nos pueden dar datos de alarma, como por ejemplo una tensión arterial sistólica de $<90\text{mmHg}$ o una tensión arterial media de $<65\text{mmHg}$, una temperatura de >38.3 o >36 grados Celsius, una frecuencia cardiaca de más de 90 latidos por minuto, una frecuencia respiratoria de más de 20 respiraciones por minuto o signos clínicos de hipoperfusión en el cual entran las tres venas de choque (Neurológica, Renal y tisular) (17) Cabe la pena destacar que estos signos y síntomas pueden verse modificados por enfermedades, fármacos u otros factores que influyan en la respuesta hemodinámica. (17)

IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE LA SEPSIS

El consenso SEPSIS-3 describe claramente la puntuación de evaluación para pacientes a pie de cama como una forma de facilitar la identificación de pacientes con un riesgo alto de morir por sepsis, por lo que surge quick SOFA como una herramienta para localizar e identificar a estos pacientes, la cual realmente es una modificación de la puntuación SOFA del cual una puntuación mayor a 2 se asocia con mal pronóstico (17)

Quick SOFA al utilizar únicamente tres parámetros se puede usar entonces a pie de cama con el paciente, la cual constar únicamente de tres parámetros los cuales son fácilmente identificables y accesibles sin necesidad de ningún valor de laboratorio,



los cuales son Frecuencia respiratoria >22 respiraciones por minuto, Alteración neurológica y Tensión arterial sistólica < 100 mmHg.

Por lo que, en el año 2016 se valida Quick SOFA como una herramienta útil en el pacientes con sospecha de sepsis per fuera de la unidad de cuidados intensivos. (17). Quick SOFA fue estudiado en países como México con ingresos bajos y medianos en el cual se encontró en un ensayo aleatorizado que las puntuaciones altas de Quick SOFA se asociaban con mayor riesgo de muerte. (37)

Quick SOFA es un derivado de la escala SOFA (Acute Organ System Failure) la cual evalúa la función de cada órgano o sistema con el fin de evaluar algún daño o disfunción, la cual es una herramienta muy útil, que de igual manera es útil al permitir un mayor uso del método clínico, este incluye tanto parámetros de laboratorios como gasométricos, esta escala fue originalmente desarrollada en 1994; inicialmente como Sepsis Related Organ Failure Assessment, posteriormente se le cambia el nombre a SOFA ya que esta escala puede aplicarse a pacientes no sépticos, consta de 6 parámetros con un puntaje de 0 a 4 de acuerdo al grado de disfunción se pueden obtener 24 puntos. (17)

LABORATORIOS Y BIOMARCADORES DE SEPSIS

Las alteraciones a nivel bioquímico pueden detectarse a través de ciertos parámetros en los laboratorios, sin embargo pueden haber ciertos biomarcadores que nos indiquen la presencia de un proceso infeccioso, como por ejemplo la



leucocitosis en el cual un aumento de los niveles de leucocitos $>12\ 000$ o $< 4\ 000$ se asocian a procesos inflamatorios muy probablemente infecciosos, un recuento de leucocitos en sus formas inmaduras o elevación de neutrófilos de igual manera pueden indicar un proceso infeccioso, niveles de proteína C Reactiva en plasma de dos derivaciones estándar por arriba del valor normal, un nivel de lactato mayor a $2\ \text{mmol/L}$ es consistente con un choque séptico asociado con un mal pronóstico, una procalcitonina elevada más de dos derivaciones estándar indicarían probabilidad de infección bacteriana (17)

En la actualidad se usan diferentes biomarcadores para evaluar precozmente la sepsis, de la cual la proteína C Reactiva, el lactato y la procalcitonina siguen siendo las más usadas.

PROCALCITONINA

La procalcitonina es un polipéptido de 116 aminoácidos el cual es precursor de la calcitonina, es codificado por el gen CALC-1 el cual se encuentra en el cromosoma 1 y se sintetiza en condiciones normales en las células C de la tiroides para dar lugar posteriormente a la calcitonina, algo muy importante de indicar es que, cuando hay infecciones graves la procalcitonina es capaz de producirse en tejidos extra tiroideos, muy específicamente en el sistema mononuclear fagocítico.

La procalcitonina es un biomarcador de probabilidad de infección bacteriana el cual diferencia entre una respuesta inflamatoria sistémica de causa infecciosa a una de causa no infecciosa, el valor de corte para diagnóstico es de $0.2\ \text{ng/ml}$ teniendo una



sensibilidad de 74.4% y una especificidad de 86.7%, para infecciones de causa bacteriana, para un diagnóstico de gravedad de sepsis o choque séptico se usa un valor superior a 0.5 ng/ml mostrando una sensibilidad de 93.7% y una especificidad de 75.2% respectivamente. (38) Sin embargo, la procalcitonina de igual manera puede estar elevada en algunas otras patologías que no son procesos infecciosos. (38)

LACTATO

El lactato por su parte se considera un parámetro de evaluación de la gravedad de un paciente en áreas críticas. (39). El lactato se produce de forma natural por la reducción del piruvato por el lactato deshidrogenasa en condiciones de alta demanda energética o falta de oxígeno y en la práctica clínica se asocia con condiciones de hipoxia tisular y sus niveles en sangre dependen de su depuración o de su producción, que incluso en condiciones normales el lactato tiene un origen en musculo esquelético, piel y cerebro mientras que la depuración se efectúa principalmente en hígado y riñón. (39) Es muy importante destacar que en el paciente critico la producción de lactato esta deformada, ya que se produce en mayor proporción en los eritrocitos e incluso se agregan nuevos sitios de formación de lactato como es el caso de pulmones, leucocitos y tejido esplácnico. (39).

ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIO

Los eritrocitos tienen un diámetro aproximado de 6 a 8 micras y su volumen aproximado es de 80 – 100 femtolitros, el cual bajo ciertas circunstancias pueden



variar, estando sujetos a aumento o disminución del volumen, teniendo con esto incluso cambios estructurales, el cambio en del tamaño del eritrocito comúnmente llamado anisocitosis, se puede cuantificar con la siguiente fórmula, $RDW = (\text{coeficiente de variabilidad de los glóbulos rojos} / \text{volumen corpuscular medio}) \times 100$ y es este resultado el que comúnmente conocemos como ancho de distribución eritrocitario el cual está a expensas de cambios en el tamaño del eritrocito. (40) Por lo tanto, un ancho de distribución eritrocitario elevado siempre indica anisocitosis.

La eritropoyetina es producida por el riñón y regula normalmente la producción de los eritrocitos, por lo que de la eritropoyetina es uno de los principales estabilizadores de los niveles de Ancho de distribución eritrocitaria. Existe evidencia de que el aumento en la producción, así como disminución en los valores de eritropoyetina puede inducir un cambio en el valor de RDW (40). De igual manera, se sabe que la producción de eritropoyetina puede aumentar en condiciones de hipoxia celular, por lo que en consecuencia los factores que inducen la respiración anaerobia aumentan los niveles de RDW, los procesos inflamatorios en algunas enfermedades como la sepsis pueden alterar su producción dado que múltiples citosinas proinflamatorias inhiben la síntesis de la eritropoyetina. (41)

Felker y cols. describieron por primera vez en el 2007 con dos cohortes de pacientes que padecían insuficiencia cardiaca, como el RDW era útil como marcador de mortalidad y morbilidad incluyéndolo como un probable biomarcador de riesgo cardiovascular. (42) Diversos estudios recientes indican que el RDW elevado es un



predictor de mal pronóstico en poblaciones de pacientes independientemente de la patología. (43) Algunos estudios indican que el ancho de distribución eritrocitario se encuentra elevado y persiste de esta manera durante la primera semana de estancia hospitalaria en la UCI en pacientes con sepsis que tuvieron un desenlace fatal a diferencia de los pacientes que si sobrevivieron. (44)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis ha sido muy controversial, pues hay diversos consensos los cuales indican la forma de tratar esta patología, de igual manera el choque séptico, la complicación de la sepsis a quien se le atribuye la mayor mortalidad, existen diferentes tratamientos coadyuvantes los cuales están avalados y existe evidencia de disminución de la mortalidad. En el caso del choque séptico, algo muy importante es la terapia hídrica restrictiva ya que está comprobado que en el estado de choque, el aporte de líquidos según las guías subviving sepsis, el cual indica 30 ml por kilo conlleva a un aumento en la mortalidad, existe evidencia de igual manera de que por cada 1000 ml de solución o balance positivo aumenta un 10 % la mortalidad, esto fue en su momento apoyado por Rivers et.al en su manejo de líquidos de acuerdo a metas sin embargo Marik et. Al refiere en sus escritos y asegura en cuanto al aporte de líquidos que únicamente “solo lo necesario” es lo que se debe aplicar, para evitar lo que él llama ahogamiento en agua salada o iatrogénico, es de vital importancia destacar en cuanto al esquema de soluciones que la llamada solución “fisiológica” la llamada solución salina que no es realmente fisiológica, ya que cuenta con una osmolaridad diferente a la osmolaridad sanguínea



así como de igual manera contiene una cantidad considerable de sodio y cloro puede perpetuar la lesión renal aguda al haber un aporte de cloro en la arteriola aferente del glomérulo renal produce hipoperfusión renal y por consiguiente lesión renal aguda, cabe la pena destacar que hay una relación alta de lesión renal aguda con sepsis la denominada SAKI, el estudio AKI-EPI realizado en 2015 indica precisamente que un 50% de los pacientes con sepsis en la terapia intensiva ya tenían lesión renal aguda secundario a la sobrecarga hídrica, que ya se le había dado en urgencias, por lo que se considera cambia las soluciones cloruro de sodio por soluciones cristaloides balanceados del tipo Hartman o Ringer lactato o en su caso Plasma Lyte, algo muy importante en el manejo del choque séptico es el uso de aminas vasoactivas ya que aumentan el gasto cardiaco y son una terapia coadyuvante importante actualmente se use de primera intención norepinefrina, la cual al llegar a dosis arriba de 0.5 mcg por kilo de peso se puede usar un segundo vasopresor el cual de preferencia debe usarse vasopresina, existen estudios actuales que la terlipresina puede usarse como segundo vasopresor al no tener vasopresina.

Subriving sepsis en su campaña indica que el tratamiento de primera línea en la sepsis en general es el uso de antibióticos en la primera hora, dado que por cada hora que el paciente pase sin este manejo, aumenta la mortalidad en el caso del choque séptico, de preferencia un antibiótico de amplio espectro por ejemplo carbapenémico, es de vital importancia recordar que en el caso de pacientes con enfermedad renal en estado de choque séptico debe usarse el antibiótico a dosis plena y no ajustarla a función renal dado que con la vasodilatación disminuye a



concentración inhibitoria por lo que es necesario usar dosis plena de antibiótico, algunas terapias adyuvantes que hay causado controversia, están el uso de corticoides, existen estudios como el estudio CORTICUS el cual indica que el uso de esteroides no se asoció a mejoría en la mortalidad, sin embargo, es importante destacar que el uso de hidrocortisona tiene como función disminuir la acción del factor nuclear Kappa Beta, con el fin de inhibir la llegada de citosinas al torrente sanguíneo, está en controversia de igual manera el uso de albumina en el estudio ALBIOS, no se encontró aumento de la mortalidad a los 21 días, sin embargo, existe evidencia que la albumina tiene como función la protección del glucocálix así como también ayuda en el transporte de fármacos. (44).



