



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado**

**Secretaría de Salud  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"**

**TESIS**

**"AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA  
ASOCIADO CON MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
CHOQUE SEPTICO DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO"**

**Para obtener el grado de especialidad en:**

**MEDICINA DE URGENCIAS**

**AUTOR:**

**Dr. Jose Santiago Ruiz Espinosa**

Ciudad de México, Diciembre 2017



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.

**Tutor:**

**Dr. Jose Antonio Merida Garcia**

Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital General de Mexico

“Dr. Eduardo Liceaga” O.D.

Ciudad de Mexico, Diciembre 2017

**“AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA ASOCIADO CON  
MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO EN EL SERVICIO DE  
URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”**

**Investigacion:** Sociomédica/Epidemiológica

**Investigador:**

- Jose Santiago Ruiz Espinosa
  - Residente de tercer año, Medicina de Urgencias
  - Telefono: 5548335782
  - Correo electronico: [sre\\_22@hotmail.com](mailto:sre_22@hotmail.com)
- 
- Declaracion de autoria: Jose Santiago Ruiz Espinosa

Ciudad de Mexico, Diciembre 2017

# ÍNDICE GENERAL

---

AGRADECIMIENTOS.....	5
FIRMAS DE RESPONSABILIDAD .....	6
RESUMEN .....	7
FUNDAMENTO TEORICO .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
JUSTIFICACION .....	19
OBJETIVO GENERAL:.....	20
HIPOTESIS.....	21
METODOLOGIA.....	22
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION.....	23
VARIABLES .....	24
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	38

## AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar estoy completamente agradecida con Dios por todas las bendiciones que a lo largo de mi vida me ha dado, ya que el este logro, solo es resultado de la fortaleza y oportunidades que me ha brindado.*

*Así mismo a mi familia, mi padre Santos, mi madre Violeta, mi hermano Jasiel y Ana Maria que me han sido mi apoyo incondicional, que me han formado con buenos hábitos y han estado para conmigo en cada momento.*

*A mis amigos y compañeros, por formar parte de esta aventura, compartiendo alegrías y tristezas, haciendo especial cada día.*

*A mis maestros por compartir su conocimiento y lograr este sueño realidad.*

*El Autor*

# **FIRMAS DE RESPONSABILIDAD**

---

**Dr. Jose Antonio Merida Garcia**  
**Especialista en Medicina Critica**  
**Jefe del Servicio de Urgencias**  
**Jefe del curso de posgrado e investigacion**  
**Hospital General de Mexico**

---

**Dr. Jose Santiago Ruiz Espinosa**  
**Residente de tercer año**  
**Medicina de Urgencias**  
**Hospital General de Mexico**  
**Autor del presente trabajo**

## **RESUMEN**

La sepsis es una enfermedad común en todos los servicios de urgencias que en los últimos años ha incrementado su incidencia, sobre todo del choque séptico. Su tratamiento es un tema de discusión pero ésta debemos ubicarla en nuestro contexto y realidad. En la evolución de la enfermedad a choque séptico, se han realizado múltiples estudios con el objetivo de identificar predictores de mal pronóstico y mortalidad en estos pacientes. Se plantea un marcador, el ancho de distribución eritrocitaria lo cual observamos en la biometría hemática, un estudio sencillo con el que se cuenta en todos los servicios de urgencias del país para identificar estos pacientes de manera temprana con riesgo de complicaciones y mortalidad elevada. Se estudiarán pacientes con choque séptico que ingresan al servicio de urgencias del hospital general de México para conocer esta relación.

### **Metodología**

Analítico prospectivo Transversal

### **Resultados**

En nuestros pacientes con choque séptico encontramos una adecuada relación de la amplitud de distribución eritrocitaria con mortalidad, obteniendo con tablas de contingencia una sensibilidad del 80% así como área bajo la curva de 71%.

### **Conclusiones**

Podemos concluir que la amplitud de distribución eritrocitaria se puede usar como marcador de gravedad y predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. Es un marcador que podemos obtener con los estudios de rutina tomados a los pacientes, sin necesidad de solicitar marcadores más caros o que no sean accesibles, mostrando una fuerte relación entre el aumento de su valor asociado a mortalidad.

**Palabras clave: choque séptico, mortalidad, ancho de distribución eritrocitaria**



## FUNDAMENTO TEORICO

### Sepsis

La sepsis es una enfermedad común en todos los servicios de urgencias que en los últimos años se ha incrementado su incidencia, sobre todo del choque séptico. Su tratamiento es un tema de discusión pero ésta debemos ubicarla en nuestro contexto y realidad. La epidemiología ha sido evolutiva, a finales del decenio de 1970 ocurrían 164,000 casos en Estados Unidos, para el año 2000 la incidencia aumentó a más de 650,000 casos, quizá como consecuencia de la edad avanzada, inmunosupresión e infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos (1).

