

11224



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETROLEOS MEXICANOS  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

## CAMBIOS EN EL ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA (ADE) EN PACIENTES CON SEPSIS.

### T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LA ESPECIALIDAD EN: MEDICINA DEL ENFERMO  
EN ESTADO CRITICO

PRESENTA:

**DR. VLADIMIR CONTRERAS DOMINGUEZ**

TUTOR:

**DR. RAUL CARRILLO ESPER**



AGOSTO 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

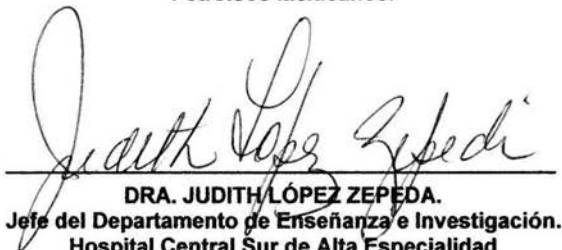
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.




---

**DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA.**  
Director.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos.



---

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA.**  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos.



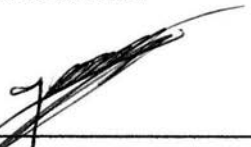
---

**DR. RAÚL CARRILLO ESPER.**  
Jefe del Servicio de Terapia Intensiva y Titular del curso de especialización en Medicina  
del Enfermo en Estado Crítico.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos.



---

**DR. RAÚL CARRILLO ESPER**  
Tutor de Tesis.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos.



---

**DR. FERNANDO NEIL NUÑEZ MONROY.**  
Asesor de Tesis.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad  
Petróleos Mexicanos.



## **AGRADECIMIENTOS.**

A mis padres Gerardo y Lety por todo el amor brindado y enseñarme a mirar adelante en todo momento con la frente muy en alto. Cada día soy mejor por ustedes.

A Gerardo y Gabriel por el cariño que me han compartido y toda la confianza depositada en mí.

A mi maestro Dr Raúl Carrillo E. por brindarme la oportunidad de crecer y toda su dedicación. No tengo palabras para agradecer sus enseñanzas.

A los Drs. Fernando Nuñez, Antonio González y Angel Ramírez por su importante contribución en el proceso de enseñanza.

A mis compañeros y amigos por permitirme compartir estos años de formación y todo el apoyo brindado a lo largo de las largas y difíciles jornadas.

Al personal del laboratorio clínico y banco de sangre por su valiosa cooperación en el desarrollo de esta investigación.

## INDICE

DIRECTIVOS DEL HOSPITAL	02
AGRADECIMIENTOS	03
<b>I. Introducción</b>	
a. Definición del problema	05
b. Marco teórico	05
c. Escala APACHE II	10
d. Escala SOFA	14
e. Justificación	15
f. Hipótesis	15
<b>II. Objetivo General</b>	15
<b>III. Material y métodos</b>	
a. Diseño de estudio	15
b. Criterios de inclusión	16
c. Criterios de exclusión	17
<b>IV. Resultados</b>	18
<b>V. Discusión</b>	26
<b>VI. Conclusión</b>	27
<b>VII. Bibliografía</b>	28

# **CAMBIOS EN EL ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA (ADE) EN PACIENTES CON SEPSIS.**

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **DEFINICION DEL PROBLEMA.**

La disminución en el aporte celular de oxígeno en los pacientes con sepsis es secundaria a la vasodilatación con la consecuente hipoperfusión sistémica y activación de la coagulación. Sin embargo, existen otros factores poco estudiados como son las alteraciones reológicas de los eritrocitos que incluyen cambios estructurales, constitucionales y en la flexibilidad de éstos. La importancia de estos cambios estructurales eritrocitarios y su participación fisiopatológica en pacientes con sepsis han sido poco estudiadas.

### **MARCO TEORICO.**

La sepsis grave y el choque séptico constituyen la principal causa de muerte en la unidad de cuidados intensivos con una mortalidad del 30 al 50%. La fisiopatología de la sepsis incluye una liberación masiva de factores humorales y celulares, acompañados de un incremento en el gasto cardíaco con una maldistribución del flujo sanguíneo que puede culminar en una disminución de la disponibilidad de oxígeno celular.<sup>1</sup> Los leucocitos han sido estudiados como una rama efectora primordial en el establecimiento de la respuesta inflamatoria pero las alteraciones reológicas durante la sepsis han sido poco estudiadas.

Una de las alteraciones más frecuentes encontradas en los pacientes de la UTI es la anemia. Los factores involucrados en la génesis de esta entidad incluyen alteración en la eritropoyesis, alteraciones en el metabolismo del hierro y supresión de la médula ósea.<sup>2</sup> Los mediadores proinflamatorios liberados durante la sepsis tienen la capacidad de disminuir la respuesta de la eritropoyetina a la

anemia, principalmente interleucina 1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT-  $\alpha$ ).<sup>3</sup> Las citocinas proinflamatorias también alteran el metabolismo de hierro induciendo la transcripción y traducción de la ferritina (principal proteína de almacenamiento de hierro). Alternativamente se incrementan los depósitos de hierro por medio de la vía del sistema reticuloendotelial con limitación del hierro circulante disponible para la eritropoyesis. El óxido nítrico, se incrementa durante la sepsis por la excesiva expresión de sintasa inducible de óxido nítrico, también altera el metabolismo del hierro a través de inhibición en la traducción del mRNA de la sintasa eritrocitaria del ácido amino levulínico activando proteínas citoplasmáticas reguladores de hierro y disminución en la actividad de ferroquelatasa perpetuando así la inhibición en el último paso de la síntesis del grupo heme.<sup>4-6</sup>

Las concentraciones bajas de ácido fólico, vitamina B12 y hierro pueden contribuir a la eritropoyesis inefectiva en los pacientes sépticos. Los estudios realizados por Von Ahsen en 1999 en pacientes de terapia intensiva encontraron niveles normales de vitamina B12 pero bajos de hierro y ácido fólico en algunos pacientes con anemia. Sin embargo, no hubo variación en el tamaño eritrocitario por lo que no se ha establecido una correlación con estas deficiencias vitamínicas.<sup>7</sup> Rodríguez y col., reportaron en pacientes críticamente enfermos deficiencia de hierro en 9%; vitamina B12, 2% y ácido fólico en 2%, concluyendo que es posible que la alteración en el metabolismo de hierro contribuya en forma menor al desarrollo de anemia en pacientes críticamente enfermos.<sup>8</sup>

