

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

“UTILIDAD DEL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA ORTIZ EN EL AÑO 2021 Y 2022”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA:

Ariana Tanairy Delgado Sánchez

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN:

Dra. Patricia Anaguano

Quito, 2023

DEDICATORIA

A mi mami por ser mi inspiración y por transmitirme la fortaleza que me ayudó a levantarme cuando todo parecía imposible. Estoy segura de que algún día voy a poder recompensar todo su esfuerzo y dedicación.

A mi hermana Cinthy por ser mi ejemplo de dedicación y esfuerzo. Por enseñarme que los sueños se cumplen cuando se los desea con el corazón.

A mi hermanita Nikole que me hace sonreír siempre que lo necesito. Tu sinceridad, espontaneidad y alegría me llenan la vida.

A mi abuelita Carmen, porque sus consejos y apoyo incondicional fueron fundamentales para que el día de hoy me encuentre aquí. Gracias por confiar en mí.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco, en primer lugar, a Dios por ser mi guía, por no dejarme sola y por ayudarme en cada pasito de este largo trayecto.

A mi mami, por ser una mujer luchadora, perseverante y por dedicar su vida a ayudarnos a cumplir nuestros sueños. Mami esta meta es de las dos.

A mi hermana mayor Cinthy, por escucharme, ayudarme y aconsejarme de cerquita en todo este proceso, esto no hubiese sido posible sin ti ñaña. A mi hermanita Nikole, por las miles de risas en medio de las noches de desvelo y por enseñarme a ser fuerte.

A toda mi familia, Fran, Xavi, abuelita, Alejita, Pacita, Matius, tío Marco, Raulito; por estar pendientes de mí a lo largo de toda la carrera. Gracias por las palabras de aliento que me motivaron a dar lo mejor de mí.

A la Dra. Patricia Anaguano, por aceptar ser mi tutora de tesis. Por su amabilidad y disponibilidad desde el primer día. Gracias por compartirme sus conocimientos con amor y paciencia.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por abrirme sus puertas durante tantos años y por formarme para ser una profesional que se preocupa verdaderamente por los demás.

Al Hospital Pediátrico Baca Ortiz, por permitirme realizar este trabajo dentro de su institución. A todas las personas que laboran aquí y que me colaboraron para que esta investigación se pudiera culminar.

A todas aquellas personas que se dieron el tiempo de preocuparse por mí en la realización de este proyecto, a cada uno de ustedes los llevo en mi corazón.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN 1

ABSTRACT 2

CAPÍTULO I 3

INTRODUCCIÓN **3**

CAPITULO II 5

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA **5**

SEPSIS **5**

a. Definición 5

b. Epidemiología 6

c. Etiología 8

d. Fisiopatología 9

e. Diagnóstico 13

f. Pronóstico 18

ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO **19**

a. Definición 19

b. Determinantes del ADE 21

c. Utilidad del ADE como marcador pronóstico en pediatría 23

d. Utilidad del ADE como marcador pronóstico de sepsis pediátrica 25

CAPÍTULO III **28**

Problema de investigación **28**

a) Planteamiento del problema 28

b) Pregunta de investigación 29

Hipótesis **29**

a) Hipótesis alternativa 29

b) Hipótesis nula 30

Objetivos 30

a) Objetivo General 30

b) Objetivos Específicos 30

CAPÍTULO IV 31

Metodología 31

a) Diseño de la investigación 31

b) Población de estudio 31

c) Establecimientos implicados 31

d) Criterios de inclusión 31

e) Criterios de exclusión 32

f) Operacionalización de variables 32

g) Recolección de la información 33

h) Paquete estadístico para el análisis de datos 34

i) Aspectos bioéticos 35

CAPÍTULO V 37

Resultados del estudio 37

Análisis descriptivo 37

Análisis univariado 38

a. Descripción de la población según el sexo 38

b. Descripción de la población según edades pediátricas 39

c. Descripción de la población según la presencia de comorbilidad 40

d. Descripción de la población según la etiología de la sepsis 41

e. Descripción de la población según la condición de egreso 41

Análisis bivariado 42

a. Descripción de la población en función de la condición de egreso 42

b. Correlación del ADE y mortalidad 43
c. Correlación del ADE e ingreso a UCI 44
d. Correlación del ADE y necesidad de vasoactivos 45
e. Correlación del ADE y uso ventilación mecánica 46
f. *Curva* ROC y área bajo la curva 48
CAPÍTULO VI 50
Discusión 50
Limitaciones 54
Conclusiones 55
Recomendaciones 56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 57
ANEXOS 62

Índice de Tablas

Tabla 1. Signos vitales y variables de laboratorio específicos de la edad 14
Tabla 2. Anormalidades en los signos vitales para el diagnóstico de shock séptico 16
Tabla 3. Tabla de operacionalización de variables 31
Tabla 4. Descripción de la población en función de la condición de egreso 43
Tabla 5. Correlación del ADE al ingreso al HPBO y mortalidad 44
Tabla 6. Correlación del ADE a las 72 horas de estancia en el HPBO y mortalidad 44
Tabla 7. Correlación del ADE al ingreso al HPBO e ingreso a UCI 45
Tabla 8. Correlación del ADE al ingreso al HPBO e ingreso a UCI 45
Tabla 9. Correlación del ADE al ingreso al HPBO y necesidad de vasoactivos 46
Tabla 10. Correlación del ADE a las 72 horas de estancia en el HPBO y necesidad de vasoactivos 46

Tabla 11. Correlación del ADE al ingreso al HPBO y uso de ventilación mecánica 47

Tabla 12. Correlación del ADE a las 72 horas de estancia en el HPBO y uso de ventilación mecánica 48

Tabla 13. Datos de la curva ROC del valor de ADE al ingreso y a las 72 horas para predecir mortalidad en los pacientes con diagnóstico de sepsis en el HPBO 49

Índice de figuras

Figura 1. Curva de distribución normal del volumen de glóbulos rojos de un analizador de hematología y variación relativa en el ancho de distribución de glóbulos rojos (ADE) 19

Figura 2. Tabla de contingencia para evaluar asociación 34

Figura 3. Población incluida en el estudio 37

Figura 4. Distribución de la población según el sexo 38

Figura 5. Distribución de la población según edades pediátricas 39

Figura 6. Distribución de la población según la presencia de comorbilidad 40

Figura 7. Distribución de la población según la etiología de la sepsis 41

Figura 8. Distribución de la población según la condición de egreso 42

Figura 9. Curva ROC del valor de ADE al ingreso y a las 72 horas para predecir mortalidad en los pacientes con diagnóstico de sepsis en el HPBO 49

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ADE	Ancho de distribución eritrocitario
HPBO	Hospital Pediátrico Baca Ortiz
IC	Intervalo de Confianza
IFN	Interferón
IL	Interleucina
IPSCC	Conferencia Internacional de Consenso sobre Sepsis Pediátrica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCR	Proteína C reactiva
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones
ROC	Receiver Operating Characteristic - Característica Operativa del Receptor
SIRS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
TLR	Receptores tipo Toll
TNF	Factor de necrosis tumoral
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
VCM	Volumen Corpuscular Medio

RESUMEN

Introducción: La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en la edad pediátrica. El ancho de distribución eritrocitario (ADE) ha sido estudiado como un marcador pronóstico en patologías críticas como la sepsis. La presente investigación evaluó la utilidad del ADE como marcador pronóstico en pacientes con diagnóstico de sepsis en el HPBO en el año 2021 y 2022. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo en 149 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se correlacionar los valores de ADE medidos al ingreso y a las 72 horas con la mortalidad, ingreso a UCI, necesidad de vasoactivos y necesidad de ventilación mecánica. **Resultados:** El 24% de la población falleció. Un ADE ≥ 15% medido a las 72 horas se asoció con mayor mortalidad (OR= 3.32, IC 95% 1.39 – 7.93, p= 0.005) el área bajo la curva fue de 0.65, p= 0.009. El ADE a las 72 horas también tuvo una asociación estadísticamente significativa con el ingreso a UCI, necesidad de vasoactivos y necesidad de ventilación mecánica (OR 2.73, 3.32, 1.01 respectivamente). Los valores de ADE al ingreso no se correlacionaron significativamente con los desenlaces estudiados. **Conclusiones:** El valor de ADE medido a las 72 horas funcionó como un buen marcador pronóstico en pacientes pediátricos con sepsis.

Palabras claves: Ancho de distribución eritrocitario, sepsis, pacientes pediátricos, marcador pronóstico

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is one of the main causes of mortality in the pediatric age. The red cell distribution width (RDW) has been studied as a prognostic marker in critical pathologies such as sepsis. The present investigation evaluated the usefulness of the RDW as a prognostic marker in patients diagnosed with sepsis in the HPBO in the years 2021 and 2022. **Methodology:** A retrospective cross-sectional descriptive study was carried out in 149 patients who met the inclusion criteria. The RDW values measured at admission and at 72 hours were correlated with mortality, ICU admission, need for vasoactive drugs, and need for mechanical ventilation. **Results:** 24% of the population died. An ADE ≥ 15% measured at 72 hours was associated with higher mortality (OR= 3.32, 95% CI 1.39 – 7.93, p= 0.005) the area under the curve was 0.65, p= 0.009. The RDW at 72 hours also had a statistically significant association with ICU admission, need for vasoactive drugs, and need for mechanical ventilation (OR 2.73, 3.32, 1.01, respectively). The RDW values at admission did not significantly correlate with the outcomes studied. **Conclusions:** The RDW value measured at 72 hours is a good prognostic marker in pediatric patients with sepsis.

Keywords: Red cell distribution width, sepsis, pediatric patients, prognostic marker

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La Conferencia Internacional de Consenso de Definición de Sepsis Pediátrica en el año 2005 definió a la sepsis como una infección en presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la sepsis grave como sepsis en presencia de disfunción orgánica y el shock séptico como sepsis en presencia de disfunción cardiovascular (Cruz et al., 2020).

La epidemiología de la sepsis pediátrica varía de un estudio a otro, probablemente debido a sus diferentes épocas, poblaciones y criterios de diagnóstico. En 2013, se llevó a cabo un estudio transversal colaborativo global en 128 sitios en 26 países, incluidos países desarrollados y en desarrollo (estudio SPROUT). Este estudio demostró que la prevalencia de sepsis grave fue del 8,2 % entre los niños en la UCI (<18 años) con una mortalidad hospitalaria asociada del 25 %. Este estudio también mostró que los sitios de infección más comunes son las vías respiratorias (40 %) y el torrente sanguíneo (19 %) (Kawasaki, 2017).

En Ecuador, los datos en cuanto a sepsis en edad pediátrica son limitados. Según el INEC en el año 2019, la sepsis neonatal se ubicó como tercera causa de morbilidad infantil con 7164 egresos reportados a nivel nacional. En esta misma fuente se menciona además a la sepsis como quinta causa de morbilidad en los niños del grupo de edad de 0 a 11 años (Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC, 2020).

Dada su alta prevalencia y siendo una de las principales causas de morbilidad es esencial la utilización de biomarcadores que permitan identificar el pronóstico que tendrá un niño al ser diagnosticado con sepsis sea cual sea el foco de infección. Algunos de los marcadores utilizados en la práctica clínica son el índice de mortalidad pediátrica (PIM2), ferritina, lactato, proteína C

reactiva (PCR), ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y leucocitos. En un estudio que evaluó el desempeño pronóstico de estos marcadores encontró que los valores de corte para PIM2 (> 14 %), ferritina (> 135 ng/ml), lactato (> 1,7 mmol/l) y PCR (> 6,7 mg/ml) se asociaron con mortalidad (Tonial et al., 2021a).

El ancho de distribución eritrocitario (ADE) mide la variabilidad en el tamaño de los glóbulos rojos; es una medida simple, de bajo costo y ampliamente disponible que se informa de forma rutinaria como parte de un conteo sanguíneo completo (Ramby et al., 2015). Recientemente se ha establecido que el ADE puede actuar como un factor pronóstico en algunas enfermedades potencialmente mortales como la sepsis. En la sepsis, el estrés oxidativo alto libera especies reactivas de oxígeno que disminuyen la supervivencia de los glóbulos rojos y conducen a la liberación prematura de glóbulos rojos grandes en la circulación periférica, por lo que hay un aumento en el ADE (Hodeib et al., 2022) . La importancia de establecer al ADE como marcador de mortalidad radica en la facilidad a su acceso a través de un examen de laboratorio tan común como es la biometría hemática.

CAPITULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

SEPSIS

a. Definición

La Conferencia Internacional de Consenso sobre Sepsis Pediátrica (IPSCC) en el año 2005 definió la sepsis como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) más infección documentada o sospechada. El SIRS en niños debe cumplir con 2 o más de los siguientes criterios (uno de los cuales debe ser temperatura anormal o recuento de leucocitos) (Goldstein et al., 2005):

- Temperatura central > 38,5 °C o < 36 °C
- Taquicardia como elevación de la frecuencia cardíaca media por encima de 2 desviaciones estándar para su edad sin presencia de estímulos externos, dolorosos o medicamentos. O aumento de la frecuencia cardíaca sostenida sin explicación por 0.5 a 4 horas. En pacientes menores de un año, bradicardia definida como frecuencia cardíaca media menor al percentil 10 para su edad, sin presencia de estímulo, fármacos bloqueadores o enfermedades cardíacas congénitas; o disminución de la frecuencia sin explicación durante un período de tiempo de 0.5 horas.
- Taquipnea como elevación de la frecuencia respiratoria de 2 desviaciones estándar encima de lo normal para la edad o uso de ventilación mecánica para un proceso agudo, que no se encuentra relacionado con anestesia general o trastornos neuromusculares. Recuento anormal de glóbulos blancos o >10 % de bandas.
- Recuento de leucocitos reducido o elevado para la edad (no secundario a leucopenia inducida por quimioterapia) o menos del 10% de neutrófilos inmaduros.

Este consenso define, además, a la sepsis grave como sepsis en presencia de disfunción orgánica y al shock séptico como sepsis en presencia de disfunción cardiovascular. Las definiciones presentadas se han mantenido desde el año 2005 por lo que serán las que se tomarán en cuenta en la presente revisión.

b. Epidemiología

Según de Souza et al., (2016) la sepsis consume gran parte de los recursos de las UCIP pues se considera un problema de salud pública. Más del 50% de las muertes de niños menores de 5 años se deben a enfermedades infecciosas graves, como neumonía, diarrea y paludismo, todas las cuales pueden provocar sepsis. La sepsis, por lo tanto, puede considerarse una de las principales causas de muerte en los niños de todo el mundo.