En México, el estudio de Carrillo et al. es el único que informa sobre el comportamiento de la sepsis en nuestro país. Realizaron un estudio multicéntrico, transversal, en el que incluyeron 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de la República Mexicana; de los 49 957 internamientos anuales se presentaron 11 183 casos de sepsis (27.3 %), la mortalidad por esta causa fue de 30.4%. Casi 87% (2 953 pacientes) correspondió a unidades públicas, y 13% (449 pacientes) a unidades privadas. Las causas más frecuentes fueron: abdominal 47%, pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, vías urinarias 7% y misceláneas 5%. De las bacterias aisladas 52% fueron gramnegativas, 38% grampositivas, y 10% hongos. Las conclusiones de este estudio son que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y supone costos importantes al sistema de salud, así como que el desconocimiento de la campaña para aumentar la sobrevida en sepsis en los profesionales de la salud es un hecho lamentable (2)

Antes de 1992 la definición de sepsis era confusa, incluso los términos infección, sepsis, septicemia y bacteremia se utilizaban como sinónimos. En 1992, con base en la revisión de Roger C Bone de las fases de la respuesta inflamatoria sistémica, el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de Estados Unidos publicaron el consenso que definía a la sepsis y dieron el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo que permitió unificar criterios e iniciar las bases de la vigilancia y del tratamiento de la sepsis.

La introducción del concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica permitió clasificar la respuesta en padecimientos no infecciosos, como traumatismos, quemaduras, pancreatitis, cirugías, entre otros, y los infecciosos, que le dio el nombre a la sepsis, con lo que se llegó a la conceptualización actualmente válida.

Criterios y definiciones las cuales se han ido actualizando, la última siendo publicada en febrero 2016 nombrado el tercer consenso internacional de la sepsis, definiéndola como toda infección causante de disfunción orgánica y que amenaza la vida. Definición ampliamente discutida en este último año (2).

### **Fisiopatología**

La infección sistémica por bacterias gramnegativas es la situación que más se estudia en modelos experimentales y humanos. El factor de virulencia más constante de estos microorganismos gramnegativos es una endotoxina que forma parte de la membrana celular externa de la bacteria, es un lipopolisacárido que se libera hacia el torrente sanguíneo cuando hay lisis bacteriana. La respuesta inicial del huésped es liberar un reactante hepático de fase aguda denominado proteína fijadora de lipopolisacárido, que tiene un peso aproximado de 65 kDa y concentraciones séricas de 2-20 µg/mL, pero puede incrementarse hasta 100 µg/mL en caso de inflamación sistémica. Esta proteína fijadora de lipopolisacárido forma un complejo con el lipopolisacárido bacteriano que cataliza la unión de éste al receptor CD14 en el macrófago, lo que resulta en síntesis de citocinas proinflamatorias. Otro papel de la proteína fijadora de lipopolisacárido es unir este último con lipoproteínas de alta densidad, lo que neutraliza el lipopolisacárido y, en teoría, se logra el equilibrio durante la endotoxemia. La proteína fijadora de lipopolisacárido también tiene efectos de opsonización que facilitan la fagocitosis de bacterias gramnegativas.

La respuesta inmunitaria es correctamente controlada y por lo general se autorregula de manera efectiva para limitar las infecciones y promover la reparación celular y tisular. Normalmente este equilibrio se da a través de la cascada de citocinas: proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , las interleucinas 1 y 12 y el interferón gamma, y señales antiinflamatorias, como interleucinas 10, 4 y 6 y el factor de crecimiento transformador beta, el antagonista del receptor de interleucina 1 y algunas prostaglandinas. En el caso de que predomine la respuesta proinflamatoria sobreviene la sepsis; sin embargo, en el caso de que predomine la respuesta antiinflamatoria ocurre un estado de inmunosupresión relativa (3).

La falla organica inducida por sepsis puede pasar desapercibida, por lo tanto, su presencia debe ser considerada en cualquier paciente que presente una infeccion. Por lo contrario, una infeccion puede ser la causa de la aparicion de una nueva disfuncion organica. Cualquier disfuncion de organos inexplicable deberia aumentar de este modo la posibilidad de presentar una infeccion subyacente.

La respuesta a la sepsis es una cadena compleja de eventos que involucran procesos inflamatorios y antiinflamatorios, reacciones humorales y celulares y anormalidades circulatorias.

La sepsis no es una enfermedad especifica sino un sindrome que abarca biopatologia aun incierta. No existe una prueba diagnostica definida como gold standard.

La definicion previa de 2 o mas criterios de sindrome de respuesta inflamatoria sistematica para identificar sepsis ya es considerada inutil. Los cambios en el conteo leucocitario, temperatura y frecuencia cardiaca reflejan inflamacion, la respuesta del huesped al peligro manifestado por la infeccion y otras amenazas. Los criterios de SRIS no necesariamente indican una respuesta excesiva o que comprometa la vida (4).

## **Diagnostico**

La severidad de disfuncion organica ha sido evaluada con varias escalas que cuantifican anormalidad de acuerdo a los hallazgos clinicos, datos de laboratorio o intervenciones terapeuticas. La escala predominante es la evaluacion secuencial de falla organica (SOFA), cuyos valores altos se asocian con aumento de la probabilidad de muerte.

Incluso una falla organica leve cuando se sospecha de infeccion se asocia con aumento de la mortalidad hospitalaria de mas del 10%. Para identificar de la disfuncion organica, se recomienda emplear una variacion de dos o mas puntos en la escala SOFA, considerando una puntuacion basal de 0, a menos que se conozca que el paciente tuviera una isfuncion organica previa a la aparicion de la infeccion. Una puntuacion de SOFA >2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la poblacion general (5).