En condiciones normales, los eritrocitos tienen una gran flexibilidad, lo cual permite que se lleve a cabo la circulación capilar, puesto que el diámetro normal del eritrocito en los seres humanos es de 8  $\mu\text{m}$ , muy superior al diámetro de los capilares (2-3  $\mu\text{m}$ ). La deformabilidad de los eritrocitos es posible por las características constitutivas del complejo citoesqueleto. Las alteraciones en la flexibilidad eritrocitaria son frecuentes en pacientes con sepsis así como la activación de la coagulación con microtrombosis por lo que muchos autores consideran una posible participación de los eritrocitos en el desarrollo de disfunción orgánica múltiple.<sup>9</sup> En investigaciones se ha demostrado la presencia de receptores en la membrana

plasmática de los eritrocitos, entre los que se incluyen receptores a insulina y para agonistas  $\beta$ -adrenérgicos. Se ha postulado que estos receptores participan en la flexibilidad eritrocitaria y que pueden ser alterados durante la sepsis.<sup>10</sup> Otros factores que alteran la flexibilidad eritrocitaria en estas condiciones incluyen la interacción con leucocitos con la consecuente liberación de radicales libres, incremento en el calcio libre intracelular y disminución del adenosintrifosfato (ATP). Las proteínas constituyentes del citoesqueleto eritrocitario influyen sobre esta capacidad de los eritrocitos. La glicoproteína A es una proteína transmembrana altamente glucosilada (60% de su peso se atribuye a carbohidratos), debido a la asociación de esta proteína con otras proteínas de membrana eritrocitaria constituyen una unidad dinámica. Las cargas negativas del eritrocito se deben primordialmente al ácido sialico y es responsable de la ausencia de agregación eritrocitaria.<sup>9</sup> Diferentes investigaciones han demostrado incremento en la agregación eritrocitaria y disminución en su flexibilidad durante la sepsis. Recientemente se ha propuesto que en los pacientes con sepsis ocurre una disminución del ácido sialico y que esto puede ser responsable de la disminución de la flexibilidad eritrocitaria observada en esta condición.

Los estudios con microscopia electrónica en pacientes con choque hemorrágico han demostrado la presencia de crenocitos en arteriolas, vénulas y capilares; durante la fase de choque refractario prácticamente todos los eritrocitos encontrados son esferocitos y crenocitos.<sup>11</sup> La importancia de estos hallazgos es la probable participación en la génesis de disfunción orgánica múltiple debido a que los eritrocitos dañados pierden su capacidad de flexibilidad en la microcirculación con la consecuente disminución del flujo microvascular e hipoxia a este nivel. Los estudios experimentales de Sergey B. y cols.,<sup>12</sup> *in vivo* con roedores demostraron alteraciones morfológicas en los eritrocitos al final del estado de choque hemorrágico con persistencia de hasta 6 horas posteriores a la reanimación así como una relación directamente proporcional entre la magnitud del insulto y el grado de daño eritrocitario.

Durante los episodios de sepsis se han descrito también importantes alteraciones estructurales y funcionales en los eritrocitos.



El componente lípido del lipopolisacárido (LPS) es probablemente el responsable de estas alteraciones. Los eritrocitos suspendidos en solución salina con fosfato no presentaron alteración al ser incubados con LPS, mientras que los eritrocitos incubados con LPS en sangre total mostraron una marcada disminución en su capacidad de deformidad lo cual se atribuye a la activación de leucocitos, plaquetas, radicales libres de oxígeno originados por los leucocitos y el tejido isquémico y las citocinas que alteran la flexibilidad eritrocitaria.<sup>13, 14</sup> Los estudios de Pöschl y cols., encontraron que la disminución en la deformabilidad eritrocitaria se asocia a la cantidad de ácido hidroximirístico determinado en la membrana eritrocitaria. Este ácido es un componente del LPS en las bacterias Gram negativas que no ha sido aislado en las células humanas, por lo que es posible que la unión de la endotoxina afecta en forma directa las propiedades mecánicas de los eritrocitos.<sup>15</sup>

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es una variable que indirectamente mide el tamaño eritrocitario, el rango normal es de 11.5 a 14.5 y valores superiores indican una mayor variación en el tamaño eritrocitario. El análisis del ADE se realiza a través de un sistema computarizado y se interpreta como la variación que presentan en cuanto a tamaño las poblaciones de eritrocitos analizados. El ADE tiene una estrecha relación con el volumen corpuscular medio, ya que es éste último el valor promedio del volumen eritrocitario y el ADE establece las variaciones existentes en la muestra analizada, el hallazgo de un ADE elevado traduce una mayor variación en el tamaño eritrocitario o bien una población heterogénea de eritrocitos. Por lo que el ADE puede ser considerado como una herramienta sencilla y barata para determinar las variaciones morfológicas en el eritrocito durante los episodios de sepsis, sepsis grave y choque séptico.<sup>16-22</sup>

Existen varias escalas empleadas para determinar en forma objetiva y universal la gravedad de la enfermedad en los pacientes en estado crítico, las dos más empleadas son APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) y SOFA (Sepsis Related Organ Failure). La escala de valoración de APACHE II fue descrita por el Dr. William A. Knaus en 1985 y publicada en la revista Critical Care

Medicine. El sistema de puntuación APACHE II está conformado por tres apartados que se describen a continuación:

1. **Puntuación de las alteraciones fisiológicas agudas.** Se obtiene a partir de 12 mediciones clínicas durante 24 horas siguientes al ingreso en la UCI. Se elige la medición más anormal para generar el componente APS (acute physiology score) de la puntuación de APACHE II.
2. **Ajuste según la edad.** Se suman de dos a seis puntos en los pacientes mayores de 44 años.
3. **Evaluación de procesos crónicos.** Se realiza un ajuste adicional para los pacientes con insuficiencias orgánicas graves y crónicas que afecten el sistema cardiovascular, pulmonar, hepático e inmunológico.