A nivel mundial, Cruz et al., (2020) describe que la sepsis contribuye al 19 % de todas las muertes, con la incidencia más alta en niños menores de 5 años. En los Estados Unidos, la sepsis pediátrica resultó en el 0,7 % de todos los ingresos hospitalarios, con una incidencia del 2,8 %. En las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) se ha encontrado una incidencia de sepsis pediátrica en hasta el 8 % de todas las admisiones, lo que contribuye a 1 de cada 4 muertes en las UCIP.

El estudio SPROUT (Sepsis PREvalence, OUTcomes, and Therapies Study) que fue publicado en el año 2015 incluyó 6.925 niños en 26 países ingresados en 128 UCIP, en los cuales se investigó la prevalencia y mortalidad por sepsis grave. Se informó que la prevalencia global de sepsis grave fue del 8.2 % que varió entre regiones, siendo del 6.2 % en Europa, 6.8% en Australia, 7,7 % en

América del Norte, 15.3 % en Asia, 16.3 % en América del Sur y 23,1 % en África. La tasa de mortalidad hospitalaria por sepsis grave fue del 25%. La mortalidad temprana (<24 horas) y la mortalidad acumulada al segundo, séptimo y decimocuarto día de ingreso en la UCIP fue de 0.7, 5.0, 1.6 y 40.3%, respectivamente. La mortalidad en la UCIP varió según las regiones geográficas: 21 % en América del Norte, 29 % en Europa, 32 % en Australia/, 40 % en Asia, 11 % en América del Sur y 40 % en África (p = 0,004) (Weiss et al., 2015).

En un estudio multicéntrico realizado en varias UCIP en cinco países de América del Sur: Brasil, Argentina, Ecuador, Chile y Paraguay con 1090 pacientes se evidenció que la prevalencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico fue del 42,6%, 25,9% y 19,8%, respectivamente. La prevalencia de sepsis fue mayor en lactantes (50,4%) y menor en adolescentes (1,9%). La mortalidad relacionada con la sepsis fue del 14,2 % y fue mayor con el aumento de la gravedad de la enfermedad: 4,4 % para sepsis, 12,3 % para sepsis grave y 23,1 % para shock séptico. El 25% de las muertes ocurrieron dentro de las primeras 24 horas de ingreso en la UCIP (de Souza et al., 2016).

Los datos en Ecuador son más limitados. Según el INEC en el año 2019, la sepsis neonatal se ubicó como tercera causa de morbilidad infantil con 7164 egresos reportados a nivel nacional. En esta misma fuente se menciona además a la sepsis como quinta causa de morbilidad en los niños del grupo de edad de 0 a 11 años (Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), 2020).

c. Etiología

La etiología de la sepsis o shock séptico en la edad pediátrica varía según la edad, el estado inmunitario y la ubicación geográfica. La sepsis puede ser consecuencia de infecciones por bacterias, virus, hongos o parásitos (Pedro et al., 2015).

Esta etiología se ha modificado en los últimos años debido a dos factores: las estrategias de vacunación frente a N. Meningitidis, H. Influenzae tipo B y S. Pneumoniae, que en décadas anteriores eran los agentes causales más comunes. Y debido a la presencia de enfermedades crónicas preexistentes que conducen a hospitalizaciones a repetición, inmunosupresión y uso de dispositivos médicos invasivos (Sánchez et al., 2020).

En un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos reveló que los patógenos más comunes que afectaron a niños previamente sanos fueron Staphylococcus aureus en un 9,4 %, estreptococos en un 7,9 % y Escherichia coli en un 7,1 %. En los niños con comorbilidades previas los agentes más comunes fueron S. aureus (11%), Candida (9,8%) y Pseudomonas (8,1%). Entre las comorbilidades más comunes en paciente sépticos se observaron presencia de catéter venoso central, cardiopatías congénitas, patologías neurológicas, diagnóstico oncológico, desórdenes metabólicos y dependencia de ventilador. Es importante destacar que aproximadamente un tercio de los niños con sepsis no tienen un patógeno identificable (Cruz et al., 2020).

En pacientes con estancia en UCI es importante tener en cuenta las infecciones hospitalarias provocadas por organismos multidrogoresistentes como S. Aureus resistente a la meticilina (MRSA), Pseudomonas e infecciones fúngicas. En cuanto a los agentes virales, la influenza, parainfluenza, adenovirus, citomegalovirus y herpes son los que más comúnmente se complican

con sepsis. Las infecciones fúngicas causadas más frecuentemente por especies de Cándida, Cándida albicans y especies de Aspergillus ocurren en pacientes con inmunodeficiencia o manipulaciones invasivas (Bulatova et al., 2020).

La etiología de la sepsis está asociada principalmente con infecciones como meningitis, neumonía, osteomielitis, gastroenteritis e infecciones del tracto urinario. Entre otras causas se encuentran los traumatismos mayores, inserción de catéteres o infecciones nosocomiales. A pesar de que cualquier paciente pediátrico puede desarrollar sepsis a partir de una infección leve, es más común en pacientes de bajo peso al nacer, sistemas inmunitarios debilitados, defectos congénitos, presencia de catéteres o presencia de comorbilidades prexistentes (Bulatova, et al., 2020). En el estudio realizado por Cruz et al., (2020) se evidenció que el sitio más común de infección que desencadenó sepsis fue respiratorio seguido de abdominal, sistema nervioso central, genitourinario y por último piel.

d. Fisiopatología

Contrariamente a lo que sucede en las infecciones localizadas cuando la respuesta del huésped se lleva a cabo de manera controlada, en la sepsis ocurre una alteración del equilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios. La desregulación de estos procesos conduce a una liberación mayor de citocinas en todo el sistema, lo que termina en la activación de la cascada de coagulación y vías del complemento.

El proceso fisiopatológico comienza cuando las PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) que son moléculas expresadas en los microorganismos patógenos como endotoxinas, exotoxinas

o secuencias de ADN son reconocidas por los PRRs (patterns-recognition receptors) como los receptores tipo toll (TLR) que se encuentran en la membrana de los monocitos, macrófagos, polimorfonucleares, natural killer. Esta interacción entre PAMPs y PRRs conducirá a la actvación de la inmunidad innata que comienza con una cascada de señalización, lo que da como resultado la traslocación del factor nuclear kappa potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (NF-κB) en el núcleo de las células. Esto conduce la expresión de "genes de activación", incluidas varias interleucinas proinflamatorias (IL) como IL-1, IL-12, IL-18, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interferón. (IFN) (Jarczak et al., 2021).

El TNF- α y la IL-1 son las principales citocinas proinflamatorias liberadas en el proceso de sepsis, sus concentraciones máximas se obtienen de forma temprana provocando efectos como alza térmica, aumento del recuento leucocitario, síntesis de diferentes sustancias proinflamatorias, degranulación de neutróflos, aumento de la permeabilidad endotelial, aumento de la gluconeogénesis y aumento de la lipólisis (Neviere, 2022). El TNF- α se encuentra en el centro de la respuesta inflamatoria sistémica debido a su síntesis temprana y a sus efectos funcionales directos en el shock séptico. Se ha evidenciado su implicación en la sepsis, por medio del aumento de la apoptosis. Estudios demuestran que los niveles de TNF- α son más altos en los pacientes sépticos que presentan shock comparados con los pacientes sépticos que no presentan shock (Georgescu et al., 2020). Además, el TNF- α desencadena acidosis metabólica, hipotensión arterial, activación de la fibrinólisis y activación de la coagulación; procesos implicados en el shock séptico.

Los productos de activación del complemento como las anafilatoxinas C3a, C4a y C5a se elevan en las primeras etapas de la sepsis, especialmente C5. En una respuesta inmunitaria normal, la unión del C5a a su receptor C5aR desencadenaría la migración de neutrófilos hacia el tejido inflamado con la finalidad de eliminar el patógeno. Una activación excesiva de C5a en la sepsis satura los receptores de los polimorfonucleares y detiene sus funciones las cuales incluyen generación de especies reactivas de oxígeno, liberación de enzimas y fagocitosis lo que termina provocando agravamiento de la inflamación sistémica. Además, en la sepsis, los linfocitos T aumentan la expresión de receptores C5aR, quienes al unirse a su ligando sufren apoptosis. Por otro lado, la unión de PAMP y DAMP da lugar a la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y de especies reactivas de oxígeno; estos cambios inducen hacia una actividad protrombótica y, a su vez, inhiben la fibrinólisis. Lo que resulta en la formación de trombos a nivel microvascular y el consumo de factores de coagulación (Jarczak et al., 2021).

La liberación de TNF desencadena una cascada de coagulación extrínseca para producir trombina activada que desencadena la formación de microtrombos que conducen a una coagulación intravascular diseminada y amplificación de las vías proinflamatorias.

En la sepsis, la estimulación proinflamatoria provoca que las células endoteliales pierdan su característica anticoagulante expresando factor tisular en mayor cantidad y disminuyendo la expresión de trombomodulina; así como también ocurre una mayor adhesión de leucocitos al endotelio lo que exacerba la exposición de factor tisular y termina en la activación y amplificación de la cascada de coagulación en su vía extrínseca. Además del estado protrombótico, en la sepsis existe una inhibición fibrinolítica resultado del aumento de inhibidor del activador del

plasminógeno y disminución de los inhibidores de la trombina y plasminógeno; esto conlleva a una inhibición fibrinolítica (Chiscano-Camón et al., 2022). Los dos procesos, el bloqueo de la actividad fibrinolítica y el estado protrombótico son los mecanismos esenciales dentro de la coagulación intravascular diseminada (CID).

La sepsis con frecuencia puede progresar a disfunción orgánica resultado del desequilibrio de factores anti y proinflamatorios. A continuación, se describen cómo se produce esta disfunción en distintos órganos:

- A nivel cardiovascular, los cambios se deben a mediadores vasodilatadores producidos por las células endoteliales que incluyen prostaciclina y óxido nítrico. Estas sustancias provocan una vasodilatación difusa que termina desencadenando hipotensión. La hipotensión se debe también al aumento de la permeabilidad a nivel del endotelio lo que conduce a la redistribución del líquido intravascular (Neviere, 2022). A nivel del corazón, el TNF-a e IL-1 se han identificado como sustancias depresoras miocárdicas provocando que los ventrículos se dilaten y la fracción de eyección descienda resultando en la hipoperfusión a tejidos periféricos. Esto sumado a la hipoxia provoca un exceso en la producción de ácido láctico que se considera otra sustancia que deprime el miocardio (Öncel, 2017).

- A nivel pulmonar, la lesión del endotelio de los vasos sanguíneos interrumpe el flujo sanguíneo capilar aumentando la permeabilidad microvascular, además existe acumulación de neutrófilos en los capilares alveolares, lo que produce edema pulmonar intersticial y

alveolar que crea un desorden entre la ventilación y la perfusión terminado en hipoxemia que se manifiesta como un síndrome de dificultad respiratoria (Neviere, 2022).

- A nivel renal, la hipotensión conduce a la liberación de un vasopresor llamado endotelina y a la activación del sistema renina angiotensina aldosterona desencadenan en la retención de sodio y con ello de agua. Además, la adhesión de neutrófilos y los microtrombos reducen todavía más la tasa de filtración glomerular (Öncel, 2017).

- A nivel del sistema nervioso, la alteración de la barrera hematoencefálica, la formación de coágulos que ocasiona hemorragia cerebral, la hipoxia, el exceso de citoquinas y la meningitis conducen a una encefalopatía y polineuropatía. Lo cual se manifiesta con delirio, confusión, alteración de reflejos osteotendinosos y parálisis flácida (Öncel, 2017).

e. Diagnóstico

El diagnóstico de un paciente con sepsis durante la edad pediátrica es fundamental. Las herramientas diagnósticas se pueden dividir en dos grupos: diagnóstico clínico y métodos instrumentales de laboratorio. A pesar de la gran cantidad de distintos marcadores de inflamación sistémica utilizados dentro del laboratorio, actualmente la clínica es prioridad (Bulatova et al., 2020).

Es esencial realizar una historia clínica completa. En cuanto a los antecedentes, se deberá indagar referencias de inmunodeficiencia primaria o cáncer, historial de vacunación, infecciones y/o

cirugías previas, comorbilidades, quimioterapia, medicamentos, uso crónico de esteroides, exposición a entornos de fácil contagio como guarderías, trasplantes (Dietrich, 2022).

Las manifestaciones clínicas están basadas en la sospecha de infección y hallazgos anormales en el examen físico, estas pueden variar dependiendo de la edad del paciente y el tiempo de evolución. Los signos y síntomas que denotan a un paciente séptico se describen a continuación:

En cuanto al estado general se encontrará a un niño con apariencia tóxica, al principio se mostrará irritable y luego hipotónico u obnubilado. Los signos de deshidratación como mucosas orales secas, ojos hundidos, llenado capilar lento, fontanela deprimida también son frecuentes (Sánchez et al., 2020).

La fiebre es frecuente excepto en neonatos o lactantes donde es común la hipotermia. En la piel se deberá comprobar si esta se encuentra pálida o fría especialmente en regiones distales como resultado de vasoconstricción periférica e indagar presencia de celulitis o abscesos cutáneos. (Dietrich, 2022).

En el aparato respiratorio, generalmente se observará taquipnea, además se deberá auscultar los campos pulmonares en busca de un foco infeccioso a este nivel. A nivel cardiovascular la presencia de taquicardia y verificar la presión arterial es importante, debido a los mecanismos compensatorios en las primeras fases de shock la presión puede encontrarse en valores normales y la hipotensión se evidenciará en fases avanzadas. (Dietrich, 2022) (Sánchez et al., 2020).

A nivel del sistema nervioso, la presencia de convulsiones o signos meníngeos. En abdomen distensión abdominal, hepatomegalia o esplenomegalia. Además, se deberá prestar atención a manifestaciones propias de ciertos patógenos: la Neisseria meningitidis puede causar petequias o equímosis y la Pseudomona causa eritema gangrenoso (Dietrich, 2022) (Sánchez et al., 2020).