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es un problema de salud pública que merece especial consideración y atención dado que muchas patologías a nivel mundial pueden complicarse con sepsis y llegar al último eslabón o choque séptico.

Tabasco es uno de los estados con más pacientes hospitalizados con diagnóstico de choque séptico con un final fatal por lo que es necesario desarrollar nuevas técnicas de detección temprana para de esta manera se pueda conocer que pacientes con choque séptico podríamos detectar de forma temprana y usar con ellos tratamiento coadyuvante con el fin de contrarrestar la mortalidad en ellos. Existen diversas investigaciones a nivel mundial y local que indican que el ancho de distribución eritrocitario es una herramienta fundamental y útil y puede utilizarse como un marcador de mortalidad, ya que en otras ocasiones ha sido utilizada como una técnica de detección temprana de mortalidad de choque séptico.

Es por ello que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la relación del Ancho de distribución eritrocitario con la mortalidad en pacientes con choque séptico en la sala de urgencias del Hospital General de Zona 46?



4. JUSTIFICACIÓN

La sepsis y el choque séptico son un problema frecuente de salud pública siendo una de las 5 principales causas de muerte en nuestro hospital. Muchas moléculas han sido objeto de estudio como marcador pronóstico en sepsis, de las cuales algunas tienen un costo elevado o en su caso son de difícil acceso. El ancho de distribución eritrocitario (RDW) es un parámetro que se encuentra en la biometría hemática que se deriva matemáticamente del volumen globular medio y su valor puede ser modificado por el volumen de los eritrocitos. La observación de un valor superior del límite superior de referencia indica la presencia de anisocitosis la cual es indicativa de una mayor cantidad de eritrocitos de volumen variable. Diversas investigaciones han descrito al RDW como un potencial biomarcador de riesgo cardiovascular e incluso como predictor de mortalidad en varias patologías. Existen pocos estudios de la relación del ancho de distribución eritrocitario con el pronóstico del paciente con sepsis, pero se ha descrito que la elevación puede estar relacionada con un mal pronóstico. Al confirmar que el ancho de distribución eritrocitario elevado es un factor de mal pronóstico en los pacientes de urgencias con choque séptico, se puede utilizar para saber que pacientes tienen peor pronóstico y secundario a esto, se podrán ajustar las medidas preventivas pertinentes, aumentando la vigilancia con este paciente o agregando tratamiento coadyuvante.



5. OBJETIVOS

a. General:

- ✓ Conocer la relación entre la medición del ancho de distribución eritrocitario y la mortalidad en pacientes con choque séptico que ingresan al servicio de Urgencias del H.G.Z. 46.

b. Específicos:

- ✓ Describir las características sociodemográficas de los pacientes con choque séptico que ingresan al servicio de urgencias.
- ✓ Determinar la mortalidad del choque séptico en el servicio de urgencias.
- ✓ Identificar los valores más frecuentes del ancho de distribución eritrocitaria en los pacientes con choque séptico.

c.- Hipótesis

- ✓ H₁: Existe una relación entre la entre el ancho de distribución eritrocitario y la mortalidad de en los pacientes con diagnóstico de choque séptico del HGZ No 46, IMSS, Villahermosa Tabasco, México
- ✓ H₀: No existe una relación entre el ancho de distribución eritrocitario y la mortalidad de en los pacientes con diagnóstico de choque séptico del HGZ No 46, IMSS, Villahermosa Tabasco, México



6. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio cuantitativo, descriptivo, retrospectivo, transversal en el periodo de Junio del 2021 a Junio de 2022.

Universo de estudio.: Hospital General de Zona Número 46 del IMSS Tabasco “Dr. Bartolomé Reynes Berezaluce”.

Población de estudio: Expedientes de los pacientes del Hospital General de Zona Número 46 del IMSS Tabasco “Dr. Bartolomé Reynes Berezaluce” que ingresaron al área de urgencias con un diagnóstico de choque séptico

Muestra: Se calculó la muestra para muestra finitas con la siguiente formula:

$$n = \frac{(z^2)(p)(q)(N)}{e^2(N-1) + z^2(p)(q)}$$

$$n = \frac{(1.96)(0.5)(0.5)(1377)}{(0.05)^2(1377+1) + 1.96(0.5)(0.5)}$$

$$n = 137$$



Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Que ingresaron al servicio de urgencias con un diagnóstico de choque séptico

Que sean mayores de 18 años

Que cumplan con expediente completo

Que cuenten con biometría hemática al ingreso

Criterios de exclusión

Que cursen con diagnóstico de insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca NYHA IV

Que sean menores de 18 años

Que no cuenten con el diagnóstico de choque séptico

Expediente incompleto



Variables

Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Sepsis	Disfunción orgánica potencialmente mortal caracterizada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.	La qSOFA: Alteraciones del estado mental, presión arterial sistólica $< 0 = 100$ mmHg o frecuencia respiratoria $> 0 = 22$ rpm más TAM menor a 65 mmHg	Numérica continua
Choque Séptico	Subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad.	Hipotensión, requerimiento sostenido de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) = mmHg y un nivel de lactato sérico mayor a	Cualitativa
Ancho de distribución eritrocitaria	Representa el coeficiente de variación. expresado en porcentaje, del tamaño de los eritrocitos	En México los valores se toman desde 11.5 a 14.5%, donde niveles por encima de este rango sugieren anomalías en las células rojas	Numérica continúa
Edad	Periodo de tiempo desde el nacimiento hasta el momento de recolección de datos del estudio.	Años de vida	Numérica continua
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Condición que de acuerdo a su fenotipo se caracteriza como femenino o masculino.	Cualitativa