VARIABLES FISIOLÓGICAS	Límites superiores anormales				Norma I	Límites inferiores anormales			
	+4	+3	+2	+1		0	+1	+2	+3
Temperatura, rectal (°C)	≥41°	39-40,9°	---	38,5-38,9°	36-38,4°	34-34,5°	32-33,9°	30-31,9°	≤29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129	---	70-109	---	50-69	---	≤49
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	≥180	140-179	110-139	---	70-109	---	55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (resp/minuto)	≥50	33-49	---	25-34	12-24	10-11	6-9	---	≤5
<b>Oxigenación: AaDO<sub>2</sub> o PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>									
a. FiO <sub>2</sub> ≥0,5, registrar AaDO <sub>2</sub>	≥500	350-499	200-349	---	<200	---	---	---	---
b. FiO <sub>2</sub> <0,5, registrar sólo PaO <sub>2</sub>	---	---	---	---	PO <sub>2</sub> >70	PO <sub>2</sub> 61-70	---	PO <sub>2</sub> 55-60	PO <sub>2</sub> <55
pH arterial	≥7,7	7,6-7,69	---	7,5-7,59	7,33-7,49	---	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sodio sérico (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	---	120-129	111-119	≤110
Potasio sérico (mmol/l)	≥7	6-6,9	---	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	---	<2,5
Creatinina sérica (mg/dl) (puntuación)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9	---	0,6-1,4	---	<0,6	---	---

<b>doble para I Renal Aguda)</b>									
<b>Hematocrito (%)</b>	≥60	---	50-50,9	46-49,9	30-45,9	---	20-20,9	---	<20
<b>Recuento de leucocitos (total/mm<sup>3</sup>)</b>	≥40	---	20-39,9	15-19,9	3-14,9	---	1-2,9	---	<1
<b>Puntuación por escala de GLASGOW = 15 – Puntuación GCS real</b>									
<b>A. PUNTUACION FISIOLÓGICA AGUDA TOTAL= Sumar los puntos de las 12 variables.</b>									
<b>HCO<sub>3</sub> sérico (venoso, mmol/l) (no es de elección, usar si no hay GSA)</b>	≥52	41-51,9	---	32-40,9	22-31,9	---	18-21,9	15-17,9	<15

### B. PUNTOS POR EDAD:

Se asignan puntos por edad de la siguiente forma:

EDAD (años)	PUNTOS
< 44	0
45 -54	2
55 - 64	3
65 - 74	5
> 74	6

### **C. PUNTOS POR ENFERMEDADES CRÓNICAS:**

Si el paciente tiene antecedentes de insuficiencia grave de sistemas orgánicos o está inmunocomprometido, asignar puntos de la siguiente forma:

1. Para pacientes no quirúrgicos o postoperatorios de urgencias: 5 puntos y para pacientes postoperatorios electivos: 2 puntos.

#### **Definiciones:**

Un estado de insuficiencia orgánica o inmunodeficiencia ha de ser evidente antes del ingreso hospitalario y cumplir los criterios siguientes:

**Hepático:** Cirrosis demostrada por biopsia e hipertensión portal documentada; episodios de hemorragia GI alta y previa, atribuida a la hipertensión portal, o episodios previos de insuficiencia hepática/encefalopatía/coma.

**Cardiovascular:** Clase funcional IV de la New York Heart Association.

**Respiratorio:** Enfermedad restrictiva, obstructiva crónica, o vasculopatía que origina una grave limitación del ejercicio, por ejemplo, incapaz de subir escaleras o realizar actividades domésticas; o hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave (> 40 mmHg) documentadas, o dependencia de un ventilador.

**Renal:** Requerimiento de diálisis crónica.

**Inmunosupresión:** Condición que suprime la resistencia a las infecciones, como consecuencia del tratamiento inmunosupresor, quimioterapia/radioterapia, tratamiento esteroide prolongado o reciente con dosis elevadas; o de una enfermedad avanzada como leucemia, linfoma, SIDA.

## Puntuación APACHE II

Suma de **A + B + C**

**A** Puntos de PFA: \_\_\_\_\_

**B** Puntos de edad: \_\_\_\_\_

- AaDO<sub>2</sub>: gradiente alveolo-arterial de oxígeno; GSA: gasometría sanguínea arterial; PFA: puntuación fisiológica aguda; FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno; GCS: escala de coma de Glasgow; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno.

De acuerdo a las puntuaciones obtenidas se realiza el pronóstico de mortalidad con la siguiente tabla:

PUNTUACION DE APACHE	MORTALIDAD HOSPITALARIA (%)	
	NO OPERATORIA	POSTOPERATORIA
0-4	4	1
5-9	6	3
10-14	12	6
15-19	22	11
20-24	40	29
25-29	51	37
30-34	71	71
+ 35	82	87

La escala de SOFA (Sepsis Related Organ Failure) fue descrita por Vincent y cols. en 1996. Esta escala valora diferentes variables de las que se obtiene un puntaje y de acuerdo a su rango se determina la gravedad y la mortalidad, a diferencia de APACHE II incluye disfunciones hepática y hematológica, las cuales son muy frecuentes en los enfermos en estado crítico, así como el empleo de inotrópicos y vasoconstrictores. En la tabla siguiente se establece los puntajes en la escala de SOFA:

<b>ESCALA DE SOFA</b>				
<b>PUNTUACION</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Cardiovascular</b>	<b>PAM &lt; 70</b>	<b>Dopamina ≤ 5 mcg/kg/min o Dobutamina (cualquier dosis)</b>	<b>Dopamina &gt; 5 o Epinefrina ≤ 0.1 o Norepinefrina ≤ 0.1</b>	<b>Dopamina &gt; 15 o Epinefrina ≥ 0.1 o Norepinefrina ≥ 0.1</b>
<b>Respiratorio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mmHg</b>	<b>&lt; 400</b>	<b>&lt; 300</b>	<b>&lt; 200</b>	<b>&lt; 100</b>
<b>Coagulación Plaquetas X10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	<b>&lt;150</b>	<b>&lt;100</b>	<b>&lt;50</b>	<b>&lt;20</b>
<b>Hígado Bilirrubinas (mg/dl)</b>	<b>1.2 – 1.9</b>	<b>2.0 – 5.9</b>	<b>6.0 – 11.9</b>	<b>&gt; 12</b>
<b>Sistema Nervioso Central. Escala de coma de Glasgow</b>	<b>13 -14</b>	<b>10 - 12</b>	<b>6 - 9</b>	<b>&lt; 6</b>
<b>Creatinina sérica. (mg/dl)</b>	<b>1.2 - 1.9</b>	<b>2.0 – 3.4</b>	<b>3.5 – 4.9</b>	<b>&gt; 5</b>

## **JUSTIFICACION.**

La sepsis, sepsis grave y el choque séptico son las principales causas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); las alteraciones en la microcirculación correlacionan con el estado de gravedad del paciente. La disminución en la flexibilidad del eritrocito es resultado de una alteración en el citoesqueleto lo cual agravará la hipoxia celular y puede contribuir al desarrollo de disfunción orgánica múltiple. En el estudio de la sepsis constantemente surgen herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas encaminadas a disminuir la mortalidad de este grupo de pacientes.

## **HIPOTESIS.**

En los pacientes con sepsis son más frecuentes las alteraciones en la morfología de los eritrocitos. El ADE puede ser una herramienta más que permita determinar estas alteraciones en forma sencilla y rápida.