Dependiendo el riesgo basal de cada paciente, una escala de SOFA de 2 o mas, conlleva un aumento de la mortalidad en 2 – 2.5 veces. La escala de SOFA no pretende utilizarse como una herramienta para el manejo de los pacientes, sino como un medio para identificar clinicamente a los pacientes septicos.

Evalua 6 sistemas: respiratorio, cardiovascular, sistema nervioso central, renal, coagulación y hepático, cada uno con puntaje de 1 – 4, dado un puntaje final desde 6 a 24. Algunos componentes de SOFA (como la creatinina y bilirrubina) pueden no reflejar disfunción orgánica de forma temprana sin embargo tiene buena validación con respecto a la mortalidad. se puede evaluar de forma retrospectiva, de forma manual o en sistemas a partir de datos clínicos y de laboratorio medidos de forma rutinaria como manejo de un paciente grave (6).

Un modelo clínico identificó que 2 de 3 variables – Escala de coma de Glasgow <13, presión arterial sistólica < 100 mmHg y frecuencia respiratoria de 22/min o mayor ofrece un valor predictivo similar al del SOFA completo en pacientes fuera de la terapia intensiva. Esta nueva escala llamada quick SOFA proporciona un nuevo criterio simple para identificar pacientes con sospecha de infección con posibilidades de malos resultados. Se sugiere que pacientes con un qSOFA positivo deben traer a consideración una posible infección en pacientes no reconocidos previamente como infectados.

El choque séptico es definido como un tipo de sepsis en la que las anomalías del metabolismo celular y circulatorio subyacentes son suficientemente graves para aumentar la mortalidad. por el consenso de Delphi, se identifican 3 variables (hipotensión, lactato elevado y necesidad de dosis elevadas de vasopresor). El riesgo de mortalidad fue más alto en pacientes con hipotensión refractaria que requiere vasopresores e hiperlactatemia comparado con solo hiperlactatemia o con hipotensión refractaria que amerita vasopresor pero con lactato elevado de 2 mmol/L o menos.

Los criterios clínicos para choque séptico fueron desarrollados con hipotensión e hiperlactatemia en vez de solos, pues la combinación engloba la falla celular y cardiovascular y se asocia a un alto riesgo de mortalidad (7).

En pacientes con choque séptico no se ha logrado establecer el pronóstico y mortalidad con exactitud por lo que nos encontramos en búsqueda del marcador ideal que nos ayude a identificar estos pacientes de manera temprana. En esta búsqueda se realizan múltiples escalas con este fin.

Una de las escalas más importantes aplicadas es APACHE II, a pesar de tener muchas limitaciones que pueden dar una escala errónea. Se basa en el grado de alteraciones de las variables fisiológicas tomadas de rutina.

La escala APACHE II redujo el número de variables a 12, eliminando las que no se miden frecuentemente. Cada variable se mide de 0 a 4 y se mide durante las primeras 24 horas de la admisión a la terapia intensiva. El puntaje máximo es 71. Un puntaje de 25 predice una mortalidad de 50% y de más de 35 predice mortalidad de 80%. Ha demostrado buena calibración y valores discriminativos a través de un rango de enfermedades y continúa siendo la escala más comúnmente usada a nivel mundial. El puntaje APACHE medio observado en los sobrevivientes se encuentra habitualmente en el rango de 9 a 15, mientras que en los que fallecen tienen puntajes más elevados. La utilidad del APACHE II ha sido evaluada específicamente en pacientes quirúrgicos con sepsis abdominal. Con mortalidad alta, se ha encontrado una buena correlación entre el puntaje APACHE II y la mortalidad (8).

Los biomarcadores pueden tener un importante lugar en el diagnóstico temprano y estadificación de la severidad de la sepsis, aumentando la posibilidad de iniciar un tratamiento específico a tiempo. A pesar de todo, el rol exacto de los biomarcadores en el manejo de los pacientes sépticos continúa siendo indefinido.

La proteína C reactiva ha sido usada durante muchos años, pero su especificidad ha sido cuestionada. La procalcitonina ha sido propuesta como más específica y con mejor pronóstico de la PCR.

Las células sanguíneas incluyendo los glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas son cuantificadas por instrumentos modernos, que no solo registran el total de células sino también estiman el promedio del volumen celular y la variación en su tamaño.

## **Lactato**

El lactato se ha empleado en el paciente inestable desde 1964. Perez et. Al. Reconocieron que la mortalidad del estado de choque se incrementó del 18 al 73% cuando el lactato arterial superó el valor de 4 mEq/L.

En 1989 Mizock y col. Definen los valores de normalidad y los patológicos plasmáticos de lactato. Consideran valores normales de lactato en plasma de 1 mmol/L y los incrementos de 1 a 2 mmol/L ya los consideran hiperlactacidemia. En sujetos en situación basal, se aceptan valores normales hasta 1.5 mmol/L y en situaciones de stress, se consideran normales hasta 2 mmol/L. Se considera hiperlactatemia moderada con los valores de 2 a 5 mmol/L (10).

Entre estos valores, el organismo es capaz de mantener una perfusion tisular correcta, gracias a los mecanismos compensadores. Su persistencia no corregida, genera una situacion de hipoperfusion, y aparece una clara situacion de acidosis lactica. Los incrementos progresivos con valores mantenidos superiores de 5 mmol/L producen mala perfusion tisular.