Según la Conferencia Internacional de Consenso de Definición de Sepsis Pediátrica (IPSCC) en el año 2005 la sepsis se diagnostica una vez que el paciente cumpla los criterios establecidos por la Conferencia Internacional de Consenso de Definición de Sepsis Pediátrica (IPSCC) en el año 2005. Uno de los aspectos que puede dificultar el reconocimiento de este es la variación en cuanto a los signos vitales que se relaciona con la edad; es por esta razón que la IPSCC ha adaptado sus criterios de acuerdo con cinco grupos de edad como se explica a continuación:

Tabla 1. *Signos vitales y variables de laboratorio específicos de la edad**

	Frecuencia cardiaca Latidos/min				
Grupo de edad	**Taquicardia**	**Bradicardia**	**Frecuencia respiratoria Respiraciones/min**	**Conteo de leucocitos Leucocitos x 10/mm**	**Presión sistólica mmHg**
0 días a 1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
1 semana a 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o <5	<75
1 mes a 1 año	>180	<90	>34	>17.5 o <5	<100
2 – 5 años	>140	NA	>22	>15.5 o <6	<94
6 – 12 años	>130	NA	>18	>13.5 o <4.5	<105
13 - < 18 años	>110	NA	>14	>11 o <4.5	<117

NA: No aplica

* Los valores más bajos de frecuencia cardíaca, recuento de leucocitos y presión arterial sistólica son para el percentil 5 y los valores más altos de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o recuento de leucocitos para el percentil 95

Nota. Fuente: Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatric Critical Care Medicine*, *6*(1), 2–8.

La presencia de shock séptico en la edad pediátrica se diagnostica cuando el paciente cumple los criterios de sepsis más disfunción cardiovascular. Los síntomas clínicos del shock séptico en niños son diferentes a los de los adultos debido a las particularidades del sistema circulatorio. En los primeros años de vida, la hipotensión aparece solamente en las últimas etapas del shock. Los criterios para determinar shock séptico definidos por la IPSCC son:

A pesar de la administración de un bolo de líquido intravenosos isotónico de 40 ml/kg en 1 hora:

- Hipotensión arterial definida como disminución de la presión arterial menos del percentil 5 para la edad o presión arterial sistólica menos de 2 desviaciones estándar para la edad
- O necesidad de vasopresores para mantener la presión arterial en los valores normales (dopamina 5 ug/kg/min o dobutamina, epinefrina o norepinefrina en cualquier dosis)
- O dos de los siguientes criterios
    - Acidosis metabólica con déficit de base mayor a 5.0 mEq/L que no se explica
    - Lactato sérico 2 veces mayor al límite superior
    - Oliguria definida como diuresis menor de 0.5 mL/kg/hr
    - Llenado capilar prolongado mayor a 5 segundos
    - Diferencia entre la temperatura central y periférica mayor a 3°C

El Hospital Pediátrico Baca Ortiz., (2021), en su protocolo de atención a pacientes críticos pediátricos establece criterios para detectar pacientes con shock séptico entre los que se encuentran: identificar condiciones de alto riesgo como malignidades, asplenia, trasplante medular o de órgano, catéter central o permanente, pacientes con inmunodeficiencias o en tratamiento con inmunosupresores; presencia de alteración de los signos vitales de acuerdo con los establecidos en la tabla 2 y anormalidades en el examen físico como pulso disminuido o débil, llenado capilar > 3 segundos y piel moteada y fría (shock frío) o pulsos fuertes, llenado capilar < 1 segundo y rubicundez (shock caliente).

Tabla 2. *Anormalidades en los signos vitales para el diagnóstico de shock séptico*

Edad	Frecuencia cardíaca	Frecuencia respiratoria	Tensión arterial sistólica (mmHg)	Temperatura (°C)
0 días – 1 mes	>205 o <100	>60	<60	<36 o >38
>1 mes – 3 meses	>205 o <100	>60	<70	<36 o >38
>3 meses – 1 año	>190 o <90	>60	<70	<36 o >38,5
>1 año – 2 años	>190	>40	<70 (edad en años x 2)	<36 o >38,5
>2 años – 4 años	>140	>40	<70 (edad en años x 2)	<36 o >38,5
>4 años – 6 años	>140	>34	<70 (edad en años x 2)	<36 o >38,5
>6 años – 10 años	>140	>30	<70 (edad en años x 2)	<36 o >38,5
>10 años – 13 años	>100	>30	<90	<36 o >38,5
>13 años	>100	>16	<90	<36 o >38,5

Nota. Fuente: Hospital Pediátrico Baca Ortiz. (2021). Sepsis y Shock séptico. *Protocolos de Cuidado Crítico Pediátrico* (1era ed., pp. 614–620).

f. Pronóstico

La sepsis tiene una alta morbilidad que se ve incrementada por microorganismos multirresistentes, por lo que es importante implementar estrategias pronósticas. Los puntajes y los marcadores pronósticos se usan comúnmente en pacientes sépticos ingresados a hospitalización o a unidades de cuidados intensivos para dirigir recursos, sugerir un seguimiento más riguroso o predecir el riesgo de deterioro temprano (Tonial et al., 2021). La búsqueda de biomarcadores que puedan proporcionar la estimación del riesgo de mortalidad aún continúa, y actualmente no existe un único biomarcador pronóstico en pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis.

Algunas pruebas de laboratorio que se han estudiado como marcadores pronósticos son: el lactato, la ferritina, la proteína C reactiva (PCR), los leucocitos, debido a que son pruebas de fácil disponibilidad en los establecimientos de salud. El lactato se usa como un marcador de hipoperfusión tisular sistémica el cual va a reflejar una disfunción celular. La ferritina se eleva en la sepsis ya que es un reactante de fase aguda que se activa en procesos inflamatorios agudos (Choez & Poveda, 2023).

La ferritina sérica elevada se asocia con varias afecciones inflamatorias como la sepsis, se conoce como un reactivo de fase aguda, que está regulado transcripcional o postranscripcionalmente por citocinas proinflamatorias. En un estudio de 132 pacientes pediátricos con shock séptico o sepsis grave se evidenció que un valor de ferritina de 2375 ng/dl tuvo una sensibilidad del 96,7 % y una especificidad del 88 % para predecir la mortalidad.

En pacientes con sepsis, la falta de suministro de oxígeno para lograr satisfacer la demanda tisular de oxígeno produce hipoxia tisular lo que termina aumentando el metabolismo anaeróbico. Los niveles elevados de lactato sérico reflejan el metabolismo anaeróbico por lo que se considera un marcador importante en pacientes con sepsis. En un estudio de pacientes pediátricos con shock séptico se determinó que los supervivientes en comparación con los no supervivientes tenían un nivel de lactato inicial de 3,13 ± 2,79 frente a 6,16 ± 4,87 mmol/l ($p < 0,05$) (Kim et al., 2013).

Tonial et al., (2021), en su estudio evalúa el desempeño pronóstico de la ferritina, lactato, PCR y leucocitos en pacientes pediátricos con sepsis y determinó que los valores de ferritina > 135 ng/mL, lactato > 1,7 mmol/L y PCR > 6,7 mg/mL se asociaron con mortalidad. La combinación de los tres marcadores tuvo un valor predictivo positivo de mortalidad del 43 %. Mientras que el recuento de leucocitos no pudo discriminar a los pacientes con riesgo de muerte.

ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO

a. Definición

Los glóbulos rojos también conocidos como eritrocitos son las células sanguíneas más abundantes y su vida útil en circulación es de 120 días. Se forman en la médula ósea mediante el proceso de eritropoyesis. Las células madre, bajo la influencia de la eritropoyetina, se convierten en eritroblastos, momento en el que comienzan a sintetizar hemoglobina. Los eritrocitos maduros son discos bicóncavos aplanados y deprimidos en el centro que miden 7,5 micras de diámetro. Su borde exterior grueso mide 2,5 µm y su centro más delgado mide solo 1 micra. Cada glóbulo rojo tiene un volumen de 80 a 100 fl (femtolitros) (Salvagno et al., 2015).

El ancho de distribución eritrocitario es una medida de la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos circulantes y se indica como el coeficiente de variación del tamaño de los eritrocitos obtenido de un conteo sanguíneo completo estándar. La alteración de la eritropoyesis puede dar como resultado una gran heterogeneidad en el tamaño de los glóbulos rojos, lo que sugiere que se están produciendo algunos cambios patológicos en los organismos (Li et al., 2017). La detección de un valor de ADE por debajo del valor de referencia estándar es infrecuente y clínicamente sin sentido, mientras que los valores por encima del rango normal reflejan la presencia de anisocitosis, probablemente atribuible a la presencia de glóbulos rojos pequeños y grandes, o a ambos (Mahmoodpoor et al., 2020).

El ADE se calcula dividiendo la desviación estándar (SD) del volumen corpuscular medio (VCM) por el VCM y multiplicándolo por 100 para obtener un valor porcentual en nombre de la heterogeneidad del tamaño de los glóbulos rojos. Es importante mencionar que el ADE es un valor que se calcula en los contadores hematológicos automatizados y forma parte de los datos proporcionados en una biometría hemática rutinaria (Li et al., 2017).

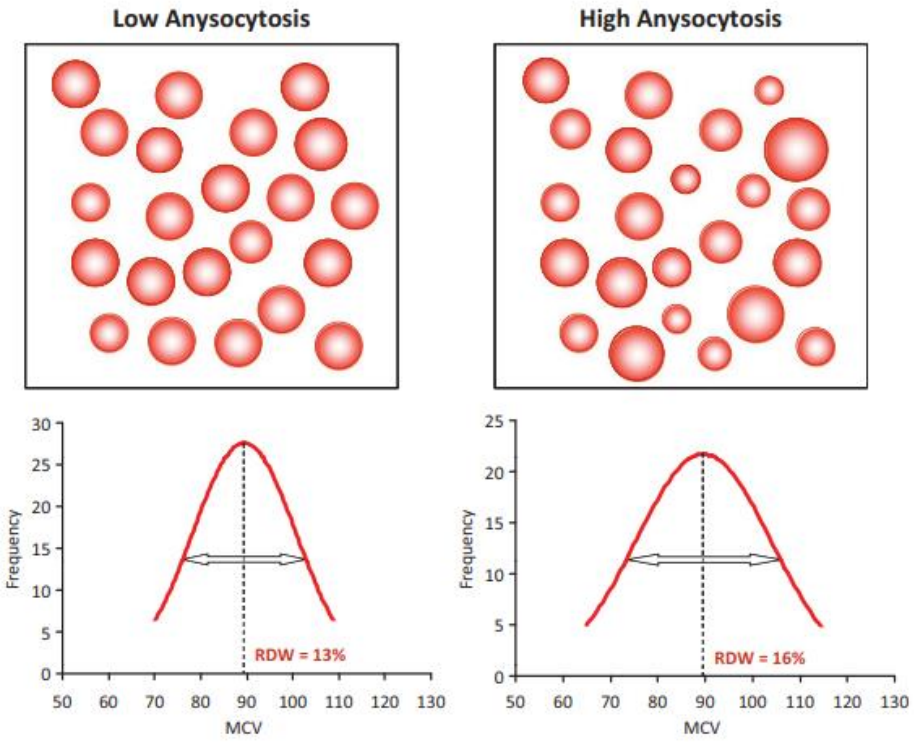


Figura 1. *Curva de distribución normal del volumen de glóbulos rojos de un analizador de hematología y variación relativa en el ancho de distribución de glóbulos rojos (ADE)*

Nota. *Fuente: "Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases" por Li, N., Zhou, H., & Tang, Q., 2017. Disease Markers, 2017, 1–23.*

b. Determinantes del ADE

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales existe una variación del ADE en pacientes críticamente enfermos no se encuentran establecidos con claridad, pero se asocian al estado de inflamación y estrés oxidativo que ocurre en ciertas patologías. La función de la médula ósea y, posteriormente, el metabolismo del hierro pueden afectarse como respuesta a una inflamación sistémica (Khanbabaee et al., 2018).

La hormona eritropoyetina, que regula la producción de médula ósea, la maduración y la supervivencia de los eritrocitos, es uno de los principales determinantes del ADE (Salvagno et al., 2015).

Según Li et al., (2017) algunos estudios han evidenciado que las citoquinas inflamatorias pueden impedir la maduración de eritrocitos llevada a cabo por eritropoyetina mediante la inhibición de la producción en la médula ósea. Las citocinas inflamatorias regulan la eritropoyesis mediante dos formas. En la primera, las citocinas como TNF- α , IL-1b e IL-6 inhiben la transcripción del gen EPO en el riñón y el hígado; la otra forma es que las citocinas inflamatorias inhiben la formación de las células eritroides en la médula ósea. En un modelo de riñón de rata, se observó que la eritropoyesis de la médula ósea se reduce porque las citoquinas inflamatorias bloquean la proliferación de células progenitoras eritroides y la maduración proeritroide. Las citocinas inflamatorias inducen la desensibilización de las células progenitoras eritroides de la médula ósea a la EPO. Por lo tanto, la reducción de los niveles de EPO puede inhibir la producción o liberación de glóbulos rojos inmaduros o maduros en la sangre.

El estrés oxidativo alto también se ha implicado en la asociación entre ADE y mortalidad. Las especies reactivas de oxígeno producidas por los leucocitos activados en procesos de inflamación sistémica da como resultado un aumento de ADE debido a una disminución en la supervivencia de los eritrocitos y a un aumento posterior en la liberación de grandes cantidades de eritrocitos prematuros en la circulación periférica (Krishna et al., 2021).

Salvagno et al., (2015) menciona que las bajas concentraciones de antioxidantes en suero se han asociado inversamente con los valores de ADE. Por lo tanto, el estrés oxidativo puede ser otro mecanismo biológico que conduce a un aumento del ADE a través de un mayor recambio de glóbulos rojos, lo que produce que los eritrocitos inmaduros ingresen al flujo sanguíneo.

La liberación temprana de los glóbulos rojos (reticulocitos) más nuevos y más grandes al torrente sanguíneo desde la médula ósea extendería la cola derecha de la distribución del volumen de glóbulos rojos (incluida la variación en el tamaño de los reticulocitos). Los mecanismos que retrasan la eriptosis, conservando los glóbulos rojos más pequeños y más antiguos en la circulación, agrandarían la cola izquierda de la distribución del tamaño de los glóbulos rojos (Horne et al., 2015).

c. Utilidad del ADE como marcador pronóstico en pediatría

Varios estudios sugieren que el ADE puede ser útil como marcador de la gravedad de la enfermedad y los resultados clínicos en pacientes que se encuentran en estado crítico. En las enfermedades críticas, la respuesta inflamatoria sistémica resultante de estas, aumenta la variabilidad en el tamaño de los glóbulos rojos y conduce a la elevación del ADE. Por tanto, el aumento agudo del ADE puede reflejar el grado del estado inflamatorio subyacente y proporcionar información de pronóstico y riesgo de mortalidad (Ramby et al., 2015).