## **II . OBJETIVO GENERAL.**

Las variaciones son mayores en pacientes con sepsis en relación a pacientes críticamente enfermos no sépticos y a sujetos sanos.

## **III . MATERIAL Y METODOS.**

### **TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y comparativo.



## **METODOLOGÍA.**

Se incluyeron dos grupos de enfermos ingresados a la UCI. Un grupo con diagnósticos de sepsis, sepsis grave o choque séptico y otro con diagnósticos diferentes a los anteriores (sin sepsis) que cumplieron los criterios de inclusión descritos abajo, en el periodo comprendido de junio 2003 a julio 2004. Se determinó ADE y volumen corpuscular medio (VCM) en muestras de sangre total (7.5 ml) recolectadas en tubos con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetracético) durante las primeras 24 horas de ingreso a UCI en todos los pacientes estudiados. Las escalas de APACHE II y SOFA se emplearon como índices de gravedad en cada paciente dentro de las primeras 24 horas de ingreso. El grupo control estuvo constituido por donadores de sangre sanos registrados en el banco de sangre del Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos. La determinación del ADE se realizó a través del sistema computarizado *Sysmex xt-2000i* para análisis de biometría hemática.

### **Los criterios de inclusión fueron:**

- Pacientes entre 18 y 60 años de edad.
- Pacientes con sepsis, definidos como:
  - Evidencia clínica o bacteriológica de infección con dos o más signos de respuesta inflamatoria sistémica:
    - Temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
    - Taquicardia con  $> 90$  latidos/minuto.
    - Taquipnea con  $> 20$  respiraciones/minuto,  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg o necesidad de ventilación mecánica.
    - Leucocitos  $> 12,000/\text{mm}^3$  o  $< 4,000/\text{mm}^3$ .
    - Plaquetas  $< 100,000/\text{mm}^3$  o coagulopatía por sepsis.
    - Hipoperfusión: oliguria, alteración del estado mental o lactato  $> 2.2$  mmol/L.

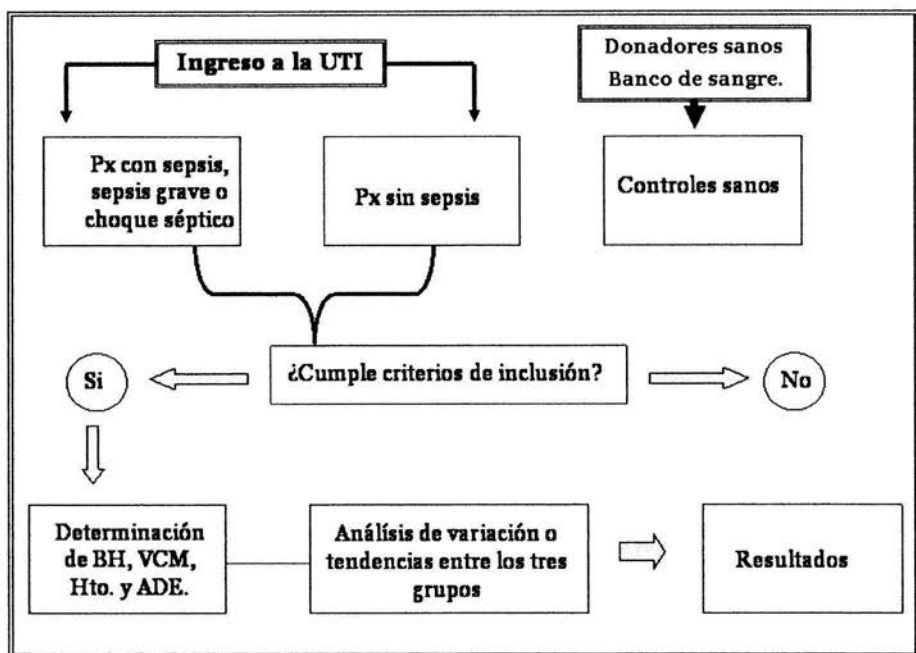
- Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos por otros diagnósticos diferentes a sepsis, sepsis grave o choque séptico sin que cumplan los criterios de exclusión.
- Donadores de sangre sanos registrados en el Banco de Sangre del HCSAE Petróleos Mexicanos.

**Los criterios de exclusión fueron:**

- Ayuno mayor a 15 días.
- Transfusión de concentrados eritrocitarios en la semana previa al ingreso.
- Sangrado activo mayor al 10%.
- Enfermedades hematológicas previas.
- Quimioterapia reciente.
- Choque cardiogénico.
- Insuficiencia renal crónica.
- Cirrosis hepática.
- Embarazo.
- Uso de medicamentos con efecto conocido en la morfología o hemorreología de los eritrocitos (pentoxifilina, eritropoyetina, aspirina, ciclosporina, nitrovasodilatadores).

Las variaciones en el ADE entre los dos grupos se analizaron con prueba estadística *t* de student mediante el software para estadística SPSS (Social Package for Social Sciences) versión 12.0 para variables cuantitativas continuas. Se determinaron variaciones o tendencias en cada grupo, así como correlación con las escalas de gravedad empleadas (APACHE II y SOFA).

En la **Figura 1** se muestra la estructura general de la investigación.