La gravedad de la hioerlactacidemia se correlaciona con el debito total de oxigeno, la magnitud de la hipoperfusion y la severidad del shock, y se relaciona según los estudios con la mortalidad. Broder et al. Observan que los valores de lactato tienen un valor pronostico, que documentado que, de los pacientes estudiados que presentaron valores mayores de 4 mmol/L: 36 mg/dL, tan solo el 11% sobrevivieron. En otros estudios, Weil, observa que la posibilidad de sobrevivir disminuye desde un 90% hasta 10%. Si las concentraciones plasmaticas de lactato se incrementaron de 2 a 8 mmol/L. (11).

Vincent et al introdujeron el concepto de evolucion temporal de la concentracion de lactato denominada delta o depuracion de lactato y postularon que debe considerarse un cambio en el tratamiento instituido si no se logra reducir la lactacidemia arterial al menos un 10% a la hora de haberse comenzado el tratamiento (12).

Nguyen et al demostraron la correlacion entre el aclaramiento de lactato a la sexta hora desde el ingreso a urgencias y el pronostico del paciente que cursa un shock septico. La utilidad, el significado y el valor optimo de depuracion en el paciente que ingresa a terapia intensiva se desconocen y puede diferir respecto al de urgencias (13).

Krishna et al. En un estudio para determinar la funcion de la concentracion serica de lactato como factor predictivo de choque, mostro el aumento en los niveles de lactato como factor predictivo de choque, mostro el aumento en los niveles de lactato fueron muy precisos para predecir la morbilidad entre los pacientes con sepsis y trauma (14).

Rivers, publicado que el aclaramiento de lactato inicial para la resolucion de la hipoxia tisular global se asocia significativamente con el descenso de otros marcadores de la sepsis, mejorando asi el resultado y la resolucion del cuadro en dichos casos (15).

En un estudio metanálisis realizado por Zhongeng Zhang en el año 2014 y publicado en el critical care journal medicine, se evolucionaron las diferentes definiciones de DL las cuales variaron según los diferentes estudios. La mayoría de los estudios definieron DL como la reduccion relativa de los niveles sericos de lactato de al menos 10% en el aclaramiento de lactato durante las primeras 6 horas despues del tratamiento, relacionandose con una mayor supervivencia (16).

## **Regulación de la expresión de eritropoyetina en el paciente crítico**

La eritropoyetina es el principal regulador de la eritropoyesis. Se une al receptor de eritropoyetina en la célula progenitora eritroide, iniciando cascadas de señalización, promoviendo la proliferación y maduración de estas células y previniendo la apoptosis. Los sitios principales de síntesis de eritropoyetina son las células intersticiales peritubulares de la corteza renal y el parénquima hepático.

La eritropoyesis es inducida por hipoxia y una disminución de la capacidad de entrega de oxígeno aunado a la disminución de la cantidad de eritrocitos o aumento de la afinidad de oxígeno de la hemoglobina. La producción de eritropoyetina puede aumentar hasta 1000 veces en hipoxia severa. Los niveles de eritropoyetina aumentan exponencialmente para disminuir la concentración de hemoglobina.

En patologías crónicas y críticas, la eritropoyetina va a responder a la hemoglobina baja. Por lo tanto, la respuesta de la eritropoyetina a la anemia disminuye considerablemente en pacientes críticos y es aún más marcada en pacientes con falla renal aguda y sepsis (17).

Las citocinas proinflamatorias parecen jugar un rol mayor en el estímulo de la respuesta de eritropoyetina a la anemia. La IL-1β y el TNF parecen suprimir la expresión de gen de eritropoyetina inducido por hipoxia y la secreción de la misma.

Los mecanismos responsables del daño en la producción de eritropoyetina en enfermedades críticas son poco comprendidas. El factor inducido por hipoxia es una proteína que al parecer es responsable de la expresión del gen de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia. La forma funcional consiste en dos cadenas polipeptídicas: HIF y translocador nuclear de hidrocarburo aryl (ARNT) (18).

## **Metabolismo del hierro en enfermedades críticas**

El hierro es esencial para el transporte de oxígeno por la hemoglobina y mioglobina. En situaciones fisiológicas la hemoglobina contiene el 80% de la reserva de hierro. El hierro absorbido en el intestino delgado se une a la transferrina y el exceso de hierro se almacena en la célula unida a ferritina. El hierro se usa principalmente para la síntesis del grupo Hem en los eritrocitos. Estos lo toman de la transferrina, la cual se une al receptor de transferrina. La eritropoyetina induce transcripción de transferrina y aumenta la estabilidad de mRNA por la activación de IRP-1, lo que mejora la absorción de hierro por la vía del sistema TfR – transferrina, mientras reduce la expresión de mRNA ferritina, disminuyendo el almacenamiento de hierro (19).

## **Inhibidores de la proliferacion y diferenciacion de celulas progenitoras de eritroides en enfermedades criticas**

Varios mediadores que son liberados en el paciente critico inhiben la diferenciacion y proliferacion de las celulas eritroides. IF  $\gamma$  induce apoptosis de las celulas de la colonia eritroide, aumentando la expresion de Fas y aumentando la actividad de enzimas proapoptoticas caspasa 8 y 3.

El aumento de TNF  $\alpha$  aumenta la apoptosis de celulas progenitoras de eritrocitos y asi contribuye a problemas en eritropoyesis, por lo que es importante para el desarrollo de anemia en pacientes de urgencias y terapia intensiva (20).