MÉTODO Y ANÁLISIS DE RECOLECCIÓN

Se organizaron a todos los pacientes ingresados al área de urgencias que tuvieron diagnóstico de choque séptico en el periodo de Junio del 2021 a Junio de 2022 de los cuales, cumplieron con los criterios de inclusión en este protocolo de estudio se ingresó a la base de datos, de igual manera se evaluaron los laboratorios completos, se revisaron las variables sociodemográficas el sexo y la edad y de igual manera se obtuvo del expediente electrónico el nivel de RDW-CV (Amplitud de distribución eritrocitaria) el cual represento el coeficiente de variación, expresado en porcentaje, del tamaño de los eritrocitos. El valor de referencia varía según la población, la instrumentación y la altura sobre el nivel del mar de manera general en México los valores se tomaron desde 11.5 a 14.5%, se tomaron todos los mayores a este valor. Posteriormente se realizaron los cálculos en los scores de APACHE II y SOFA obtenidos de los expedientes para posteriormente ser ingresados a la calculadora de escalas clinimétricas MD CALC.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez alcanzados la totalidad de los pacientes requeridos de acuerdo a la muestra calculada, se analizaron los resultados. Se utilizó una prueba T bilateral con un nivel de significancia al 5%. Prueba Ji cuadrada (χ^2). En cuanto a las variables cuantitativas, se realizó T de Student. Todo fue analizado a través del programa SPSS versión 23.



CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto cumple con todas las normas éticas establecidas en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en el título segundo, capítulo 1, artículos 13, 14 y 16 que hacen referencia a que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, además de proteger la privacidad del individuo sujeto de investigación identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

La información obtenida del estudio será estrictamente confidencial y no se identificará a ninguna persona en las publicaciones o presentaciones que deriven de este estudio. El consentimiento informado que se utilizara cumple con los estándares necesarios y es el propuesto por el Instituto Mexicano del Seguro Social con clave: 2810-009-013, para la realización de investigaciones. El investigador principal tendrá la obligación de dar alguna información adicional si es necesario, a las personas participantes o aquellas que se encuentren interesados en el proyecto.

El presente trabajo de investigación no considera pertinente los aspectos relacionados con bioseguridad por no tratarse de un estudio, con riesgos tóxico, infectocontagiosos o radiológicos que debiera cumplir con los requerimientos para su realización establecidos por la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el 04 de enero de 2013.



7. RESULTADOS

La muestra consistió en 137 sujetos, 46 (33.57%) hombres y 91 (66.43%) mujeres. De estos, 51 (37.23%) sujetos sobrevivieron (18 hombres y 33 mujeres) mientras que 86 (62.77%) fallecieron (28 hombres y 58 mujeres). No hubo significancia estadística entre sexo y sobrevivencia, teniendo una p de 0.74 en chi cuadrada y de 0.85 en la prueba exacta de Fisher. Los OR fueron ligeramente mayores en hombres (OR de 1.13 con intervalo de confianza de 85% de 0.54 a 2.34) sin embargo, no hubo significancia estadística.

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar normalidad en la distribución de edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario, demostrando normalidad en todos los casos, con una $p < 0.001$.

La media de edad de todos los sujetos fue de 58.04 años (± 13.07), la media de presión arterial media fue de 53.24 (± 12.47) y la media de ancho de distribución eritrocitario fue de 15.9 (± 2.32), las medias y desviaciones estándar de las variables edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario por sexo se encuentran en la **Tabla 1**.



Tabla 1. Estadística descriptiva de la edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario por sexo.

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación
EDAD	Hombre	46	56.87	10.763
	Mujer	91	58.64	14.124
PAM	Hombre	46	56.04	16.166
	Mujer	91	51.82	9.921
ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIO	Hombre	46	15.8893	2.76852
	Mujer	91	15.9146	2.08207

Las medias y desviaciones estándar de las variables edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario por sobrevivencia se encuentran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Estadísticas descriptivas de edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario en vivos y muertos.

	VIDA O MUERTE	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EDAD	Vivo	51	63.39	12.400	1.736
	Muerto	86	54.87	12.486	1.346
PAM	Vivo	51	52.25	7.494	1.049
	Muerto	86	53.83	14.663	1.581
ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIO	Vivo	51	14.1312	1.41959	.19878
	Muerto	86	16.9587	2.10981	.22751

Respecto al punto de partida de la sepsis, se agruparon en pulmonar, urinario y abdominal (**tabla 3**), sin haber significancia estadística ($p=0.7$) en cuanto a sobrevivencia; en cuanto a hubo significancia estadística por medio de chi cuadrada en todos los casos.



Tabla 3. Tabla cruzada de puntos de partida y sobrevivencia.

		PUNTO DE PARTIDA			Total
		Pulmonar	Urinario	Abdominal	
VIDA O MUERTE	Vivo	25 (49.01%)	15 (29.41%)	11 (21.56%)	51 (37.23%)
	Muerto	31 (36.04%)	20 (23.25%)	35 (40.69%)	86 (62.77%)
Total		56 (40.87%)	35 (25.54%)	46 (33.57%)	137

En cuanto distribución, hubo significancia estadística en la edad ($p < 0.001$), presión arterial media ($p < 0.001$) y ancho de distribución eritrocitario ($p < 0.001$) entre los distintos puntos de partida para la sepsis.

Se realizó prueba T de Student asumiendo varianzas iguales para verificar diferencias en edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario entre géneros, no hubo significancia estadística en ninguno de los casos, edad ($p < 0.45$), presión arterial media (< 0.06) ni ancho de distribución eritrocitario ($p < 0.95$)

Se realizó prueba T de Student asumiendo varianzas iguales para verificar diferencias en edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario entre vivos y muertos, demostrando significancia estadística en edad y en ancho de distribución eritrocitario (**tabla 4**).