Numerosas investigaciones han demostrado una relación significativa entre el ADE y el riesgo de morbimortalidad en pacientes con varias patologías. En adultos, un aumento del ADE se ha

asociado al riesgo de resultados adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular y sepsis (Mahmoodpoor et al., 2020).

Aquellas enfermedades que involucren la destrucción o producción de eritrocitos aumentan la variabilidad del ADE. Como se mencionó en el apartado anterior, la respuesta inflamatoria sistémica aguda generada de diversas etiologías puede alterar tanto la eritropoyesis como la maduración de los eritrocitos. Los datos sobre la utilidad del ADE como marcador de resultados clínicos en la población pediátrica son limitados. A continuación, se describen algunos estudios que han investigado la asociación del ADE como marcador:

1. El primer y más significativo uso clínico del ADE es para evaluar diferentes tipos de anemias según la morfología. Según el volumen corpuscular medio (VMC), la anemia se clasifica en microcítica (VCM disminuido), normocítica (VCM normal) o macrocítica (VCM elevado). La evaluación del ADE reduce aún más la posible causa subyacente de la anemia. Las anemias secundarias a deficiencias de nutrientes (deficiencia de hierro, deficiencia de vitamina B12 o deficiencia de folato) se asocian típicamente con anisocitosis marcada en comparación con las anemias secundarias a defectos genéticos o trastornos primarios de la médula ósea (Silva Litao & Kamat, 2018).

2. Sazawal et al., (2014) en su estudio realizado en 1026 niños determinaron que la combinación de hemoglobina ≤10 g/dL y ADE >15 % produjo una sensibilidad del 99 % y una especificidad del 90 % para la identificación de anemia por deficiencia de hierro, lo

que indica que el diagnóstico de anemia ferropénica se podría realizar sin necesidad de marcadores del estado del hierro.

3. En el estudio denominado “Red Blood Cell Distribution Width as a Pragmatic Marker for Outcome in Pediatric Critical Illness” realizado en un período de 13 meses en 596 pacientes con enfermedades críticas, cada aumento del 1 % en el RDW se asoció con 1,17 (IC del 95 %: 1,06, 1,30) aumento de las probabilidades de duración de estancia en UCIP >48 horas (Ramby et al., 2015).

4. En el estudio “Ancho de distribución eritrocitaria como marcador asociado a riesgo de mortalidad en niños en cuidados intensivos” realizado en 266 pacientes pediátricos ingresados a la UCI se evidenció que un ADE al ingreso mayor a 16.4% aumentaba la probabilidad de morir 2.6 veces más (p=0,019). Además, al correlacionar el valor de ADE con los días libres de ventilación mecánica fue también estadísticamente significativa (p< 0,001) (Rocha-Arrieta et al., 2021).

d. Utilidad del ADE como marcador pronóstico de sepsis pediátrica

Anteriormente se mencionó que la sepsis es una de las principales causas de mortalidad e ingreso a UCIP en la población pediátrica. Debido a que la fisiopatología de la sepsis implica una respuesta inflamatoria, se ha evidenciado que el ADE podría funcionar como un marcador pronóstico en pacientes con este diagnóstico. Los estudios que valoran esta relación en pediatría son limitados, algunos se describen a continuación:

1. En un análisis retrospectivo de pacientes con shock séptico, en un departamento de emergencia, se observó que el ADE de los no sobrevivientes fue mayor, que el de los sobrevivientes; además, el ADE tuvo relación con la gravedad de los pacientes y fue un factor pronóstico independiente de mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Por tanto, el ADE podría utilizarse como factor pronóstico en la sepsis grave y el shock séptico (Barrios, 2020).

2. En el estudio de casos y controles "A study of elevated red cell distribution width (RDW) in early-onset neonatal sepsis" en donde se dividió a la población en tres grupos con respecto a la severidad de la sepsis neonatal (el grupo de sepsis incluyó 21 neonatos, el grupo de sepsis severa incluyó 31 neonatos y el grupo de shock séptico incluyó 48 neonatos) se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto al ADE (15,15 ± 1,65, 16,78 ± 2,01, 17,02 ± 2,02, respectivamente) con un valor de p estadísticamente significativo de 0,027. Además, se halló que que el valor de ADE fue mayor entre los casos que entre los controles (16,65 ± 4,28, 11,13 ± 0,62, respectivamente) (Hodeib et al., 2022b).

3. Khanbabaee, G., et al. (2018) en su estudio "Red Cell Distribution Width Elevation and Sepsis in Pediatric Critically Ill Patients" observó que el ADE medido al momento del ingreso tuvo una correlación significativa con la mortalidad (p = 0,01), y el valor de ADE en pacientes que fallecieron fue mayor que el de los pacientes que no fallecieron durante su ingreso en la UCIP (15,9 % frente a 14,7 %); sin embargo, el ADE medido al cuarto y octavo día después de su ingreso no se correlacionaron con la mortalidad. Además, se

evidenció que el valor del ADE en pacientes que tenían SIRS positivo fue mayor que la de aquellos que tenían SIRS negativo en el momento de su ingreso en la UCIP (15,4 % frente a 14,4 %) (Khanbabaee et al., 2018).

CAPÍTULO III

Problema de investigación

a) Planteamiento del problema

La sepsis es una de las principales causas de morbi-mortalidad en la edad pediátrica. Según la OMS, en 2017 hubo un estimado de 20 millones de casos de sepsis pediátrica en todo el mundo y un estimado de 2,9 millones de muertes globales entre niños menores de 5 años (World Health Organization, 2020). En un estudio realizado en 128 países se evidenció que la tasa de mortalidad por esta patología en todos los países estudiados fue aproximadamente la misma y ascendió a 23-24% (Weiss et al., 2015).

De manera que, el diagnóstico temprano, la identificación de la severidad y el reconocimiento del pronóstico son esenciales para evitar el incremento de la tasa de mortalidad en niños por esta patología. En la mayoría de los casos, el examen clínico por sí solo no es suficiente para diferenciar a aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de muerte por lo que, el uso de marcadores que permitan identificar a estos pacientes con peor pronóstico es fundamental (Tonial, et al., 2021). Biomarcadores, como la IL-6, PCR, ferritina, lactato sérico, se utilizan actualmente como marcadores pronósticos. La desventaja de estos es que implican un costo adicional y forman parte de baterías diferentes de exámenes dentro del laboratorio.

En la actualidad el hemograma es uno de los exámenes principales solicitados en los pacientes con sepsis pues el recuento leucocitario en esencial dentro del diagnóstico y

seguimiento; sin embargo, el ADE, un valor que forma parte de la biometría hemática, pasa como desapercibido por el desconocimiento de su utilidad en la práctica clínica.

El ADE, la medida de la variabilidad del tamaño de los glóbulos rojos, se ha identificado como marcador pronóstico en pacientes con patologías graves como la sepsis. La asociación entre la sepsis y el ADE se empieza a describir desde el año 2013; sin embargo, los estudios en pacientes pediátricos son limitados. El presente proyecto de investigación busca estudiar al ADE como un marcador pronóstico mediante el análisis de la asociación de este valor con la mortalidad y con otros desenlaces secundarios durante la hospitalización en los pacientes con sepsis. En el caso de encontrar una asociación positiva, serviría para establecer una utilidad adicional a uno de los exámenes de laboratorio más comúnmente solicitados como es la biometría hemática y así ejecutar acciones que contribuyan a disminuir las cifras de mortalidad.

b) Pregunta de investigación

¿Cuál es la utilidad del ancho de distribución eritrocitario como marcador pronóstico en pacientes con diagnóstico de sepsis en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el año 2021 y 2022?

Hipótesis

a) Hipótesis alternativa

El ancho de distribución eritrocitario al ingreso y a las 72 horas es útil como marcador pronóstico en pacientes con diagnóstico de sepsis en el HPBO.

b) Hipótesis nula

El ancho de distribución eritrocitario al ingreso y a las 72 horas no es útil como marcador pronóstico en pacientes con diagnóstico de sepsis en el HPBO.

Objetivos

a) Objetivo General

- Evaluar la utilidad del ancho de distribución eritrocitario (ADE) como marcador pronóstico en pacientes con diagnóstico de sepsis en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el año 2021 y 2022.

b) Objetivos Específicos

- Caracterizar a los pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis en relación con el ADE.
- Establecer la relación entre el valor de ADE y mortalidad en pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el año 2021 y 2022.
- Determinar si los valores de ADE mayores a 15% al ingreso y a las 72 horas se relacionan con evolución desfavorable en los pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis

CAPÍTULO IV

Metodología

a) Diseño de la investigación

El estudio propuesto es de tipo observacional descriptivo transversal retrospectivo. Se llevó a cabo en los pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron al Hospital Pediátrico Baca Ortiz (HPBO) en el periodo de enero del 2021 a diciembre del 2022.

b) Población de estudio

El presente proyecto de investigación usará el parámetro universo-población. El cual incluye a los pacientes pediátricos del Hospital Pediátrico Baca Ortiz con diagnóstico de sepsis durante el período de enero del 2021 a diciembre del año 2022 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

c) Establecimientos implicados

Hospital Pediátrico Baca Ortiz

d) Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados al Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el año 2021 y 2022
- Pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis
- Pacientes mayores a 1 mes y menores a 14 años 11 meses
- Pacientes a quienes se les realizó una biometría hemática a su ingreso y 72 horas después

e) Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión
- Pacientes que no cuenten con historia clínica disponible para la extracción de datos
- Pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal
- Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica
- Pacientes con diagnóstico de Leucemia u otras enfermedades crónicas hematológicas

f) Operacionalización de variables

Tabla 3. *Tabla de operacionalización de variables*

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
Edad	Tiempo que transcurre entre el nacimiento hasta la actualidad.	1 mes – 1 año 1 año – 2 años 2 años – 6 años 7 años – 10 años 11 años a 14 años	Meses o años cumplidos	Ordinal	Cuantitativa discreta
Sexo	Condición fenotípica que sirve para diferenciar entre hombres y mujeres.	Masculino Femenino	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa nominal
Comorbilidad	Existencia de enfermedad antes del ingreso al HPBO que no estaba relacionada con la sepsis	Sin comorbilidad Con comorbilidad	Sin comorbilidad Con comorbilidad	Nominal	Cualitativa nominal
Etiología	Origen de la sepsis	Respiratorio	Respiratorio	Nominal	Cualitativa nominal

		Abdominal Genitourinario Sistema nervioso central Piel Indeterminado	Abdominal Genitourinario Sistema nervioso central Piel Indeterminado		
Ancho de distribución eritrocitario	Variación porcentual del tamaño de los glóbulos rojos.	≥ 15% < 15%	Porcentaje	Ordinal	Cuantitativa continua
Condición de egreso	Registro de la condición del paciente al alta.	Vivo Muerto	Condición de egreso	Nominal	Cualitativa nominal
Ingreso a UCI	Pacientes que, por su condición inestable, ingresaros a UCI	Si No	Si ingresó No ingresó	Nominal	Cualitativa nominal
Necesidad de vasoactivos	Las drogas vasoactivas son necesarias en la resucitación inicial de niños con shock séptico con hipovolemia refractaria a volumen	Si No	Si necesitó vasoactivos No necesitó vasoactivos	Nominal	Cualitativa nominal
Necesidad de ventilación mecánica	Pacientes que no logran alcanzar valores de saturación de oxígeno normales utilizando cánula nasal o mascarilla simple	Si No	Si necesitó ventilación mecánica No necesitó ventilación mecánica	Nominal	Cualitativa nominal

Nota. Elaborado por: Ariana Delgado

g) Recolección de la información

La información fue proporcionada por el departamento de Estadística y por el área de Laboratorio Clínico del Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Los datos proporcionados fueron

anonimizados, a los cuales se les asignó un código para garantizar la confidencialidad de los pacientes. Para organizar la información entregada por el HPBO, se creó una matriz que recoge las variables a utilizarse en el presente estudio: edad, sexo, presencia de comorbilidad, origen de la sepsis, ingreso a UCI, necesidad de vasoactivos, uso de ventilación mecánica y condición de alta del paciente. Esta matriz de datos se indica en el Anexo 1. Posterior a la organización de los datos se procedió a aplicar los criterios de inclusión y exclusión. La base de datos fue registrada en Excel, para después ser trasladada al programa estadístico SPSS

h) Paquete estadístico para el análisis de datos

La información otorgada por el HPBO se registró en una matriz de datos elaborada en Microsoft Excel que incluía las variables necesarias para el presente estudio. Posteriormente los datos fueron exportados al programa SPSS, un software utilizado para realizar un análisis estadístico avanzado. A continuación, se procedió a efectuar el análisis respectivo de las variables, primero se realizó un análisis univariado mediante la creación de gráficos en pastel para caracterizar a la población a estudiarse en cuanto a: sexo, edades pediátricas, presencia de comorbilidad, etiología de la sepsis y condición de egreso de los pacientes.

Posteriormente, se procedió a realizar un análisis bivariado donde se correlacionó los valores de ADE medidos al ingreso y a las 72 horas con las variables condición de egreso, ingreso a UCI, necesidad de vasoactivos y uso de ventilación mecánica. Para realizar estas correlaciones se formularon tablas de contingencia de 2x2, como se indica en la Figura 2.

La variable de valor de ADE mayor o igual a 15% y menor a 15%, se ubicó en las filas y las variables de mortalidad y desenlaces secundarios se ubicaron en las columnas.

		Enfermedad	
		Presente	Ausente
Factor de riesgo	Presente	A	B
	Ausente	C	D

Figura 2. *Tabla de contingencia para evaluar asociación*

La medida de asociación utilizada, al ser un estudio transversal retrospectivo, fue el odds ratio (OR) que se calcula con base a la tabla de 2x2 (A*D / C*B). Se utilizó un IC del 95% y un valor de $p < 0,05$ para determinar la asociación como estadísticamente significativa. El valor de p se calculó utilizando la prueba de chi-cuadrado de Pearson.