**Figura 1.** Estructura general de la investigación.

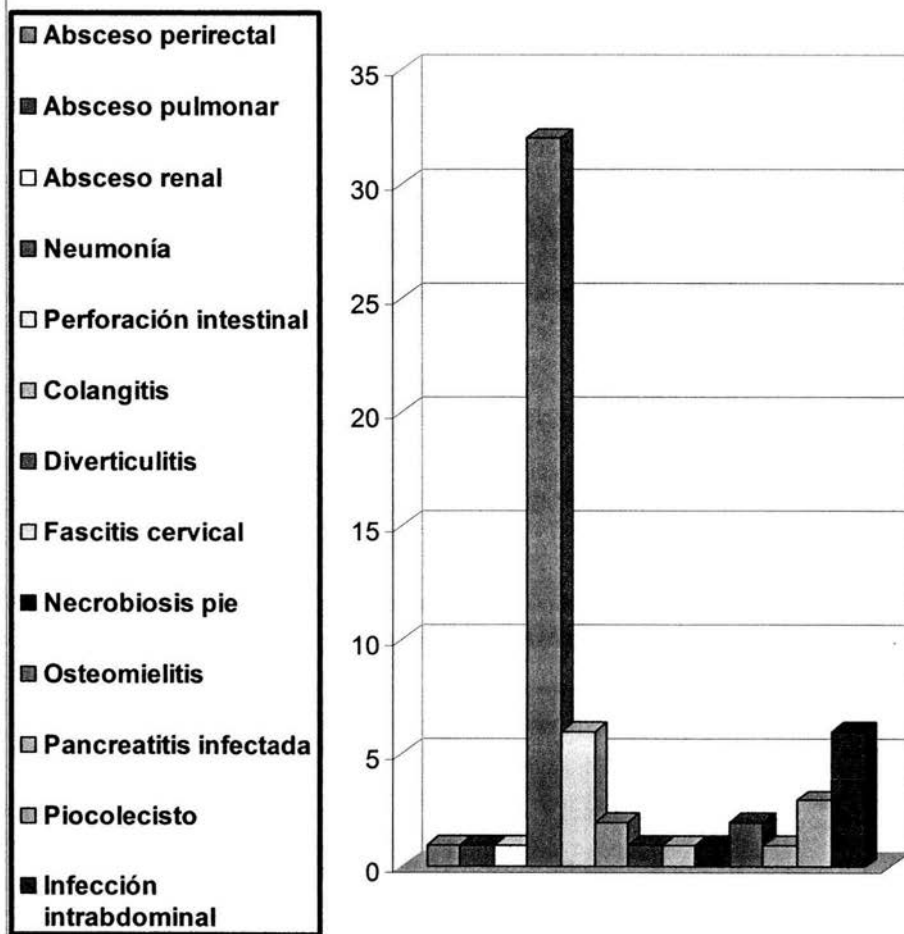
#### **IV. RESULTADOS.**

Se incluyeron 184 sujetos de los cuales 58 tuvieron diagnóstico de sepsis, 63 otros diagnósticos diferentes a sepsis y 63 fueron donadores de sangre sanos (grupo control). La edad promedio en el grupo de sépticos fue de  $48 \pm 11$  años, en el grupo de no sépticos  $46 \pm 8.7$  y  $43 \pm 6$  para el grupo control. En la **Figura 2** se muestran las causas de ingreso a la UCI en el grupo de pacientes sépticos y en la **Figura 3** de los pacientes en el grupo sin sepsis. La neumonía fue la principal causa de ingreso en el grupo de sujetos con sepsis con 33 casos (56.89%), seguida por sepsis de origen abdominal 6 casos (10.34%), perforación intestinal 5 casos (8.62%), pirocolecisto 3 casos

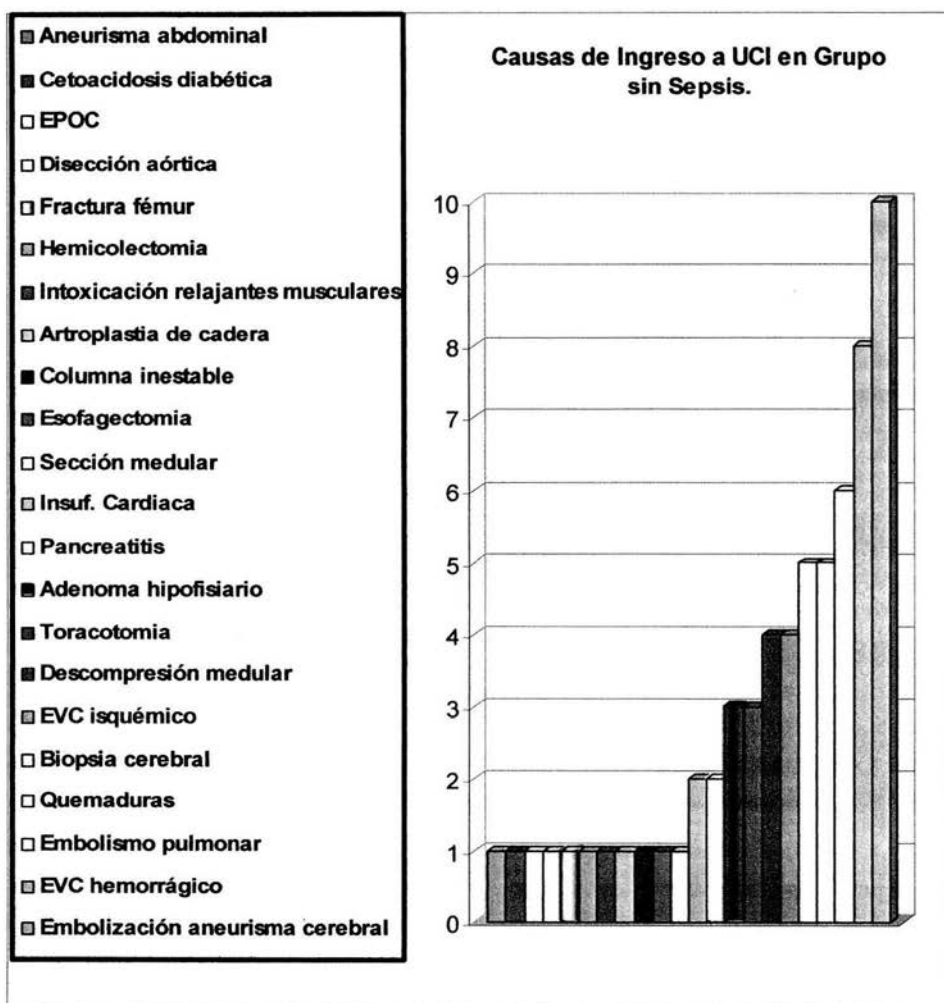
(5.17%), osteomielitis 2 casos (3.45%), colangitis 2 casos (3.45%), absceso perirectal 1 caso (1.72%), absceso pulmonar 1 caso (1.72%), absceso renal 1 caso (1.72%), diverticulitis 1 caso (1.72%), fascitis cervical 1 caso (1.72%), necrobiosis de pie 1 caso (1.72%) y pancreatitis infectada 1 caso (1.72%).

En grupo de pacientes sin sepsis la causa principal de ingreso fue postoperados de embolización por aneurisma cerebral 10 pacientes (15.87%), evento vascular cerebral (EVC) hemorrágico 8 pacientes (12.70%), embolización aneurisma cerebral 6 pacientes (9.52%), quemaduras 5 pacientes (7.93%), biopsia cerebral 5 pacientes (7.39%), EVC isquémico 4 pacientes (6.34%), descompresión medular 4 pacientes (6.34%), postoperados de toracotomía 3 pacientes (4.76%), adenoma hipofisiario 3 pacientes (4.76%), pancreatitis 2 pacientes (3.17%), insuficiencia cardíaca 2 pacientes (3.17%), sección medular 1 paciente (1.59%), esofagogastrectomía 1 paciente (1.59%), columna inestable 1 paciente (1.59%), artroplastia de cadera 1 paciente (1.59%), intoxicación por relajantes musculares 1 paciente (1.59%), hemicolectomía 1 paciente (1.59%), fractura de fémur 1 paciente (1.59%), disección aórtica 1 paciente (1.59%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 1 paciente (1.59%), cetoacidosis diabética 1 paciente (1.59%) y aneurisma aorta abdominal 1 paciente (1.59%).