## **Vida media de celulas rojas en paciente critico**

Las citocinas proinflamatorias TNF alfa e IL -1, disminuyen la vida media de los eritrocitos. En modelos de sepsis con roedores, la disminucion de la deformabilidad y contenido de hemoglobina de los globulos rojos parece ser mayor en tipos celulares mas viejos, siendo el 20% de los eritrocitos circulantes. El estrés oxidativo a pesar de ser el factor mas importante en la patogenesis de las enfermedades criticas, puede por lo tanto inducir apoptosis de globulos rojos y acortar su vida media. La hemolisis puede contribuir al desarrollo de anemia, pero se considera relativamente raro (21).

## **Alteraciones funcionales y estructurales de los globulos rojos en el enfermo critico**

En las infecciones y sepsis, choque hemorragico, quemaduras e isquemia/reperfusion, los eritrocitos muestran disminucion de su deformabilidad y como consecuencia disminuye la funcion de la microcirculacion, lo que contribuye a disfuncion organica y sepsis. Una disminucion del contenido de acido sialico puede contribuir a alteraciones de forma de los globulos rojos.

Alteraciones en la interaccion entre eritrocitos y el endotelio puede ser parte importante de la patogenesis del daño a la microcirculacion en la inflamacion sistematica.

Las alteraciones patologicas de los eritrocitos tambien pueden modular la respuesta inflamatoria del sistema fagocitico mononuclear, siendo eliminados por fagocitosis.



En pacientes con sepsis, falla cardiaca, criticos y ancianos la mortalidad se ha asociado con la eritropoyetina serica. Los globulos rojos nucleados perifericos generalmente estan ausentes en adultos, pero pequeños numeros frecuentemente son encontrados en pacientes de cuidados criticos, quienes tienen saturacion arterial menor de 75%. La mortalidad de pacientes con nRBC positivos fue de 44% y de 4% en pacientes sin ellos. La salida prematura de reticulocitos de la medula osea antes del proceso de reduccion de tamaño y sintesis de hemoglobina coincide con la emergencia de eritrocitos hipocromicos y con larga vida. Si la anisocitosis esta asociada con mortalidad, esta asociacion tambien vera por variaciones del tamaño de GR, como el ADE (22).

El ancho de distribucion eritrocitaria es una medida cuantitativa de la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos circulantes, y tipicamente varia de 11 a 14%. Las elevaciones de ADE >20% estan relacionadas con condiciones hematologicas. Se eleva tambien por aumento de la destruccion de globulos rojos, deficiencias nutricionales (de hierro, vitamina B12 y folato) y transfusiones (9).

La adhesion de anisocitos induce la elevacion del ADE, lo que ha demostrado ser un predictor independiente de morbi mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular, falla cardiaca, hipertension pulmonar, tromboembolismo venoso, infarto agudo de miocardio, sepsis, neumonia, fibrosis pulmonar y en pacientes criticos. Ha demostrado ser independiente de anemia, hierro serico, concentraciones de ferritina, resistencia, a eritropoyetina y funcion renal. Se cree que el ADE refleja factores inespecificos de inflamacion y estrés oxidativo. O actuar integrando una variedad de mediadores humorales y procesos patologicos. La relacion con hipoxemia puede proporcionar una explicaciones de la asociacion del ADE con resultados desfavorables.

Patologias hipoxicas agudas producen incrementos medibles de EPO y anisocitos. La aparicion de los anisocitos en respuesta a la hipoxia puede ser medida de forma indirecta en la biometria hematica, siendo reflejada por alteraciones en el ADE.

Con los diagnosticos de sepsis, pleuresia, neumonia y falla cardiaca, la frecuencia de pacientes excediendo 14% es de 17 a 26% pero el aumento por arriba de 18% es menor (23).

El modelo de riesgo predice que enfermedades que causan hipoxia van a inducir aumento en el ADE. Aunque el ADE tiene sensibilidad para los eventos de hipoxia, no implica especificidad. Aumenta tambien en condiciones agudas intestinales, anemia y gota, asi como pueden alterar el tamaño de los globulos rojos diversos agentes como metotrexate, inhibidores de la transcriptasa de nucleosidos e intoxicacion alcoholica.

Entre los pacientes con sepsis la media de ADE al ingreso es de 14.7% y aumenta a 15.2% a los 4 días y a 16% en una semana. La duración de la elevación del ADE es la suma de la longitud del estímulo (episodio de enfermedad) y de la persistencia subsecuente de la señal de ADE. La persistencia de la señal de ADE tiene implicaciones clínicas. El ADE refleja eventos que ocurrieron en los 3 meses previos (24).

Estudios longitudinales muestran que el aumento del ADE como respuesta a una patología parece desarrollarse varios días después del inicio de la misma, aunque muchos estudios han encontrado que la medición de ADE al ingreso hospitalario predice resultados.

Por lo tanto, el ADE parece actuar como memoria de largo plazo de patologías serias, posiblemente hipoxia.