Se elaboró además un gráfico de curva ROC utilizando los valores de ADE medidos tanto al ingreso como 72 horas posteriores, lo cual sirvió para determinar y comparar el rendimiento del ADE para predecir mortalidad mediante el análisis del área bajo la curva. También se utilizó este gráfico para definir un punto de corte óptimo para determinar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

i) Aspectos bioéticos

El objetivo principal que tiene el estudio es obtener información acerca de cómo el ADE puede ser útil como un marcador pronóstico en pacientes pediátricos con sepsis con lo que

se busca una detección temprana de aquellos pacientes que tengan alto riesgo de fallecer por sepsis y por tanto ofrecerles un manejo rápido y acorde a sus necesidades. La finalidad será contar con una herramienta pronóstica que permita reducir la mortalidad en pecientes pediátricos don diagnóstico de sepsis.

En este estudio fueron incluidos los pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron al HPBO durante el año 2021 y 2022. La información y datos fueron proporcionados por el HPBO de forma anonimizada previa aprobación del Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos (CEISH) y de la unidad de docencia e investigación. Es decir que no se incluyeron los nombres de los pacientes, en lugar de esto se asignaron códigos numéricos para facilitar el procesamiento de la información. De forma que no se tuvo acceso a la información personal de los pacientes, asegurando así su confidencialidad.

Los pacientes incluidos en la investigación no tuvieron que realizarse exámenes de laboratorio adicionales ni tampoco fueron sometidos a cuestionarios o entrevistas, pues se utilizó la información disponible dentro de la base de datos del laboratorio y de los registros médicos. Dado que la información utilizada en esta investigación fue otorgada por el hospital, no se necesitó la realización de consentimiento informado.

CAPÍTULO V

Resultados del estudio

Análisis descriptivo

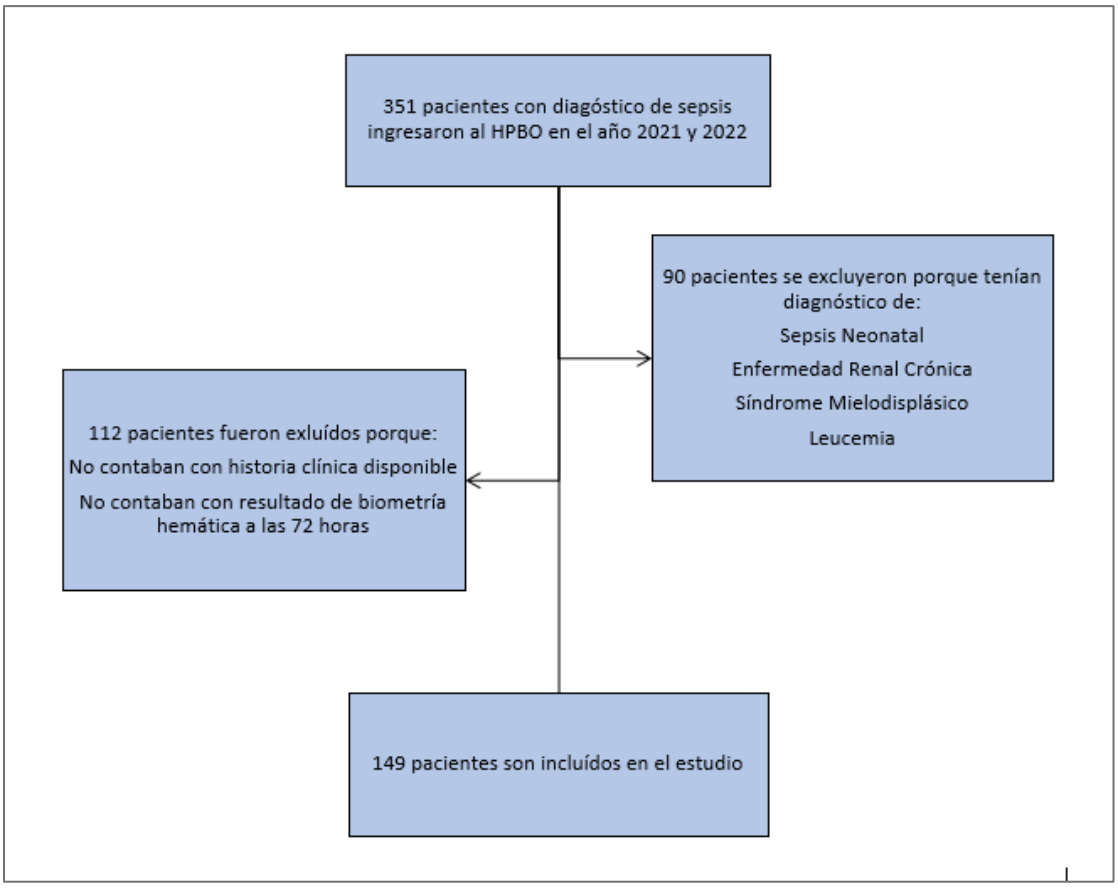


Figura 3. *Población incluida en el estudio*

Nota. *Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado*

Un total de 351 pacientes con diagnóstico de sepsis ingresaron al HPBO durante el año 2021 y 2022. De estos, 90 pacientes fueron excluidos por ser diagnosticados con sepsis neonatal o tener antecedentes de enfermedad renal crónica, síndrome mielodisplásico o leucemia y 112 pacientes fueron excluidos por no disponer de la historia clínica completa o porque no contaban con el resultado de la biometría hemática a las 72 horas posterior a su ingreso. Es decir, un total de 149

pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron tomados en cuenta en el presente estudio.

Análisis univariado

a. Descripción de la población según el sexo

La población que se incluyó en el estudio se dividió según el sexo en femenino y masculino. El 56% de la población, es decir 83 pacientes, corresponden al sexo masculino y el 44%, es decir 66 pacientes, corresponden al sexo femenino. La población final incluida fue de 149 pacientes que se diagnosticaron con sepsis en el año 2021 y 2022 en el HPBO.

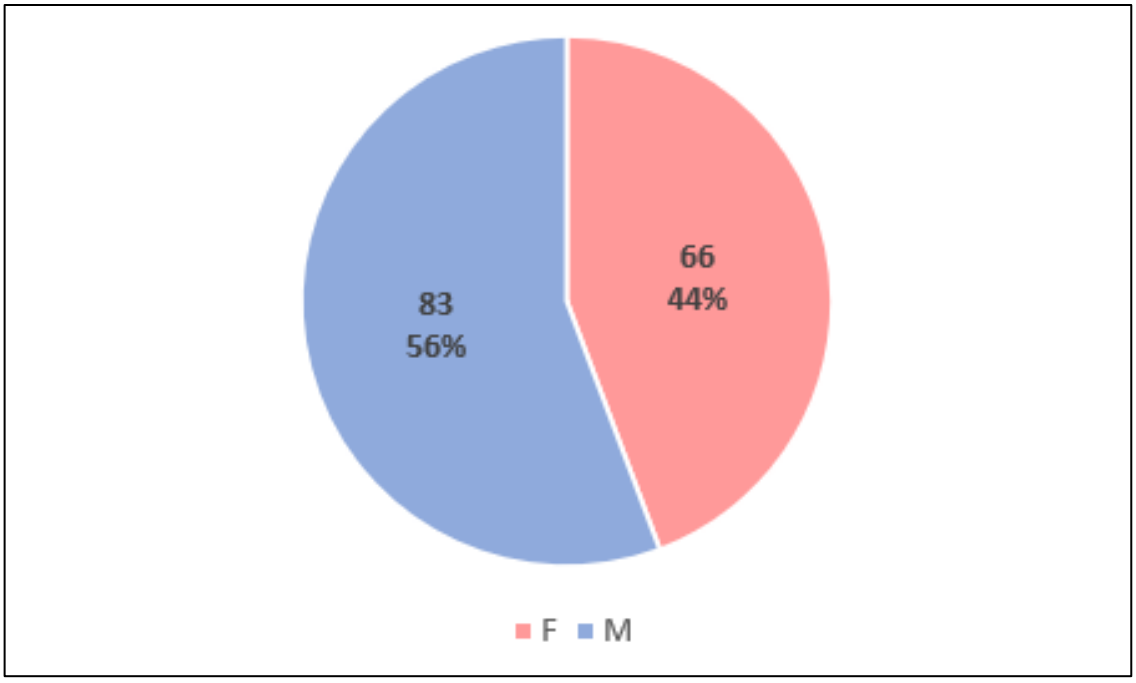


Figura 4. *Distribución de la población según el sexo*

Nota. *Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado*

b. Descripción de la población según edades pediátricas

La población total incluida en el presente estudio se encuentra entre 1 mes de edad y 17 años 11 meses. Con la finalidad de lograr un mejor análisis, se dividió a la población según las edades pediátricas en cinco grupos: los lactantes menores, que incluyen a los pacientes de 1 mes a 1 año, representaron el 35% de la población (n=52). Los lactantes mayores, aquellos pacientes entre 1 a 2 años de edad, representaron el 26% de la población (n=39). El grupo de pre-escolares comprendido entre los 2 a 6 años de edad representó el 17% de la población (n=25); mientras que el grupo de escolares, pacientes entre 7 a 10 años, representó el 9% de la población (n=14). Finalmente, el 13% de la población (n=19) pertenecieron al grupo de adolescentes, que comprende entre los 11 a 17 años 11 meses. El grupo de edad con mayor número de pacientes diagnosticados con sepsis fue el grupo de lactantes menores.

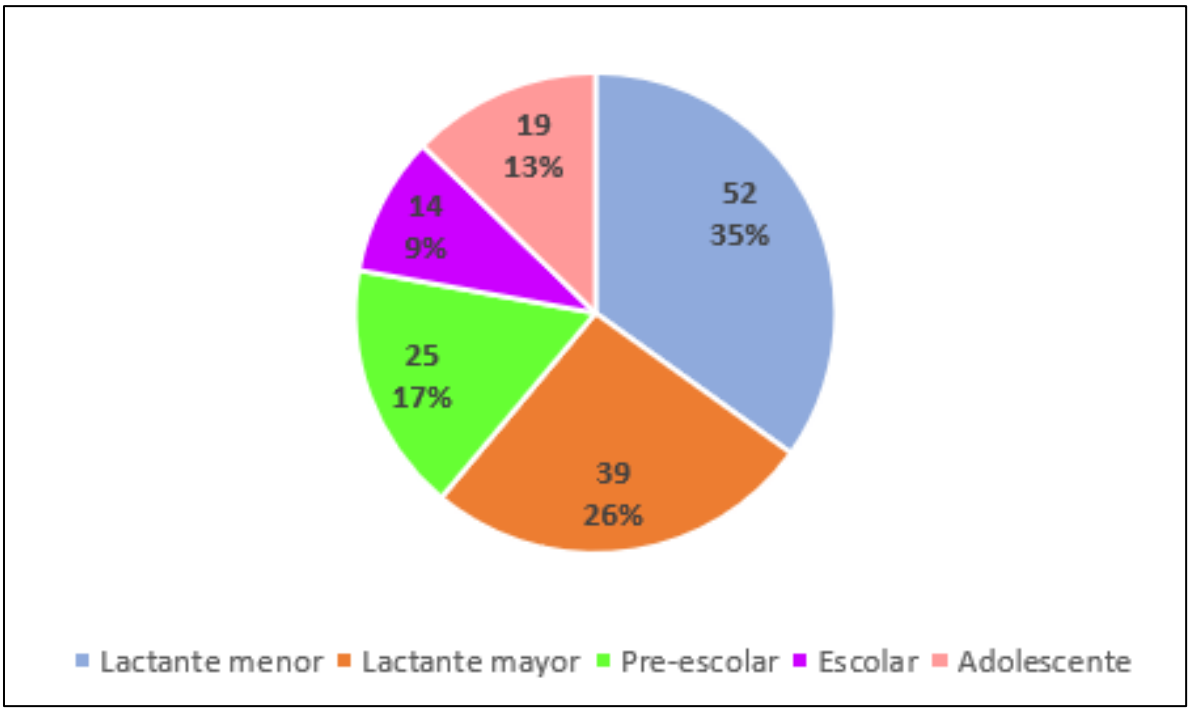


Figura 5. *Distribución de la población según edades pediátricas*

Nota. *Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado*

c. Descripción de la población según la presencia de comorbilidad

De la población total incluida en el estudio, el 60% de los pacientes diagnosticados con sepsis que corresponde a 89 pacientes, presentaban una o más comorbilidades. Mientras que el 40% que corresponde a 60 pacientes no presentaban ninguna comorbilidad. Dentro de las comorbilidades más frecuentes se reportaron desnutrición crónica, malformaciones congénitas cardíacas, malformaciones congénitas del sistema nervioso central, malformaciones gastrointestinales, parálisis cerebral infantil y pacientes portadores de traqueostomía, ileostomía o colostomía.