Tabla 4. Diferencias en edad, presión arterial media y ancho de distribución eritrocitario entre vivos y muertos.

		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
EDAD	Se asumen varianzas iguales	.000	8.520	2.201	4.167	12.873
PAM	Se asumen varianzas iguales	.478	-1.571	2.209	-5.939	2.797
ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIO	Se asumen varianzas iguales	.000	-2.82754	.33295	-3.48602	-2.16907



De igual forma, se realizó un análisis descriptivo e inferencial mediante prueba de ANOVA de dos vías para evaluar diferencias entre ancho de distribución eritrocitario y presión arterial media entre los diferentes grupos de edad (figura 1, tabla 5 y tabla 6).

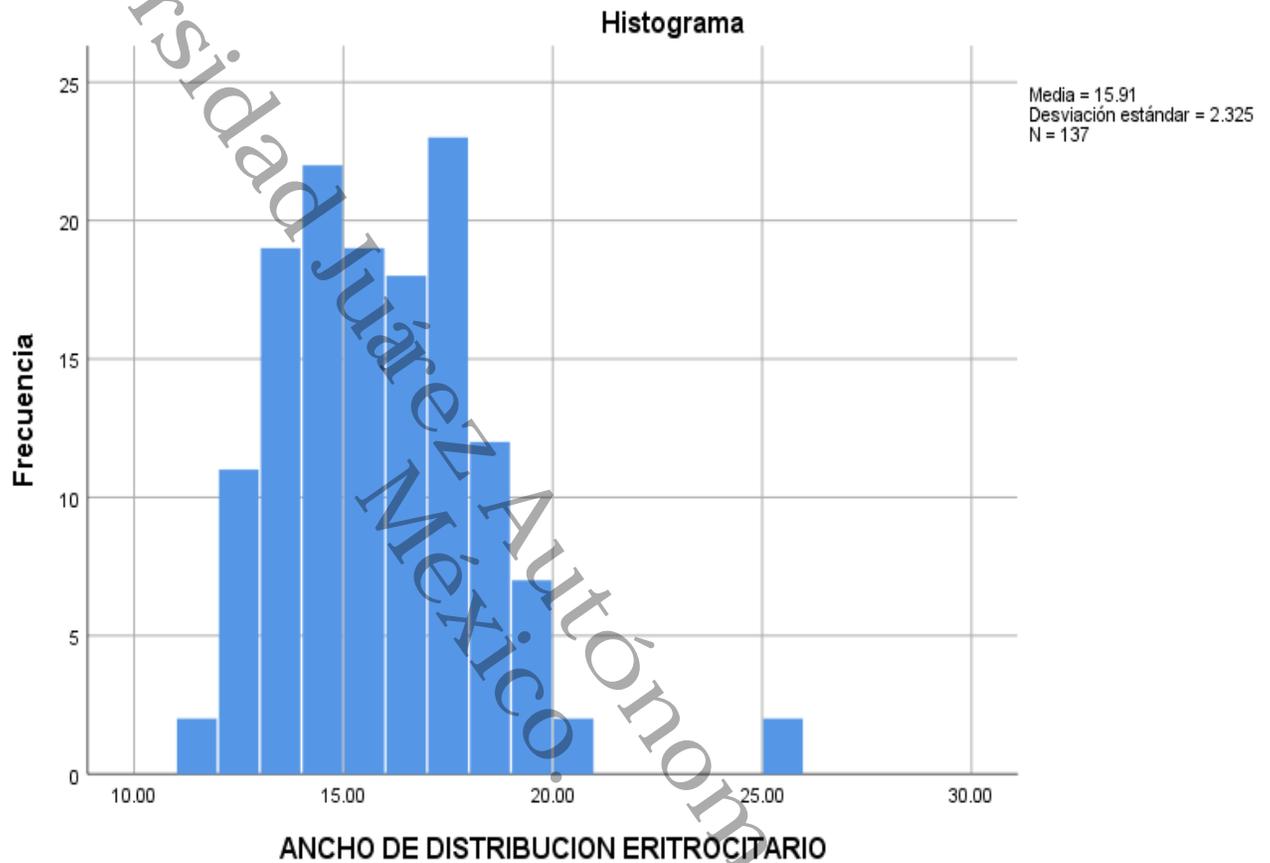


Figura 1. Histograma del ancho de distribución eritrocitario en todos los sujetos.



Tabla 5. Distribución de frecuencias y porcentajes de ancho distribución eritrocitario.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	11.68	2	1.5	1.5
	12.52	5	3.6	3.6
	12.70	3	2.2	2.2
	12.98	3	2.2	2.2
	13.20	2	1.5	1.5
	13.40	2	1.5	1.5
	13.48	3	2.2	2.2
	13.51	2	1.5	1.5
	13.56	2	1.5	1.5
	13.66	3	2.2	2.2
	13.69	3	2.2	2.2
	13.98	2	1.5	1.5
	14.10	2	1.5	1.5
	14.50	2	1.5	1.5
	14.60	7	5.1	5.1
	14.62	3	2.2	2.2
	14.66	2	1.5	1.5
	14.70	2	1.5	1.5
	14.77	2	1.5	1.5
	14.90	2	1.5	1.5
	15.00	2	1.5	1.5
	15.10	2	1.5	1.5
	15.30	4	2.9	2.9
15.49	3	2.2	2.2	
15.50	2	1.5	1.5	
15.52	2	1.5	1.5	
15.53	2	1.5	1.5	