## Causas de sepsis.

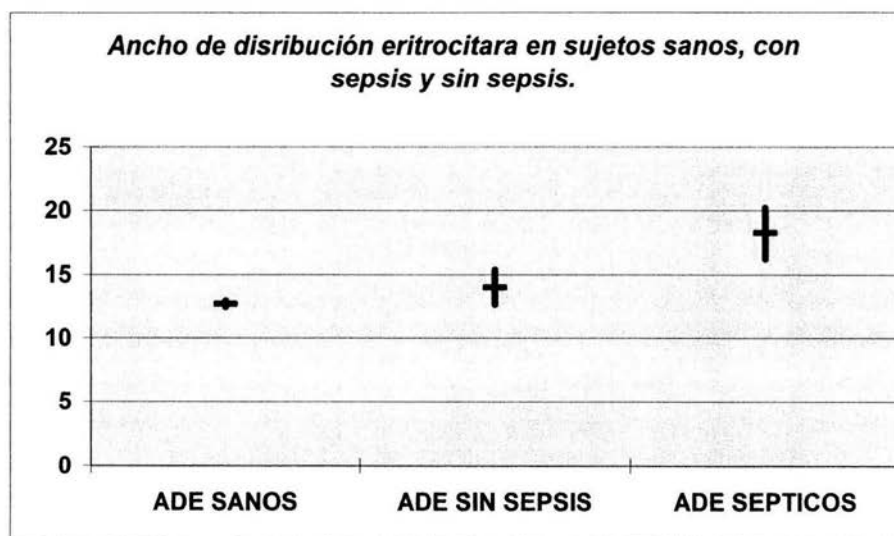


**Figura 2** Causas de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos en grupo con sepsis.

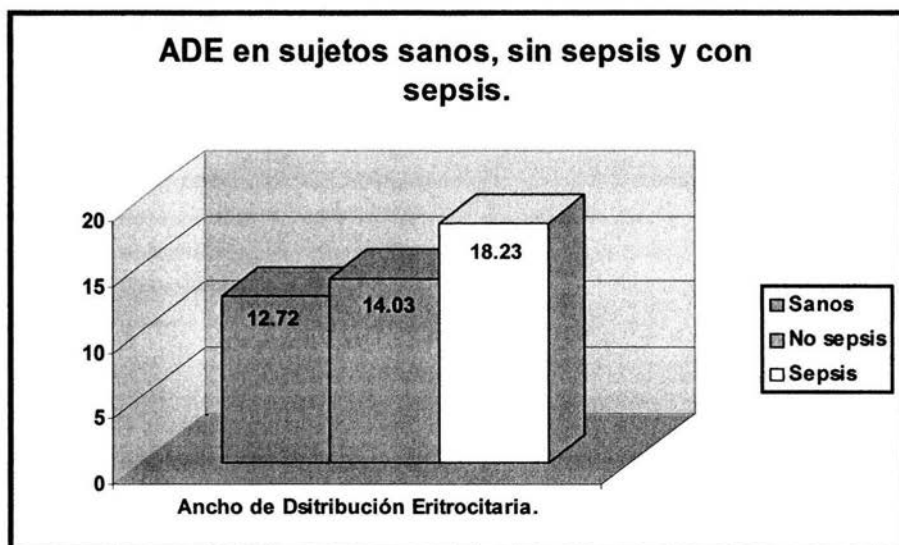


**Figura 3** Causas de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos en grupo sin sepsis.

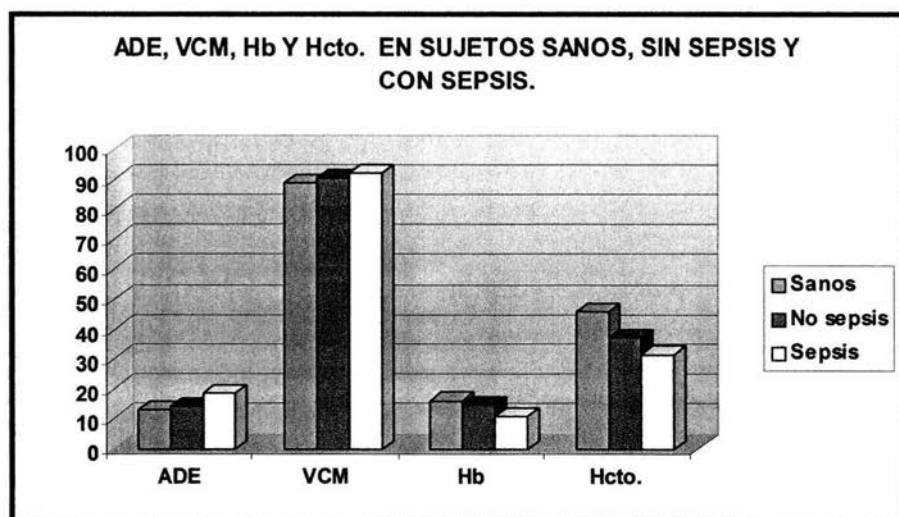
La media de ADE en el grupo con sepsis fue  $18.23 \pm 2.01$  contra  $12.72 \pm 0.27$  en el grupo control ( $p < 0.05$ ,  $t$  3.580, IC 95%) y  $14.03 \pm 1.36$  ( $p > 0.05$ ;  $t$  1.47, IC 95%) en el grupo sin sepsis. **Figura 4 y 5.** Las medias del VCM, Hb y Hcto. en el grupo séptico fueron  $91.79 \pm 5.35$  fL,  $10.69 \pm 2.24$  gr/dL y  $31.31 \pm 6.93$  % respectivamente; en el grupo sin sepsis  $90.32 \pm 4.58$  fL,  $14.71 \pm 2.36$  gr/dL y  $37.29 \pm 6.61$ %; y en el grupo control (sujetos sanos)  $88.73 \pm 3.27$  fL,  $15.97 \pm 1.02$  gr/dL y  $46.09 \pm 2.99$ %. **Figura 6** Las medias de las escalas de gravedad en el grupo con sepsis fueron: APACHE II  $17.52 \pm 8.51$  y SOFA  $9.47 \pm 5.43$ ; en el grupo sin sepsis APACHE II  $6.10 \pm 7.01$  y SOFA  $2.44 \pm 3.76$ . **Figura 7**