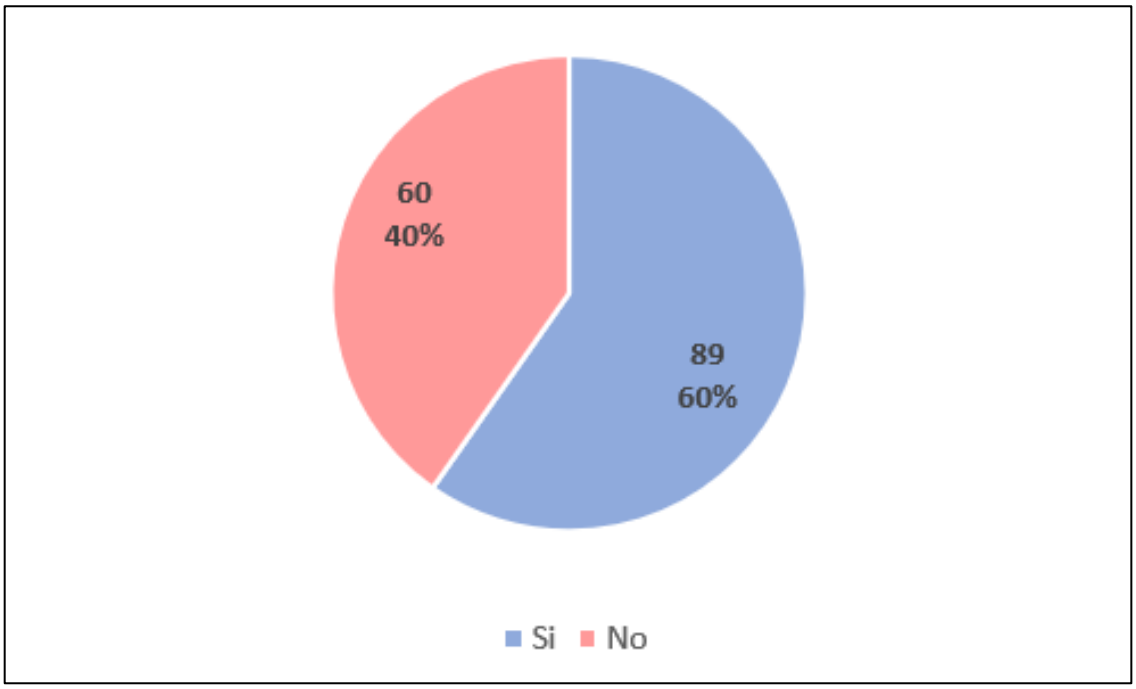


Figura 6. *Distribución de la población según la presencia de comorbilidad*

Nota. *Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado*

d. Descripción de la población según la etiología de la sepsis

De los 149 pacientes diagnosticados con sepsis incluidos en el estudio, en el 70% (n= 104) de los pacientes se reportó que el origen de la sepsis fue respiratorio. En el 12% de la población (n=17) se reportó que la etiología de la sepsis fue abdominal, en el 7% (n= 11) fue de origen genitourinario, en el 5% (n=8) del sistema nervioso central, en el 2% (n= 3) el origen fue a nivel de la piel y en el 1% (n=1) la etiología reportada fue a nivel óseo. Mientras que en el 3% de la población (n=5) se reporta la etiología como indeterminada.

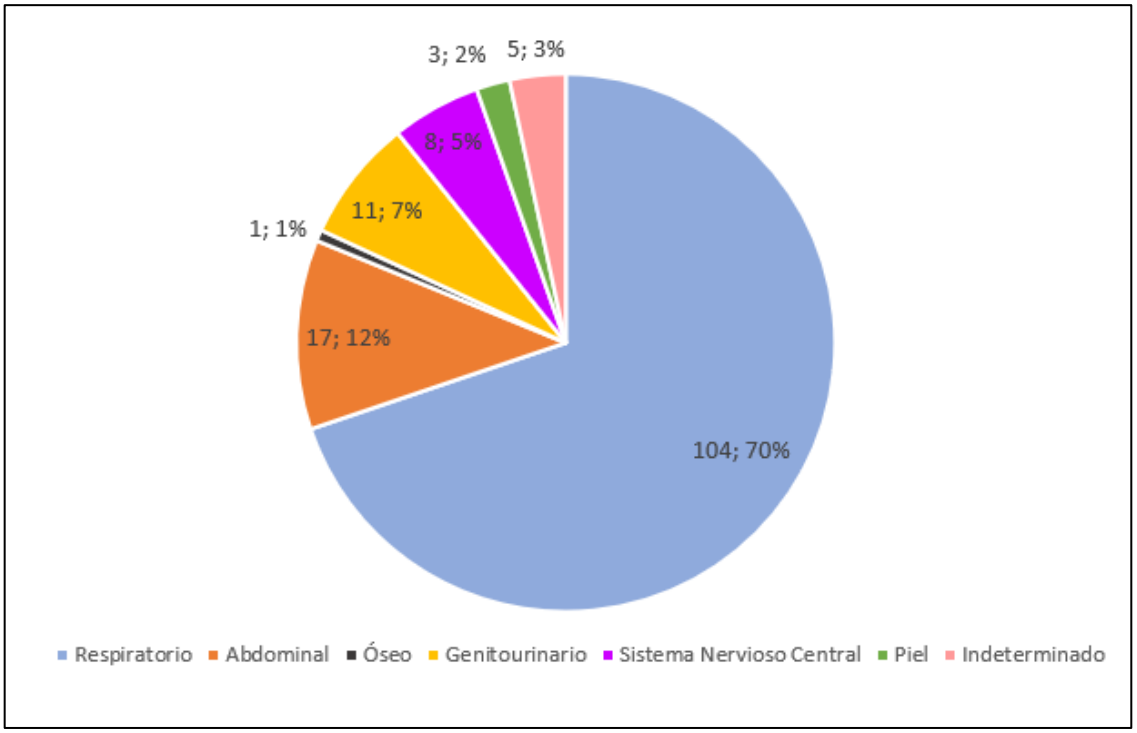


Figura 7. *Distribución de la población según la etiología de la sepsis*

Nota. *Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado*

e. Descripción de la población según la condición de egreso

En cuanto a la condición de egreso, se encontró que el 76% de los pacientes que fueron diagnosticados con sepsis (n= 113) sobrevivieron. Mientras que el 24% de la población (n= 36) no sobrevivieron durante la hospitalización.

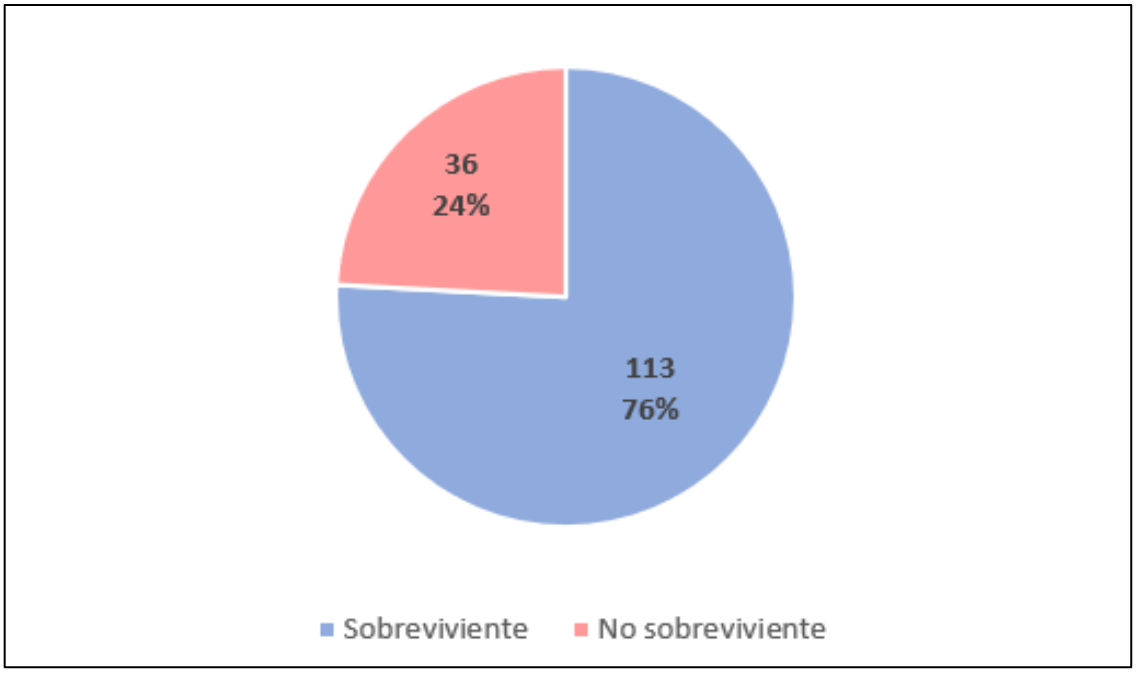


Figura 8. *Distribución de la población según la condición de egreso*

Nota. *Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado*

Análisis bivariado

a. Descripción de la población en función de la condición de egreso

Un total de 149 pacientes se incluyeron en el estudio, de los 36 pacientes que no sobrevivieron el 53% (n= 19) pertenecieron al sexo femenino y el 47% (n=17) al sexo masculino. El sexo no mostró significancia entre el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes, p= 0.2, IC 95%. Del total de no sobrevivientes, el 75% (n= 27) presentaban comorbilidad y el 25% (n= 9) no presentaban comorbilidad, se encontró diferencia significativa entre los sobrevivientes y no sobrevivientes con una p= 0.032.

Tabla 4. *Descripción de la población en función de la condición de egreso*

Variable	No sobreviviente	Sobreviviente	Valor p
Sexo			0.2
Femenino	19 (53%)	47 (42%)	
Masculino	17 (47%)	66 (58%)	
Comorbilidad			0.032
No	9 (25%)	51 (45%)	
Si	27 (75%)	62 (55%)	

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

b. Correlación del ADE y mortalidad

Al correlacionar el valor de ADE al ingreso al HPBO con la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de sepsis se encontró que la asociación no fue estadísticamente significativa (95% IC 0.47 – 2.39, p= 0.88). Mientras que, al correlacionar el valor de ADE medido a las 72 horas posterior al ingreso con la mortalidad se encontró que un valor ≥ 15% se asoció con mayor mortalidad con un OR de 3.32, esta asociación fue estadísticamente significativa (95% IC 1.39 – 7.93, p= 0.005).

Tabla 5. *Correlación del ADE al ingreso al HPBO y mortalidad*

Variable	No Sobrevivientes	Sobrevivientes	OR (95% IC)	Valor p
ADE al ingreso ≥ 15%	25 (69.4%)	77 (68.1%)	1.06 (0.47 – 2.39)	0.884
ADE al ingreso < 15%	11 (30.6%)	36 (31.9%)		
Total	36 (100%)	113 (100%)		

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

Tabla 6. *Correlación del ADE a las 72 horas de estancia en el HPBO y mortalidad*

Variable	No Sobrevivientes	Sobrevivientes	OR (95% IC)	Valor p
ADE a las 72 horas ≥ 15%	28 (77.8%)	58 (51.3%)	3.32 (1.39 – 7.93)	0.005
ADE a las 72 horas < 15%	8 (22.2%)	55 (48.7%)		
Total	36 (100%)	113 (100%)		

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

c. Correlación del ADE e ingreso a UCI

Cuando se correlacionó el valor de ADE de los pacientes con sepsis medido al ingresar al HPBO y la necesidad de ingreso a la UCI se evidenció que no existe asociación estadísticamente significativa (95% IC 0.39 – 1.89). Sin embargo, se logró evidenciar que un valor de ADE ≥ 15% medido a las 72 horas se asoció con mayor probabilidad de ingreso a UCI con un OR de 2.87 y un valor de p estadísticamente significativo (95% 2.87 – 6.04, p=0.004).

Tabla 7. *Correlación del ADE al ingreso al HPBO e ingreso a UCI*

Variable	Ingresaron a UCI	No ingresaron a UCI	OR (95% IC)	Valor p
ADE al ingreso ≥ 15%	73 (67.6%)	29 (70.7%)	0.86 (0.39 – 1.89)	0.713
ADE al ingreso < 15%	35 (32.4%)	12 (29.3%)		
Total	108 (100%)	41 (100%)		

Nota. *Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado*

Tabla 8. *Correlación del ADE a las 72 horas de estancia en el HPBO e ingreso a UCI*

Variable	Ingresaron a UCI	No ingresaron a UCI	OR (95% IC)	Valor p
ADE a las 72 horas ≥ 15%	70 (64.8%)	16 (39.0%)	2.87 (1.37 – 6.04)	0.004
ADE a las 72 horas < 15%	38 (35.2%)	25 (61.0%)		
Total	108 (100%)	41 (100%)		

Nota. *Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado*

d. Correlación del ADE y necesidad de vasoactivos

En cuanto a la asociación entre el valor de ADE y necesidad de vasoactivos se encontró que el ADE ≥15% medido a las 72 horas posterior al ingreso se asoció con mayor posibilidad de uso de vasoactivos en los pacientes con diagnóstico de sepsis, esta asociación fue estadísticamente significativa con un OR de 3.32 (95% IC 1.68 – 6.55, p=

<0.001). El ADE al ingreso no se asoció significativamente con la necesidad de uso de vasoactivos.

Tabla 9. *Correlación del ADE al ingreso al HPBO y necesidad de vasoactivos*

Variable	Necesitaron vasoactivos	No necesitaron vasoactivos	OR (95% IC)	Valor p
ADE al ingreso ≥ 15%	58 (69.0%)	44 (67.7%)	1.06 (0.53 – 2.13)	0.860
ADE al ingreso < 15%	26 (31.0%)	21 (32.3%)		
Total	84 (100%)	65 (100%)		

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

Tabla 10. *Correlación del ADE a las 72 horas de estancia en el HPBO y necesidad de vasoactivos*

Variable	Necesitaron vasoactivos	No necesitaron vasoactivos	OR (95% IC)	Valor p
ADE a las 72 horas ≥ 15%	59 (70.2%)	27 (41.5%)	3.32 (1.68 – 6.55)	< 0.001
ADE a las 72 horas < 15%	25 (29.8%)	38 (58.5%)		
Total	84 (100%)	65 (100%)		

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

e. Correlación del ADE y uso ventilación mecánica

Al correlacionar los valores de ADE medidos al ingreso y a las 72 horas con el uso de ventilación mecánica se evidenció que un valor ≥ 15% a las 72 horas de ingreso se asoció

positivamente con el uso de ventilación mecánica con un OR de 3.50, esta asociación fue estadísticamente significativa (95% IC 1.67– 7.30, p= < 0.001). Sin embargo, se encontró que la asociación de ADE al ingreso y uso de ventilación mecánica no fue estadísticamente significativa.

Tabla 11. *Correlación del ADE al ingreso al HPBO y uso de ventilación mecánica*

Variable	Necesitaron ventilación mecánica	No necesitaron ventilación mecánica	OR (95% IC)	Valor p
ADE al ingreso ≥ 15%	72 (68.6%)	30 (68.2%)	1.01 (0.47 – 2.16)	0.963
ADE al ingreso < 15%	33 (31.4%)	14 (31.8%)		
Total	105 (100%)	44 (100%)		

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

Tabla 12. *Correlación del ADE a las 72 horas de estancia en el HPBO y uso de ventilación mecánica*

Variable	Necesitaron ventilación mecánica	No necesitaron ventilación mecánica	OR (95% IC)	Valor p
ADE a las 72 horas ≥ 15%	70 (66.7%)	16 (36.4%)	3.50 (1.67– 7.30)	< 0.001
ADE a las 72 horas < 15%	35 (33.3%)	28 (63.6%)		
Total	105 (100%)	44 (100%)		

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

f. *Curva* ROC y área bajo la curva

En el gráfico de curva ROC se muestra el área bajo la curva del valor de ADE al ingreso y a las 72 horas para predecir mortalidad en los 149 pacientes incluidos en el estudio que se diagnosticaron con sepsis, de esta forma se logra evidenciar que el valor de ADE medido a las 72 horas posee una mejor área bajo la curva con un valor de 0.65 (95% IC 0.55 – 0.73, p= 0.009) en comparación con el ADE al ingreso que tuvo un valor de 0.45 (95% IC 0.34 – 0.55 y una p= 0.381 que no fue significativa). El punto de corte óptimo de ADE para predecir mortalidad fue de 15.35%, valor que tuvo una sensibilidad de 75%, una especificidad de 61%, valor predictivo positivo de 38% y valor predictivo negativo de 88.60%.