15.64	2	1.5	1.5
16.00	2	1.5	1.5
16.20	3	2.2	2.2
16.26	2	1.5	1.5
16.30	2	1.5	1.5
16.31	3	2.2	2.2
16.50	2	1.5	1.5
16.56	2	1.5	1.5
16.80	2	1.5	1.5
17.00	4	2.9	2.9
17.17	2	1.5	1.5
17.45	2	1.5	1.5
17.50	2	1.5	1.5
17.62	5	3.6	3.6
17.68	3	2.2	2.2
17.76	2	1.5	1.5
17.84	3	2.2	2.2
18.10	2	1.5	1.5
18.20	2	1.5	1.5
18.23	3	2.2	2.2
18.60	2	1.5	1.5
18.90	3	2.2	2.2
19.20	2	1.5	1.5
19.42	3	2.2	2.2
19.45	2	1.5	1.5
20.57	2	1.5	1.5
25.05	2	1.5	1.5
Total	137	100.0	100.0

Tabla 6. ANOVA de ancho de distribución eritrocitario, edad y presión arterial media entre edades.

		Media cuadrática	F	Sig.
ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIO	Entre grupos	11.157	2.097	.127
	Dentro de grupos	5.319		
	Total			
PAM	Entre grupos	611.063	4.106	.019
	Dentro de grupos	148.813		
	Total			



8. DISCUSIÓN

La presente tesis nos ofrece como resultado principal que la edad y el ancho de distribución eritrocitaria tienen diferencias estadísticas significativas ($p < 0.001$) entre vivos y muertos con diagnóstico de choque séptico y que por tanto ambos al ser elevados pueden ser tomados en cuenta como marcadores de mortalidad para este tipo de pacientes.

De igual forma, se denota que la presión arterial media es mayor entre más edad hay y, si bien no hay significancia estadística en cuanto al ancho de distribución eritrocitaria si existe una tendencia hacia esta; de igual forma se marca el punto de partida de sepsis abdominal como con una mayor probabilidad de muerte y el pulmonar como de sobrevivencia ($p < 0.05$).

Estos hallazgos son consistentes con los de otros estudios, donde nos establecen que el ancho de distribución eritrocitaria está claramente asociado con resultados clínicos adversos, principalmente la muerte, sobre todo en condiciones de sepsis, pudiendo fungir como un factor pronóstico de la misma (45-47).

Los mismos tipos de datos pueden encontrarse en otros estudios con población similar, específicamente mexicana, principalmente el hecho de que la mayoría de los casos de defunciones fueron en aquellos con un punto de partida de sepsis abdominal, así como el porcentaje de defunciones asociadas a choque séptico (48).

Por otro lado, este estudio se contrapone a lo encontrado por otros, en donde el ancho de distribución eritrocitaria está claramente ligado a la edad, teniendo una relación proporcionalmente directa a la misma, sin embargo, esto pudiera deberse a la variable añadida de choque séptico (49-51).



Existen distintas debilidades en el presente estudio, principalmente que la muestra en cuestión es relativamente pequeña, contando con apenas 137 sujetos, de igual forma todos cuentan con el diagnóstico de choque séptico y no solamente de sepsis, por lo cual no se evaluó la diferencia de variables en el empeoramiento de los mismos pacientes.

También una debilidad marcada es la ausencia de otras variables importantes como lo son las escalas APACHE o SOFA o de igual manera el recuento leucocitario, pudiendo aportar mayor información a la tesis.

Una variable confusora presente es que no se establecieron puntos de corte para el ancho de distribución eritrocitaria ni para la edad ni para la presión arterial media, pudiendo ser relevantes para la evaluación de la muerte o sobrevivencia relacionadas a estas mismas.

Este estudio nos muestra que el ancho de distribución eritrocitario es relevante para el sector salud, principalmente para los médicos, enfermeros y residentes con mayor contacto con pacientes con diagnóstico de choque séptico. Así pues el ancho de distribución eritrocitario elevado debe tomarse en cuenta y valorarse concienzudamente para el seguimiento o prevención terciaria de los pacientes sépticos sin importar la edad o el punto de partida de la misma sepsis.

Para obtener una mayor significancia estadística sugerimos llevar a cabo estudios con una muestra de magnitud mayores, así aumentando el intervalo de confianza y/o disminuyendo el margen de error.

De igual forma, proponemos el estudio multicéntrico y en distintas cohortes para determinar si existen diferencias sociodemográficas y/o étnicas respecto al ancho de distribución eritrocitaria y la probabilidad de muerte y, por supuesto, añadir una mayor cantidad de variables tanto cualitativas como cuantitativas tales como las ya



mencionadas escalas APACHE, SOFA, el recuento leucocitario, las etiologías de las sepsis, comorbilidades, tiempo de estancia intahospitalaria y los tratamientos utilizados.

Finalmente, con los resultados presentes en este estudio podemos concluir que el ancho de distribución eritrocitario es un factor importante a tomar en cuenta para prevenir la muerte o empeoramiento de los pacientes con choque séptico, principalmente si el punto de partida del mismo es el abdomen o si el paciente en cuestión tiene una edad avanzada.

Recomendamos continuar los estudios al respecto del ancho de distribución eritrocitaria en la población mundial y sobre todo mexicana, proponiendo puntos de corte para el estudio del mismo y consecuentemente la probable identificación de un marcador significativo para la predicción de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de choque séptico.



9. CONCLUSIONES

El ancho de distribución eritrocitaria es un marcador sumamente relevante en urgencias, principalmente cuando se tienen pacientes con diagnóstico de choque séptico, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes muertos y sobrevivientes.