La elevación de ADE en pacientes con sepsis no es bien conocida, pero se ha reportado asociación con PCR, tasa de sedimentación globular, IL -6 y TNF alfa. Las citocinas proinflamatorias han demostrado suprimir la maduración de los glóbulos rojos y disminuir su vida media, resultado en la elevación del ADE. La asociación del ADE con la mortalidad, se describió en 2007 por Anderson et al. Posteriormente se ha hecho más estudios asociados el ADE específicamente con sepsis encontrando una relación proporcional de valores altos con la mortalidad a los 28 días; también algunos otros que asocian el ADE con otras escalas como APACHE II y SOFA, aumentando el poder discriminativo de las escalas de severidad y mortalidad de pacientes con sepsis (25).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La sepsis es una enfermedad común en todos los servicios de urgencias que en los últimos años ha incrementado su incidencia, sobre todo del choque séptico. Su tratamiento es un tema de discusión pero ésta debemos ubicarla en nuestro contexto y realidad. En la evolución de la enfermedad a choque séptico, se han realizado múltiples estudios con el objetivo de identificar predictores de mal pronóstico y mortalidad en estos pacientes.

El desarrollo de choque séptico en pacientes que ingresan al servicio de urgencias del hospital General de México y a nivel mundial y la necesidad de encontrar un biomarcador rápido, barato y confiable se hace cada día más evidente. En este punto se puede ver que marcadores como el ancho de distribución eritrocitaria, disponible siempre con una biometría hemática automatizada, emerge como una alternativa viable y a la mano para el médico que inicia el abordaje de estos pacientes en urgencias. La adecuada utilización de este marcador podría conducirnos a diagnósticos más tempranos y al inicio de las terapéuticas indicadas de forma temprana de tal modo que pudiéramos incidir en el pronóstico de la enfermedad.

## JUSTIFICACION

La sepsis y el choque septico es una enfermedad que requiere intervencion de manera rapida. El paciente con sepsis requiere abordaje, diagnostico y tratamiento inmediato ya que es una enfermedad que, cuando lleva compromiso hemodinamico la mortalidad es alta.

Todo esto directamente relacionado con la gravedad del proceso infeccioso con involucro sistemico. En cuanto al compromiso multiorgaico se han diseñado diferentes escalas fisiologicas para poder predecir el riesgo de mortalidad asi mismo existen diferentes biomarcadores que pueden emplearse para predecir el pronostico de pacientes con choque septico.

El ancho de distribucion eritrocitaria es un parametro pronostico, sensible y objetivo que puede emplearse para evaluar el nivel de gravedad del estado de sepsis. Se pretende que este marcador nos ayude a disminuir costos, sin necesidad de solicitar biomarcadores costosos y fuera del alcance de la mayoria de las instituciones de salud de nuestro pais. Ayudarnos a establecer un diagnostico temprano para asi, poder lograr intervenir de manera temprana, otorgar un tratamiento, predecir mortalidad y pacientes de alto riesgo con lo que podemor mejorar el pronostico de nuestros pacientes con choque septico.

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria es un predictor de mortalidad en los pacientes con choque séptico ingresados al servicio de urgencias.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria es mejor predictor de mortalidad que el lactato en pacientes con choque séptico.
- La amplitud de distribución eritrocitaria mayor a 14 tiene adecuada sensibilidad y especificidad como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico.

## **HIPOTESIS**

H1

La amplitud de distribución eritrocitaria es un marcador que predice mortalidad en pacientes con choque séptico tratados en el servicio de urgencias del Hospital General de México.

H1

El ancho de distribución eritrocitaria predice mayor mortalidad que el lactato en pacientes con choque séptico

H0

El valor de amplitud de distribución eritrocitaria no tiene relación con mortalidad en pacientes con choque séptico

H0

El ancho de distribución eritrocitaria no es mejor predictor de mortalidad que el lactato

## **METODOLOGIA**

Analítico prospectivo Transversal: el estudio se determinará en un periodo de tiempo y se tomarán medición de variables al ingreso en el servicio de urgencias para cada caso.

Aleatorio simple no estratificado: la muestra está determinada aleatoriamente, puesto que los pacientes con el diagnóstico de choque séptico incluidos en el presente estudio son todos los pacientes que ingresan al servicio de urgencias, indistintamente de cualquier característica del paciente.

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

El universo de trabajo de este estudio son todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Choque Septico, que fueron ingresados entre Enero y Junio 2017 al Servicio de Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

# CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION

<b>TABLA 1. CRITERIOS DE INCLUSION</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mayores de 18 años</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ingreso al servicio de urgencias del Hospital General de Mexico entre Enero y Junio del 2017</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnostico de choque septico</li></ul>

<b>TABLA 2. CRITERIOS DE EXCLUSION</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Menores de 18 años</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes quienes no cumplieron con criterios diagnósticos de choque séptico</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes tratados inicialmente en otros centros hospitalarios el dia de la atencion en el servicio de urgencias del Hospital General de Mexico</li></ul>

<b>TABLA 3. ELIMINACION</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Quienes fallecieron en las primeras 24 horas</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Quienes no autorizaron el ingreso al estudio</li></ul>



## VARIABLES

<b>Dependientes (De causa)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala de Medición</b>
Mortalidad	Se definirá a aquellos pacientes que egresen muertos durante su estancia hospitalaria	Cualitativa	Nominal
<b>Independientes (De efecto)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala de Medición</b>
Amplitud de distribución eritrocitaria	Es una medida de variación en el volumen de los glóbulos rojos. Parámetro que encontramos en el hemograma y nos sirve como medida para anisocitosis y/o deformación en patologías críticas y hematológicas.	Cuantitativa	Nominal
Edad	Aquella determinada por una identificación oficial a partir de su año de nacimiento y en el caso de no contar con la misma, la expresada por el paciente o familiar.	Cuantitativa	Discreta
Género	Se basará de acuerdo a las características fenotípicas de los individuos, sin importar su genotipo.	Cualitativa	Nominal
Choque Séptico	Se denota como Sepsis con hipotensión el cual no responde a manejo con fluidos.	Cualitativa	Nominal