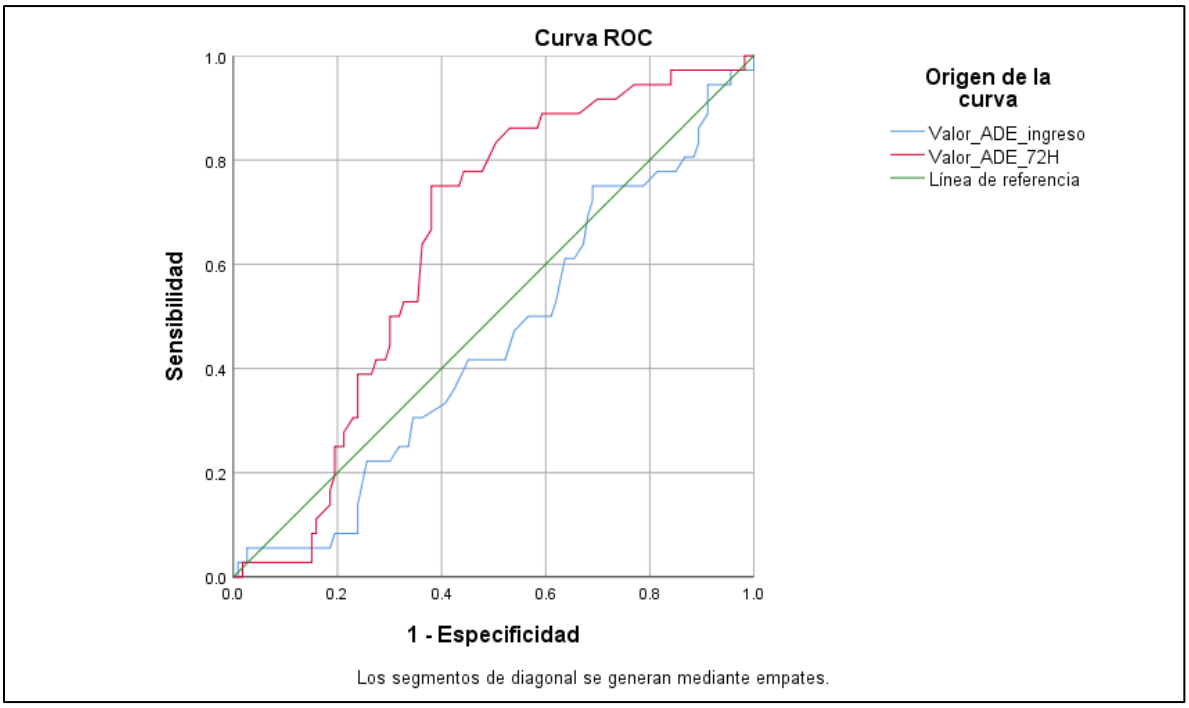


Figura 9. *Curva ROC del valor de ADE al ingreso y a las 72 horas para predecir mortalidad en los pacientes con diagnóstico de sepsis en el HPBO*

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

Tabla 13. *Datos de la curva ROC del valor de ADE al ingreso y a las 72 horas para predecir mortalidad en los pacientes con diagnóstico de sepsis en el HPBO*

Variable	Área bajo la curva	Valor p	IC 95%
Valor de ADE al ingreso	0.45	0.381	(0.34 – 0.55)
Valor de ADE a las 72 horas	0.65	0.009	(0.55 – 0.73)

Nota. Fuente: HPBO. Elaborado por: Ariana Delgado

CAPÍTULO VI

Discusión

Al ser la sepsis una de las principales causas de mortalidad en la población pediátrica sobre todo en países en desarrollo, establecer un pronóstico en los pacientes con este diagnóstico es fundamental pues permite localizar a aquellos que presenten un mayor riesgo de muerte o de otros desenlaces secundarios. Numerosos estudios han establecido la relación entre el ADE y patologías graves como la sepsis, aunque las investigaciones en pacientes pediátricos son más limitadas. El presente estudio tuvo como objetivo determinar si el ADE medido tanto al ingreso como a las 72 horas posteriores funciona como un marcador pronóstico en los pacientes con diagnóstico de sepsis en el HPBO.

El presente estudio incluyó un total de 149 pacientes diagnosticados con sepsis que estuvieron hospitalizados en el HPBO. El rango de edad estudiado fue de 1 mes a 14 años 11 meses, con una media de 3.59. El grupo de edad con mayor número de pacientes diagnosticados con sepsis fue el grupo de lactantes menores (35%). Del total de pacientes el 56% correspondió al sexo masculino y 44% al sexo femenino. Con respecto a la presencia de comorbilidades en la se encontró que más de la mitad de la población (60%) presentó una o más comorbilidades, este resultado concuerda con Rocha, (2021) que, de los 266 pacientes incluidos en su investigación, evidenció que el 75% presentaban patologías previas. La tasa de mortalidad general por sepsis pediátrica calculada en este estudio fue de 24%, lo que coincide con un estudio realizado en 128 hospitales en 26 países (59 en América del Norte, 39 en Europa, 10 en América del Sur, 10 en Asia, 7 en Australia y 3 en África) que reportó una mortalidad hospitalaria del 25% (Weiss, 2016). Rocha, (2021) en su

investigación realizada en Colombia determinó una tasa de mortalidad similar con un valor de 17.3%.

En cuanto a la etiología de la sepsis, en esta investigación se encontró que el principal origen fue el respiratorio (70%), hallazgo que concuerda con Rocha, et al. (2021), que en su estudio establece que la principal etiología de sepsis fue de origen respiratorio en un 65%. Weiss, (2015) establece también que el respiratorio (40%) fue el sitio primario más común de infección. Se evidenció además que el segundo origen más común de sepsis fue abdominal, seguido de genitourinario, del sistema nervioso central y piel; resultados que difieren parcialmente con Cruz, (2020), que establece que el sitio más común de infección que desencadenó sepsis fue respiratorio seguido de abdominal, sistema nervioso central, genitourinario y por último piel.

El principal desenlace analizado en esta investigación fue la mortalidad. Al correlacionar el ADE y mortalidad se evidenció que el valor medido al ingreso no se asoció significativamente, mientras que un valor ≥ 15% medido a las 72 horas sí se asoció significativamente (OR 3.32, p = 0.005) con mortalidad. Khanbabaee, at al. (2018), determinó que el ADE medido al ingreso tuvo una correlación significativa con la mortalidad (p = 0,01), y la media de ADE al ingreso en pacientes que fallecieron fue mayor que la de los pacientes que no fallecieron (15,9 % frente a 14,7 %), pero el ADE medido a las 72 horas y a los 8 días no se correlacionaron con la mortalidad. Wang, (2021) estableció que el ADE en valores altos en pacientes sépticos se asoció con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria a los 30 días, shock séptico e ingreso en la UCI (Tsung, et al. 2021). Kim, et al. 2013., determinó que los pacientes con valores altos de ADE al inicio y a las 72 horas exhibieron los riesgos más altos de mortalidad a los 28 y 90 días, mientras que los pacientes con

un nivel de ADE normal tenían los riesgos de mortalidad más bajos. Por otro lado, Devina, et al. (2016) no logró encontrar asociaciones significativas entre el valor de ADE y mortalidad (p = 0,749).

Otros desenlaces que se investigaron de forma secundaria fueron el ingreso de los pacientes a UCI, la necesidad de ventilación mecánica y la necesidad de vasoactivos; en todos los casos se utilizó un valor de corte del 15%. Rocha, (2021) en su estudio identificó que el valor de ADE se correlacionó inversamente pero significativamente con el uso de ventilación mecánica (p = 0,001); sin embargo, no se correlacionó con el uso de medicamentos vasoactivos (p = 0.63), lo que difiere con los hallazgos del presente estudio, donde se encontró que el valor de ADE a las 72 horas se correlacionó positiva y significativamente con el uso de vasoactivos y la necesidad de ventilación mecánica con un OR de 3.32, p = < 0.001 y OR de 3.50, p = 0,001 respectivamente.

El análisis de la curva ROC en nuestra investigación, arrojó que de ADE medido a las 72 horas posee una mejor área bajo la curva con un valor de 0.65 (95% IC 0.55 – 0.73, p= 0.009) en comparación con el ADE al ingreso. Ramby, et al. (2015) en su estudio determinó un área bajo la curva para mortalidad también de 0.65 (95 % IC 0.55 – 0.75) y Rocha, et al. (2021) evidenció que el ADE mostró un área bajo la curva de 0.68 (95% IC 0.59 – 0.76); de esta forma se logra determinar que los resultados fueron muy similares en los tres estudios. Además, se encontró que el punto de corte óptimo de ADE para predecir mortalidad fue de 15.35%, con una sensibilidad de 75%, una especificidad de 61%, valor predictivo positivo de 38% y valor predictivo negativo de 88.60%.

Finalmente, las investigaciones además establecen un valor de ADE de corte óptimo para predecir la mortalidad con base a la población estudiada. Ramby, et al. (2015) identifica que el punto de corte óptimo fue ≥14,5 %, con una sensibilidad del 69 % y especificidad del 54%. En el presente estudio, el punto de corte óptimo fue de 15.35%, valor que tuvo una sensibilidad de 75%, una especificidad de 61%.

Como se ha mencionado en varios apartados, es esencial que los pacientes pediátricos diagnosticados con sepsis y que tengan un mayor riesgo de mortalidad reciban intervenciones rápidas y más agresivas lo que permitiría reducir la tasa de mortalidad por esta causa. Con los resultados obtenidos en este estudio, el ADE podría ser utilizado como un marcador pronóstico dentro de la práctica clínica. Una de las propiedades que hacen que el ADE sea un biomarcador atractivo es su costo relativamente bajo, su disponibilidad y su rápida obtención incluido en el panel de hemograma completo.

Limitaciones

a. Al ser un estudio retrospectivo, la población estudiada disminuyó considerablemente debido a que no se disponía de los registros médicos o estos estaban incompletos.

b. Otra limitación de esta investigación es que no fue posible evaluar algunas variables de confusión que podrían influir en los valores de ADE como la deficiencia de hierro o marcadores del estado nutricional, debido a que no todos los pacientes contaban con estos datos dentro de su historial.

c. Al ser el HPBO un hospital de referencia, muchos pacientes son transferidos a este hospital y no se logra tener acceso a los exámenes de laboratorio realizados desde su ingreso en otras unidades de salud.

d. Finalmente, debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio, no se pudo probar la utilidad del ADE comparado con otros marcadores o puntajes de escalas pronósticas, ya que no todos los pacientes contaban con estos resultados, caso contrario la población hubiese disminuido haciendo que la muestra fuese insuficiente y los resultados no confiables.

Conclusiones

- El valor de ADE medido al ingreso al HPBO no se asoció con mortalidad ni con otros desenlaces secundarios como ingreso a UCI, necesidad de vasoactivos o necesidad de ventilación mecánica.

- El valor de ADE ≥ 15% a las 72 horas posteriores al ingreso al HPBO se asoció significativamente con aumento de mortalidad, necesidad de vasoactivos y necesidad de ventilación mecánica en pacientes con diagnóstico de sepsis con valores de OR de 3.32, 3.32 y 3.50 respectivamente.

- El ADE a las 72 horas posteriores al ingreso funcionó como buen marcador pronóstico de mortalidad, lo que se demostró mediante el análisis del área bajo la curva.

- Se obtuvo un punto de corte óptimo del ADE a las 72 horas de 15.35%, este valor que tuvo una sensibilidad de 75%, una especificidad de 61%.

- No se encontraron diferencias significativas entre el sexo y edad respecto a la mortalidad. Sin embargo, sí se encontró significancia estadística entre la presencia de comorbilidad y mortalidad.

Recomendaciones

- Se recomienda proponer al ADE a las 72 horas posteriores al ingreso como un marcador pronóstico en los pacientes pediátricos que sean diagnosticados con sepsis debido a que es un valor que forma parte de la biometría hemática y no necesita de un procesamiento adicional y por tanto tampoco representa un costo extra, siempre y cuando los pacientes no tengan antecedentes de enfermedad renal crónica o enfermedades hematológicas de base.

- Se recomienda realizar más estudios que evalúen la asociación del ADE como marcador pronóstico en pacientes con otras enfermedades críticas pediátricas.

- Se recomienda ampliar la investigación en neonatos con diagnóstico de sepsis. Esto permitirá determinar si los resultados obtenidos en este estudio son similares o diferentes.