De igual forma la edad y la presión arterial media son importantes a la hora de tomar en cuenta la predicción de la severidad de sepsis o probabilidad de defunción de los pacientes.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



10. RECOMENDACIONES

Recomendamos continuar realizando estudios con muestras de magnitudes mayores a la analizada en la presente tesis, de igual forma sugerimos tomar en cuenta más variables tales como recuento leucocitario, escalas APACHE y SOFA, etiologías de las sepsis y los tratamientos utilizados para identificar factores predictores de muerte o sobrevivencia.

Finalmente recomendamos establecer puntos de corte en las variables cuantitativas y tratarlas como variables politémicas ordinales para evaluar la relación de estas con la defunción o vida.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 Hughes, J. The Edwin Smith Surgical Papyrus: an analysis of the first case reports of spinal cord injuries. Spinal Cord 26, 71–82 (1988). <https://doi.org/10.1038/sc.1988.15>

2 The Edwin Smith Surgical Papyrus, Volume 1: Hieroglyphic Transliteration, and Commentary

3 Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. A brief history of wound care. Plast Reconstr Surg. 2006 Jun;117(7 Suppl):6S-11S. doi: 10.1097/01.prs.0000225429.76355.dd.

4 Forrest RD. Early history of wound treatment. J R Soc Med. 1982 Mar;75(3):198-205.

5 Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". Intensive Care Med. 2006 Dec;32 (12):2077. doi: 10.1007/s00134-006-0392-2.

6 Orfanos CE. From Hippocrates to modern medicine. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Jul;21(6):852-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02273.x.

7 Hippocrates (c. 460 – c. 370 BC), On The Sacred Disease.

8 López-Becerril JO. La evolución en el manejo de heridas y su importancia en la historia de la humanidad. Cir Plast. 2021;31(3):116-123. doi:10.35366/103714.

9 Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). J Infect Dis. 1991 May;163(5):937-45. doi: 10.1093/infdis/163.5.937



10 Sánchez Lera Rita María, Oliva García Ninfa Rosa. Historia del microscopio y su repercusión en la Microbiología. Rev Hum Med. 2015 Ago.

11 De Costa CM. "The contagiousness of childbed fever": a short history of puerperal sepsis and its treatment. Med J Aust. 2002 Dec 2-16;177(11-12):668-71. doi: 10.5694/j.1326-5377.2002.tb05004.x

12 Debré P. Louis Pasteur et Claude Bernard : autour d'un conflit posthume [Louis Pasteur and Claude Bernard: about a posthumous controversy]. Biol Aujourdhui. 2017;211(2):161-164. French. doi: 10.1051/jbio/2017019

13 Ross LN, Woodward JF. Koch's postulates: An interventionist perspective. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci 2016; 59:35-46

14 Opal SM. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history. Crit Care Clin. 2009 Oct;25(4):637-63, vii. doi: 10.1016/j.ccc.2009.08.007

15 Hugh TB. Howard Florey, Alexander Fleming and the fairy tale of penicillin. Med J Aust. 2002 Jul 1;177(1):52-3; author reply 53

16 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20(6):864-74

17 Levy MM, Fink MO, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003;29(4):530-8

18 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller



MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2

19 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287

20 Cinel, Ismail; Dellinger, R Phillip Advances in pathogenesis and management of sepsis, *Current Opinion in Infectious Diseases: August 2007 - Volume 20 - Issue 4 - p 345-352* doi: 10.1097/QCO.0b013e32818be70a

21.- Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993 Feb;103(2):565-75. doi: 10.1378/chest.103.2.565. PMID: 8432155

22.- Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science.* 1985 Aug 30;229(4716):869-71. doi: 10.1126/science.3895437. PMID: 3895437.

23.- Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, Schumann RR. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest.* 1998 May 15;101(10):2065-71. doi: 10.1172/JCI2338. PMID: 9593762; PMCID: PMC508794.

24.- Furebring M, Håkansson LD, Venge P, Nilsson B, Sjölin J. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2002 Aug;6(4):363-70. doi: 10.1186/cc1524. Epub 2002 Jun 13. PMID: 12225614; PMCID: PMC125318



25.- Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007 Aug;4(8):444-54. doi: 10.1038/ncpcardio0938. PMID: 17653117.

26.- Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, Jarman S, Efimov IR, Janks DL, Srivastava A, Bhayani SB, Drewry A, Swanson PE, Hotchkiss RS. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar 1;187(5):509-17. doi: 10.1164/rccm.201211-1983OC. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23348975; PMCID: PMC3733408.

27.- Schefold JC, Hasper D, Reinke P, Monneret G, Volk HD. Consider delayed immunosuppression into the concept of sepsis. *Crit Care Med*. 2008 Nov;36(11):3118. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818bdd8f. PMID: 18941324

28.- Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, Jarman SD 2nd, Kreisel D, Krupnick AS, Srivastava A, Swanson PE, Green JM, Hotchkiss RS. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011 Dec 21;306(23):2594-605. doi: 10.1001/jama.2011.1829. PMID: 22187279; PMCID: PMC3361243.

29.- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Feb;46(1):89-95. doi: 10.1055/s-0039-1694995. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31443111.

30.- Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, Hopkinson NS, Ross E, Dorandeu A, Orlikowski D, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet*. 2003 Nov 29;362(9398):1799-805. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14899-4. PMID: 14654318.

31.- Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1122-5. doi: 10.1161/01.cir.95.5.1122. PMID: 9054839.



32.- Astiz ME, DeGent GE, Lin RY, Rackow EC. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med*. 1995 Feb;23(2):265-71. doi: 10.1097/00003246-199502000-00011. PMID: 7867351

33.- Sun Z, Ye H, Shen X, Chao H, Wu X, Yang J. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014 Apr 9;18(2):R70. doi: 10.1186/cc13827. PMID: 24716613; PMCID: PMC4056629.