**Figura 4** Ancho de distribución eritrocitaria (ADE) en sujetos sanos, sépticos y sin sepsis.

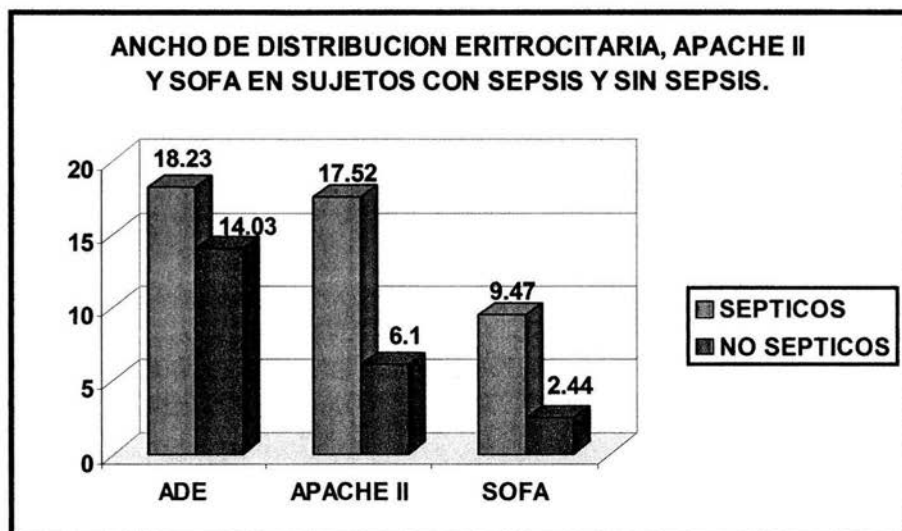


**Figura 5** Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE) en sujetos sanos, sépticos y sin sepsis.



**Figura 6** Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE), Volumen Corpuscular Medio (VCM), Hemoglobina (Hb) y Hematocrito (Hcto.) en sujetos sanos, sépticos y sin sepsis.



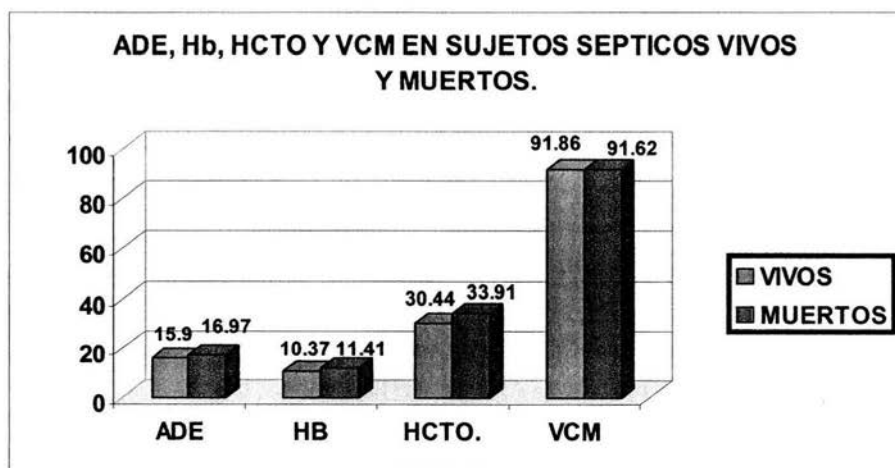


**Figura 7** Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE), APACHE II y SOFA en sujetos con sepsis y sin sepsis.

En el grupo con sepsis la supervivencia al egreso de UCI fue del 68.97% (40 pacientes) y la mortalidad de 31.03% (18 pacientes). En el subgrupo de sobrevivientes la media de ADE fue de  $15.90 \pm 1.79$  contra  $16.82 \pm 2.33$  en el subgrupo que fallecieron ( $p < 0.05$ ,  $t$  2.219; IC 95%); APACHE II  $16.23 \pm 8.26$  contra  $20.39 \pm 8.58$  ( $p > 0.05$ ,  $t$  1.150; IC 95%) y SOFA  $8.75 \pm 9.34$  contra  $11.06 \pm 5.43$  ( $p > 0.05$ ,  $t$  1.191; IC 95%). Las medias de Hb, Hcto., y VCM en el subgrupo de pacientes sépticos que sobrevivieron fueron:  $10.37 \pm 2.04$  gr/dL,  $30.44 \pm 6.05\%$  y  $91.62 \pm 5.70$  fL; en el subgrupo de pacientes sépticos que murieron fueron:  $11.41 \pm 2.33$  mg/dL,  $33.91 \pm 8.26\%$  y  $91.86 \pm 4.62$  fL respectivamente. **Figuras 8 y 9.**



**Figura 8** Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE), APACHE II y SOFA en el subgrupo de pacientes con sepsis de acuerdo a sobrevida.



**Figura 9** Ancho de distribución eritrocitaria (ADE), hemoglobina (Hb), hematocrito (Hcto.) y volumen corpuscular medio (VCM) en el subgrupo de pacientes con sepsis de acuerdo a sobrevida.

## **V. DISCUSIÓN.**

El ADE expresa la variación que existe en el tamaño de los eritrocitos analizados en un sistema computarizado en relación al VCM, durante la sepsis los eritrocitos tienen diferentes alteraciones como menor flexibilidad y variaciones en tamaño que pueden contribuir al mecanismo de lesión tisular desencadenante de disfunción orgánica múltiple. Los resultados obtenidos mostraron un incremento significativo del ADE en los pacientes con sepsis ingresados a la UCI comparados con controles sanos. En relación con los pacientes ingresados sin diagnóstico de sepsis el ADE es también mayor en este primer grupo. Sin embargo, el análisis estadístico no mostró diferencia significativa; esto se puede atribuir al tamaño de la muestra puesto que las variaciones del ADE son pequeñas. La tendencia de los resultados mostró que el ADE, el VCM y las mayores puntuaciones de APACHE II y SOFA ocurren en los pacientes con sepsis más graves. En el grupo de pacientes con sepsis ninguno tuvo un valor normal de ADE, sino que el valor fue superior a 14.5 con tendencia a ser mayor en relación a la escala de SOFA pero no al APACHE II; esta observación se atribuye a que la primer escala valora de mejor forma las disfunciones orgánicas comparada con APACHE II que solo considera variables fisiológicas pero no el efecto de las medidas terapéuticas sobre dichas variables.