- Se recomienda realizar estudios que comparen el ADE con otros marcadores o escalas pronósticas. Lo cual permitirá establecer qué tanta utilidad puede tener el ADE frente a otros marcadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barrios, N. (2020). *Ancho de Distribución Eritrocitario como Biomarcador Pronóstico en el neonato con Sepsis*. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
- Bulatova, Y. Y., Maltabarova, N. A., Zhumabayev, M. B., Li, T. A., & Ivanova, M. P. (2020a). Modern Diagnostics of Sepsis and Septic Shock in Children. *Electronic Journal of General Medicine*, *17*(5), em216. https://doi.org/10.29333/ejgm/7879
- Chiscano-Camón, L., Plata-Menchaca, E., Ruiz-Rodríguez, J. C., & Ferrer, R. (2022). Fisiopatología del shock séptico. *Medicina Intensiva*, *46*, 1–13. https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.03.017
- Choez, J., & Poveda, F. (2023). Marcadores bioquímicos de mal pronóstico en pacientes con sepsis. *Revista Sanitaria de Investigación*.
- Cruz, A. T., Lane, R. D., Balamuth, F., Aronson, P. L., Ashby, D. W., Neuman, M. I., Souganidis, E. S., Alpern, E. R., & Schlapbach, L. J. (2020a). Updates on pediatric sepsis. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, *1*(5), 981–993. https://doi.org/10.1002/emp2.12173
- de Souza, D. C., Shieh, H. H., Barreira, E. R., Ventura, A. M. C., Bousso, A., & Troster, E. J. (2016a). Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America*. *Pediatric Critical Care Medicine*, *17*(8), 727–734. https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000847
- Dietrich, A. (2022). *Sepsis in Children*. DynaMed.
- Georgescu, A. M., Banescu, C., Azamfirei, R., Hutanu, A., Moldovan, V., Badea, I., Voidazan, S., Dobreanu, M., Chirtes, I. R., & Azamfirei, L. (2020). Evaluation of TNF-α

genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression. *BMC Infectious Diseases*, *20*(1), 221. https://doi.org/10.1186/s12879-020-4910-6

- Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005). International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatric Critical Care Medicine*, *6*(1), 2–8. https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
- Hodeib, M., Morgan, D., Hedaya, A., & Waked, N. (2022a). A study of elevated red cell distribution width (RDW) in early-onset neonatal sepsis. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, *70*(1), 21. https://doi.org/10.1186/s43054-022-00112-3
- Horne, B. D., Muhlestein, J. B., Bennett, S. T., Muhlestein, J. B., Ronnow, B. S., May, H. T., Bair, T. L., & Anderson, J. L. (2015). Association of the dispersion in red blood cell volume with mortality. *European Journal of Clinical Investigation*, *45*(6), 541–549. https://doi.org/10.1111/eci.12432
- Hospital Pediátrico Baca Ortiz. (2021). Sepsis y Shock séptico. Protocolos de Cuidado Crítico Pediátrico (1era ed., pp. 614–620).
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). (2020). *Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios* .
- Jarczak, D., Kluge, S., & Nierhaus, A. (2021). Sepsis—Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Frontiers in Medicine*, *8*. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302
- Kawasaki, T. (2017). Update on pediatric sepsis: a review. *Journal of Intensive Care*, *5*(1), 47. https://doi.org/10.1186/s40560-017-0240-1
- Khanbabaee, G., Hashemi, S. M., Salarian, S., Fariborzi, M. R., & Kiumarsi, A. (2018). Red Cell Distribution Width Elevation and Sepsis in Pediatric Critically Ill Patients. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, *6*(2). https://doi.org/10.5812/pedinfect.12210

- Kim, Y. A., Ha, E.-J., Jhang, W. K., & Park, S. J. (2013). Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Medicine*, *39*(10), 1818–1823. https://doi.org/10.1007/s00134-013-2959-z
- Krishna, V., Pillai, G., & Velickakathu Sukumaran, S. (2021). Red Cell Distribution Width As a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.12912
- Li, N., Zhou, H., & Tang, Q. (2017). Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Disease Markers*, *2017*, 1–23. https://doi.org/10.1155/2017/7089493
- Mahmoodpoor, A., Yousefi, B., Ghamari, A. A., Soleimanpour, H., & Karimian, A. (2020a). Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Multiple Clinical Studies. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, *24*(1), 49–54. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23328
- Neviere, R. (2022). *Pathophysiology of sepsis*. UpToDate.
- Öncel, S. (2017). Sepsis in Children. In *Intensive Care*. InTech. https://doi.org/10.5772/68013
- Pedro, T. da C. S., Morcillo, A. M., & Baracat, E. C. E. (2015). Etiology and prognostic factors of sepsis among children and adolescents admitted to the intensive care unit. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, *27*(3). https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150044
- Ramby, A. L., Goodman, D. M., Wald, E. L., & Weiss, S. L. (2015). Red Blood Cell Distribution Width as a Pragmatic Marker for Outcome in Pediatric Critical Illness. *PLOS ONE*, *10*(6), e0129258. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129258

- Rocha-Arrieta, M. C., De la Hoz-Bequis, F., Guzmán-Corena, Á., Muñoz-Mejía, C., & Castro-Dager, Á. (2021). Ancho de distribución eritrocitaria como marcador asociado a riesgo de mortalidad en niños en cuidados intensivos. *Medicina y Laboratorio*, *25*(3), 633–647. https://doi.org/10.36384/01232576.454
- Salvagno, G. L., Sanchis-Gomar, F., Picanza, A., & Lippi, G. (2015a). Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *52*(2), 86–105. https://doi.org/10.3109/10408363.2014.992064
- Sánchez, J., De Carlos, J., & Gil, J. (2020). Protococolo de Diagnóstico y Tratamiento del Shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica. *Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos*.
- Sazawal, S., Dhingra, U., Dhingra, P., Dutta, A., Shabir, H., Menon, V. P., & Black, R. E. (2014). Efficiency of red cell distribution width in identification of children aged 1-3 years with iron deficiency anemia against traditional hematological markers. *BMC Pediatrics*, *14*(1), 8. https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-8
- Silva Litao, M. K., & Kamat, D. (2018). Back to Basics: Red Blood Cell Distribution Width: Clinical Use beyond Hematology. *Pediatrics In Review*, *39*(4), 204–209. https://doi.org/10.1542/pir.2017-0118
- Tonial, C. T., Costa, C. A. D., Andrades, G. R. H., Crestani, F., Bruno, F., Piva, J. P., & Garcia, P. C. R. (2021a). Performance of prognostic markers in pediatric sepsis. *Jornal de Pediatria*, *97*(3), 287–294. https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.07.008
- Weiss, S. L., Fitzgerald, J. C., Pappachan, J., Wheeler, D., Jaramillo-Bustamante, J. C., Salloo, A., Singhi, S. C., Erickson, S., Roy, J. A., Bush, J. L., Nadkarni, V. M., & Thomas,

N. J. (2015a). Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *191*(10), 1147–1157. https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2323OC

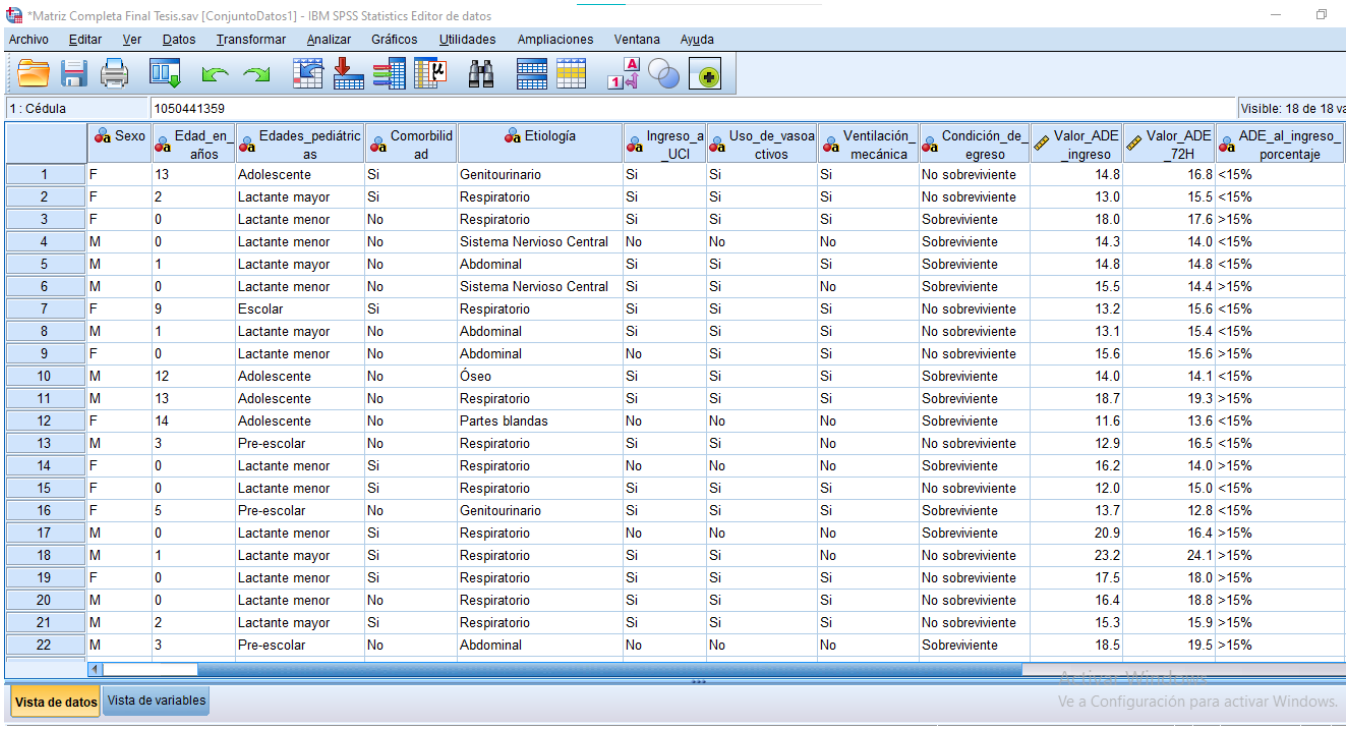
- World Health Organization. (2020). *Global Report on the Epidemiology and Burden of Sepsis*.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de Registro de Datos en Microsoft Excel

	A	C	D	E	G	H	I	J	K	L	M	N
1	N°	Sexo	Edad en años	Edades Pediátricas	Comorbilidad	Origen de la sepsis	Ingreso a UCI	Uso de vasoactivos	Ventilación mecánica	Condición de Egreso (Sobreviviente/ No sobreviviente)	Valor de ADE % al ingreso	Valor de ADE % 72 horas
2	1	F	13	Adolescente	Si	Genitourinario	Si	Si	Si	No sobreviviente	14.8	16.8
3	2	F	2	Lactante mayor	Si	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	13	15.5
4	3	F	0	Lactante menor	No	Respiratorio	Si	Si	Si	Sobreviviente	17.8	18.5
5	4	M	0	Lactante menor	No	Sistema Nervioso Ce	No	No	No	Sobreviviente	14.3	14
6	5	M	1	Lactante mayor	No	Abdominal	Si	Si	Si	Sobreviviente	14.2	14.8
7	6	M	0	Lactante menor	No	Sistema Nervioso Ce	Si	Si	Si	Sobreviviente	15.5	14.4
8	7	F	9	Escolar	Si	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	13.1	15.6
9	8	M	1	Lactante mayor	No	Abdominal	Si	Si	Si	No sobreviviente	13.1	15.4
10	9	F	0	Lactante menor	No	Abdominal	No	Si	Si	No sobreviviente	13.3	15.6
11	10	M	12	Adolescente	No	Óseo	Si	Si	Si	Sobreviviente	12.7	13
12	11	M	13	Adolescente	No	Respiratorio	Si	Si	Si	Sobreviviente	14	14.3
13	12	F	14	Adolescente	No	Partes blandas	No	No	No	Sobreviviente	11.6	13.6
14	13	M	3	Pre-escolar	No	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	15.7	16.5
15	14	F	0	Lactante menor	Si	Respiratorio	No	No	No	Sobreviviente	13.6	14
16	15	F	0	Lactante menor	Si	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	13.2	15
17	16	F	5	Pre-escolar	No	Genitourinario	Si	Si	Si	Sobreviviente	13.7	14.2
18	17	M	0	Lactante menor	Si	Respiratorio	No	No	No	Sobreviviente	18	16.4
19	18	M	1	Lactante mayor	Si	Respiratorio	Si	SI	Si	No sobreviviente	22.5	26.3

Anexo 2. Matriz de Daros en SPSS



	Sexo	Edad_en_años	Edades_pediátricas	Comorbilidad	Etiología	Ingreso_a_UCI	Uso_de_vasoactivos	Ventilación_mecánica	Condición_de_egreso	Valor_ADE_ingreso	Valor_ADE_72H	ADE_al_ingreso_porcentaje
1	F	13	Adolescente	Si	Genitourinario	Si	Si	Si	No sobreviviente	14.8	16.8	<15%
2	F	2	Lactante mayor	Si	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	13.0	15.5	<15%
3	F	0	Lactante menor	No	Respiratorio	Si	Si	Si	Sobreviviente	18.0	17.6	>15%
4	M	0	Lactante menor	No	Sistema Nervioso Central	No	No	No	Sobreviviente	14.3	14.0	<15%
5	M	1	Lactante mayor	No	Abdominal	Si	Si	Si	Sobreviviente	14.8	14.8	<15%
6	M	0	Lactante menor	No	Sistema Nervioso Central	Si	Si	No	Sobreviviente	15.5	14.4	>15%
7	F	9	Escolar	Si	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	13.2	15.6	<15%
8	M	1	Lactante mayor	No	Abdominal	Si	Si	Si	No sobreviviente	13.1	15.4	<15%
9	F	0	Lactante menor	No	Abdominal	No	Si	Si	No sobreviviente	15.6	15.6	>15%
10	M	12	Adolescente	No	Óseo	Si	Si	Si	Sobreviviente	14.0	14.1	<15%
11	M	13	Adolescente	No	Respiratorio	Si	Si	Si	Sobreviviente	18.7	19.3	>15%
12	F	14	Adolescente	No	Partes blandas	No	No	No	Sobreviviente	11.6	13.6	<15%
13	M	3	Pre-escolar	No	Respiratorio	Si	Si	No	No sobreviviente	12.9	16.5	<15%
14	F	0	Lactante menor	Si	Respiratorio	No	No	No	Sobreviviente	16.2	14.0	>15%
15	F	0	Lactante menor	Si	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	12.0	15.0	<15%
16	F	5	Pre-escolar	No	Genitourinario	Si	Si	Si	Sobreviviente	13.7	12.8	<15%
17	M	0	Lactante menor	Si	Respiratorio	No	No	No	Sobreviviente	20.9	16.4	>15%
18	M	1	Lactante mayor	Si	Respiratorio	Si	Si	No	No sobreviviente	23.2	24.1	>15%
19	F	0	Lactante menor	Si	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	17.5	18.0	>15%
20	M	0	Lactante menor	No	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	16.4	18.8	>15%
21	M	2	Lactante mayor	Si	Respiratorio	Si	Si	Si	No sobreviviente	15.3	15.9	>15%
22	M	3	Pre-escolar	No	Abdominal	No	No	No	Sobreviviente	18.5	19.5	>15%