## PROCEDIMIENTO

1. Se ingresa paciente al área de urgencias con sospecha de sepsis
2. Se solicitan paraclínicos y se establece diagnóstico de choque séptico posterior a reanimación inicial
3. Se solicita ADE al momento del diagnóstico
4. Se solicita lactato inicial al mismo tiempo
5. Se da manejo de acuerdo a guías internacionales
6. Se realiza la comparación estadística.

**TABLA 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>Ene ro 17</b>	<b>Fe br ero 17</b>	<b>febr ero/ Juni o 17</b>	<b>Julio /Ago sto 17</b>	<b>Septi emb re/ Octu bre 17</b>	<b>Novi emb re 17</b>	<b>RESPONSABLES</b>
Aprobación del protocolo							Director
Ampliación del fundamento teórico							Autores y director
Recopilación de la información							Autores y asesor
Elaboración del informe final							Autores, asesor y director
Presentación y defensa del informe							Autores y director

Una vez seleccionados los casos se recabaron los datos demográficos, clínicos, bioquímicos necesarios para calcular escalas, origen del estado de choque y estado de egreso.

- Se obtuvieron los valores de la amplitud de distribución eritrocitaria

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Por medio del programa IBM SPSS statics se realizó medidas de tendencia central, así como porcentaje de distribución de datos, tablas de contingencia, CURVA ROC Se muestran los resultados en tablas y gráficas.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Se efectuara un estudio retrospectivo en el que se estudiarán pacientes del Servicio de Urgencias del Hospital General de México, mayores de 18 años de edad con diagnóstico de Choque Septico entre enero y junio de 2017, en búsqueda de la amplitud de distribución eritrocitaria, previo consentimiento del familiar responsable, se procederá a la exploración física de dichos pacientes.

Los datos serán archivados y dispuestos en una base de datos que después será analizada con ayuda del software estadístico SPSS.

Una vez recopilada la información se ingresó en una matriz de datos de un programa de computadora, el SPSSSTM version 24.0 en español para Windows TM y se analizó la información con estadística descriptiva.

## **CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES:**

Esta investigación estará guiada por la “Ley general en salud, en materia de investigación para la salud”, con base en la declaración de Helsinki, cumpliendo siempre los principios de confidencialidad, justicia y no maleficencia. Con previa firma de consentimientos informados por los familiares responsables de cada paciente.

## RECURSOS

### Recursos humanos

**Investigador:** Jose Santiago Ruiz Espinosa

**Director de Tesis:** Dr. Jose Antonio Merida Garcia Medico especialista en medicina critica. Profesor titular de la especialidad de Medicina de Urgencias del Hospital General de Mexico

Expedientes clínicos.

Uso de software IBM SPSS STATICS

### Materiales

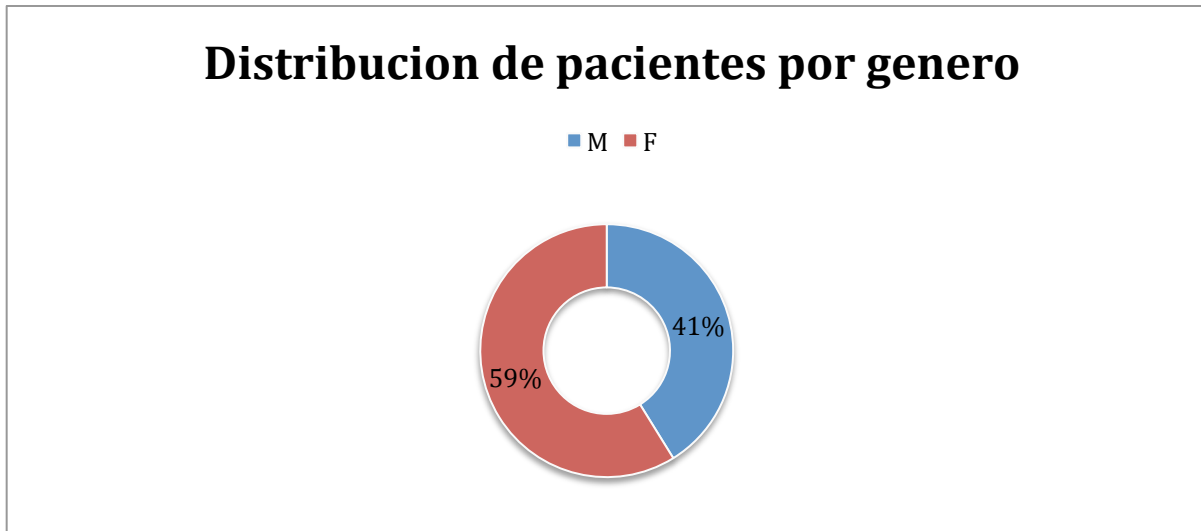
<b>TABLA 4. DESCRIPCION DE INSUMOS</b>	
<b>RUBRO</b>	<b>TOTAL</b>
Materiales de oficina	MXN 3000
Busquedas bibliograficas	MXN 500
Reproduccion del informe	MXN 1,500
Total	MXN 5,000

## RESULTADOS

En el estudio realizado encontramos que del mes de enero a junio de 2017 se otorgaron 17 pacientes con choque séptico los cuales fueron atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Presentamos las características demográficas de la muestra.