34.- Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, Byiringiro JC, Chang CH, Colas LN, Day NPJ, De Silva AP, Dondorp AM, Dünser MW, Faiz MA, Grant DS, Haniffa R, Van Hao N, Kennedy JN, Levine AC, Limmathurotsakul D, Mohanty S, Nosten F, Papali A, Patterson AJ, Schieffelin JS, Shaffer JG, Thuy DB, Thwaites CL, Urayeneza O, White NJ, West TE, Angus DC; Sepsis Assessment and Identification in Low Resource Settings (SAILORS) Collaboration. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2018 Jun 5;319(21):2202-2211. doi: 10.1001/jama.2018.6229. PMID: 29800114; PMCID: PMC6134436.

35.- Carrillo Esper, Raúl, & Pérez Calatayud, Ángel. (2013). Procalcitonina como marcador de procesos infecciosos en cirugía: Conceptos actuales. *Cirujano general*, 35(1), 49-55. Recuperado en 29 de junio de 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992013000100009&lng=es&tlng=es

36.- Ángeles-Velázquez JL, Índices estáticos y dinámicos de la hiperlactatemia, *Med Int Méx*. 2016 mar;32(2):225-231

37.- Gian Luca Salvagno, Fabian Sanchis-Gomar, Alessandra Picanza & Giuseppe Lippi. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, (2015) 52:2, 86-105



38. Martin SL, Desai S, Nanavati R, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32 (12):1925–1930

39.- Felker et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 3;50(1):40-7

40.- Alcaíno, Hernan & Pozo, José & Pavez Giani, Mario & Toledo, Humberto. Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Revista médica de Chile.* 2016.144. 634-642

41.- Benjamin D. Horne, Joseph B. Muhlestein, Sterling T. Bennett et al. Association of the dispersion in red blood cell volumen with mortality. *Eur J Clin Invest* 2015; 45 (6): 541–549.

42.- Jain K, Sharma D, Patidar M, Nandedkar S, Pathak A, Purohit M. Red Cell Distribution Width as a Predictor of Mortality in Patients With Clinical Sepsis: Experience From a Single Rural Center in Central India. *Clin Pathol.* 2022 Feb 3;15:2632010X221075592. doi: 10.1177/2632010X221075592. PMID: 35141523; PMCID: PMC8819754.

43.- 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. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014 Oct-Dec;4(4):278-82. doi: 10.4103/2229-5151.147518. PMID: 25625057; PMCID: PMC4296328.

44.- Jain K, Sharma D, Patidar M, Nandedkar S, Pathak A, Purohit M. Red Cell Distribution Width as a Predictor of Mortality in Patients With Clinical Sepsis: Experience From a Single Rural Center in Central India. *Clin Pathol.* 2022 Feb 3;15:2632010X221075592. doi: 10.1177/2632010X221075592. PMID: 35141523; PMCID: PMC8819754.

45.-Moreno-Torres V, Royuela A, Muñoz-Rubio E, Gutierrez-Rojas Á, Mills-Sánchez P, Ortega A, Tejado-Bravo S, García-Sanz J, Muñoz-Serrano A, Calderón-Parra J, Fernández-Cruz A, Ramos-Martínez A. Red blood cell distribution width as prognostic factor in sepsis: A new use for a classical parameter. *J Crit Care.* 2022



Oct;71:154069. doi: 10.1016/j.jcrc.2022.154069. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35667275.

46.- Pilling LC, Atkins JL, Duff MO, Beaumont RN, Jones SE, Tyrrell J, Kuo CL, Ruth KS, Tuke MA, Yaghootkar H, Wood AR, Murray A, Weedon MN, Harries LW, Kuchel GA, Ferrucci L, Frayling TM, Melzer D. Red blood cell distribution width: Genetic evidence for aging pathways in 116,666 volunteers. PLoS One. 2017 Sep 28;12(9):e0185083. doi: 10.1371/journal.pone.0185083. PMID: 28957414; PMCID: PMC5619771.

47.- Hoffmann JJ, Nabbe KC, van den Broek NM. Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution width (RDW) and mean red cell volume (MCV). Clin Chem Lab Med. 2015 Nov;53(12):2015-9. doi: 10.1515/cclm-2015-0155. PMID: 26536583.

48.-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. Arch Intern Med. 2009 Mar 9;169(5):515-23. doi: 10.1001/archinternmed.2009.11. PMID: 19273783; PMCID: PMC2765040.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 06 de Julio del 2022

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Zona No. 46 que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **"Ancho de distribución eritrocitario elevado como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico en la sala de urgencias del Hospital general de Zona 46"**

Es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre
- b) Edad
- c) Genero
- d) Ocupación
- e) Estado civil
- f) Diagnóstico
- g) Tratamiento

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Ancho de distribución eritrocitario elevado como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico en la sala de urgencias del Hospital general de Zona 46"** cuyo propósito es producto de la realización de tesis para obtener el grado de médico familiar.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente
Nombre: Cleopatra Avalos Díaz
Categoría contractual: Medico no Familiar de base.
Investigador(a) Responsable



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“Ancho de distribución eritrocitaria elevado como marcador de mortalidad en pacientes con choque séptico en la sala de urgencias del Hospital general de Zona 46”

Año	2022												2023					
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Elaboración de protocolo	x																	
Pregunta de Investigación	x																	
Marco teórico	x																	
Introducción		x																
Objetivos e Hipótesis		x																
Planteamiento del problema			x															
Material y métodos			x															
Variables				x														
Descripción del Proyecto, análisis estadístico					x													
Descripción del proyecto, análisis estadístico					x													
Evaluación por el CLIEIS						x	x	x										
Recolección de la información								x	x	x	x							
Captura de la información									x	x	x							



Análisis de la información									X	X	X							
Redacción del escrito final										X	X	X						
Obtención del agrado										X			X	X				

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.