Al analizar el grupo de enfermos con sepsis de acuerdo a sobrevivencia y muerte en la UCI el ADE tuvo una tendencia estadísticamente significativa a ser mayor en el grupo de enfermos que murieron. En este subgrupo de pacientes las escalas de gravedad APACHE II y SOFA no tuvieron significancia estadística probablemente por el tamaño de la muestra; sin embargo es posible que en los enfermos con alto riesgo de fallecer (aquellos con puntajes más elevados en las escalas de gravedad) las alteraciones eritrocitarias y sus consecuencias celulares en la microcirculación sean mayores. Con los resultados obtenidos no es posible determinar esta correlación puesto que no es un objetivo del estudio y aunque no fue posible obtener correlación si hay una tendencia. Las alteraciones morfológicas en el eritrocito durante la sepsis, sepsis grave y choque séptico son consecuencia de la respuesta inflamatoria, el ADE, en forma indirecta, establece que existen alteraciones pero no permite identificar trastornos funcionales del eritrocito.

Al realizar la determinación del ADE en circunstancias normales las variaciones son pequeñas e incluso no son números absolutos, lo cual es una limitante en relación al tamaño de la muestra. Es posible que el estudio de un número mayor de sujetos muestre una mayor diferencia del ADE entre sujetos sanos, enfermos con sepsis y en aquellos con puntajes elevados de SOFA y APACHE II.

En los resultados se mostraron los valores de hemoglobina y hematocrito, sin embargo no se realizó correlación entre estos valores puesto que el ADE solo infiere el tamaño eritrocitario y no se relaciona con el contenido de hemoglobina. El ADE se interpreta como las variaciones del tamaño celular en relación con el volumen corpuscular medio, es por ello que a pesar de tener valores normales de volumen corpuscular medio el ADE tiene variaciones en los grupos estudiados. Un ADE elevado sugiere una población eritrocitaria heterogénea.

Los resultados correlacionan con otros publicados previamente con una alta prevalencia de anemia en los sujetos con sepsis, incluso dentro de las primeras 24 horas de ingreso a la UCI.

## **VI. CONCLUSIÓN.**

El ADE es mayor en los enfermos con sepsis comparado con pacientes sin sepsis y controles sanos. Es probable que el ADE se relacione con un número mayor de alteraciones morfológicas del eritrocito en enfermos con sepsis y por lo tanto con mayor disfunción en la microcirculación. El ADE es mayor en los pacientes con puntajes de SOFA elevados pero no de APACHE II. Se requieren estudios con una muestra mayor para establecer si existe correlación estadística entre estas variables y determinar si el ADE es un marcador de gravedad en pacientes con sepsis.

## VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Balk RA. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock: evidence in support of the recommendations. *Dis Mon* 2004;50:163-213.
2. Marion S, Fink PM. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med* 2003;31:S651-S657.
3. Rogiers P, Zhang H, Leeman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997;23:159-162.
4. Rogers JT. Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin-6. The role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. *Blood* 1996;87:2525-25-37.
5. Rafferty SP, Domachowske JB, Melech HL. Inhibition of hemoglobin expression by heterologous production of nitric oxide synthase in the K562 erythroleukemic cell line. *Blood* 1996;88:10-70-1078.
6. Furukawa T, Kohno H, Tokunaga R, et al. Nitric oxide-mediated inactivation of mammalian ferrochelatase in vivo and in vitro: possible involvement of the iron-sulphur cluster of the enzyme. *Biochem J* 1995;310:533-538.
7. Von Ahsen N, Muller C, Serke S, et al. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999;27:2630-2639.
8. Rodríguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16:36-41.
9. Piagnerelli M, Zouaoui BK, Brohee D, et al. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrana content in septic patients. *Crit Care Med* 2003;31:2156-2162.
10. Tuvia S, Moses A, Gulayev N, et al. B adrenergic agonists regulate cell membrane fluctuations of human erythrocytes. *J Physiol* 1999;516:781-792.
11. Poraicu D, Sandor S, Menessy Y. Decrease of red blood cell filterability seen in intensive care. Red blood cell crenation "in vivo" as morphological evidence of increased red blood viscosity in low flow states. *Resuscitation* 1983;10:305-316.

12. Aliberti g, Proietta M, Pulignano I, et al. Respiratory changes in human red cells. Clin Lab Haem 2001;23:361-363.
13. Betticher DC, Keller H, Maly FE, et al. The effect of endotoxin and tumor necrosis factor on erythrocyte and leucocyte deformability in vitro. Br J Haematol 1993;83:130-137.
14. Pöschl JMB, Ruef P, Schnauffer M, et al. The effect of different *Escherichia coli* endotoxins on red blood cell deformability. Clin Hemorheol 1995;15:749-753.
15. Pöschl JMB, Leray C, Ruef P, et al. Endotoxin binding to erythrocyte membrane and erythrocyte deformability in human sepsis and *in vitro*. Crit Care Med 2003;31:924-928.
16. Brydon JB, Kudalkar DP, Muti P, et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population bases study. Chest 2003;124:494-500.
17. Pierre RV. Red cell morphology and the peripheral blood film. Clin Lab Med 2002;22:25-61.
18. Uchida T. Change in red blood cell distribution width with iron deficiency. Clin Lab Haematol 1989;11:117-121.
19. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. J Emerg Med 1991;9 Suppl 1:71-74.
20. Roberts GT, El Badawi SB. Red blood cell distribution width index in some hematologic diseases. Am J Clin Pathol 1985;83:222-226.
21. Flynn MM, Reppun TS, Bhagavan NV. Limitations of red blood cell distribution width (RDW) in evaluation of micricytosis. Am J Clin Pathol 1986;85:445-446.
22. Bagar MS, Khurshid M, Molla A. Does red blood cell distribution width (RDW) improve evaluation of microcytic anaemias? J Pak Med Assoc 1993;43:149-151.
23. Marsh WL, Bishop JW, Darey TP. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). Hematol Pathol 1987;1:117-123.
24. Romero AJ, Carbia CD, Ceballo MF, et al. Red cell distribution width: its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias. Medicina (B Aires) 1999;59:17-22.

25. Aslan D, Gumruk F, Gurgey A, et al. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *Am J Hematol* 2002;69:31-33.
26. Viswanath D, Hedge R, Murthy V, et al. Red cell distribution width in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Indian J Pediatr* 2001;68:1117-1119.
27. Mitchell RM, Robinson TJ. Monitoring dietary compliance in celiac disease using red cell distribution width. *Int J Clin Pract* 2002;56:249-250.
28. Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? *Am J Clin Pathol* 2002;118:787-793.
29. Ruocco L, Del Corso L, Romanelli AM, et al. New hematological indices in the healthy elderly. *Minerva Med* 2001;92:69-73.
30. Knauss WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818.