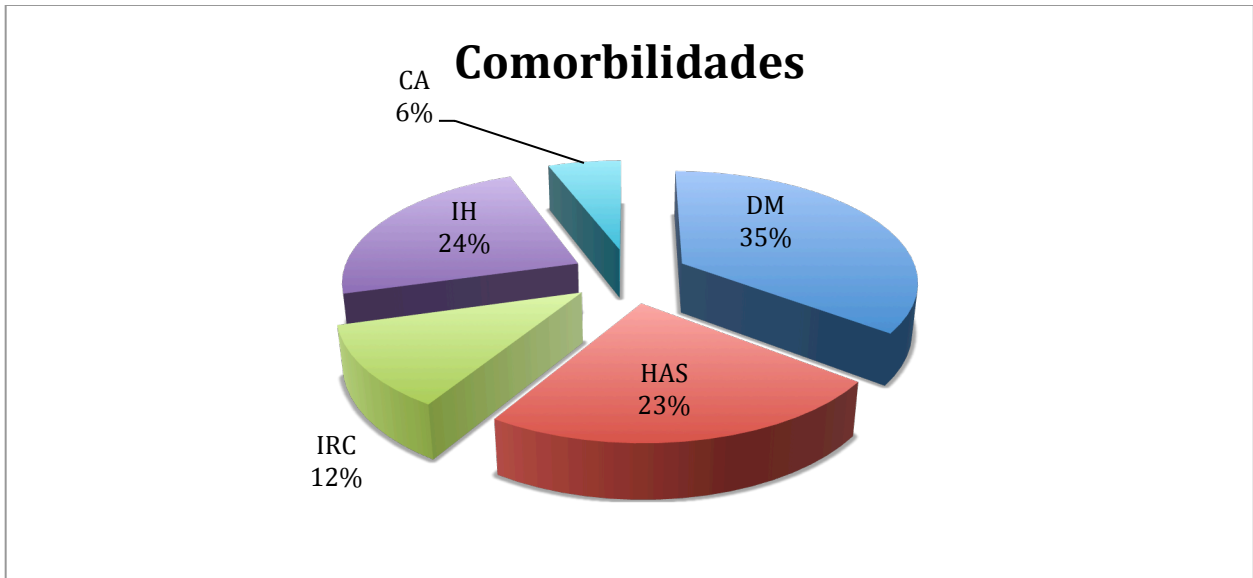
# ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

## DISTRIBUCION DE LA POBLACION

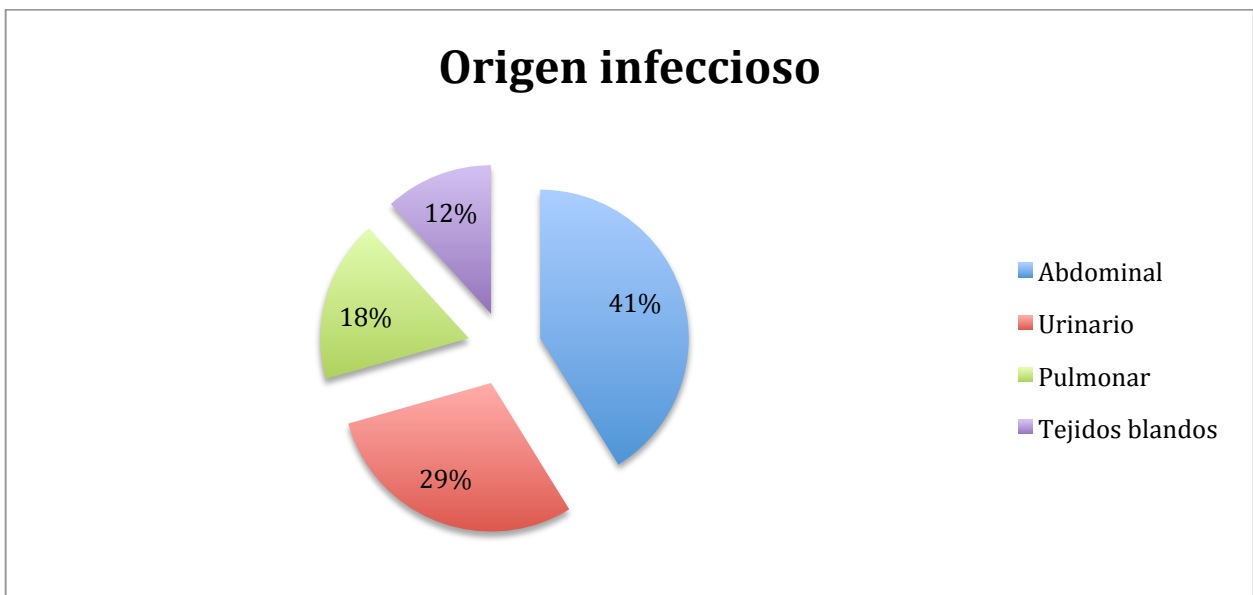


**Figura 1**

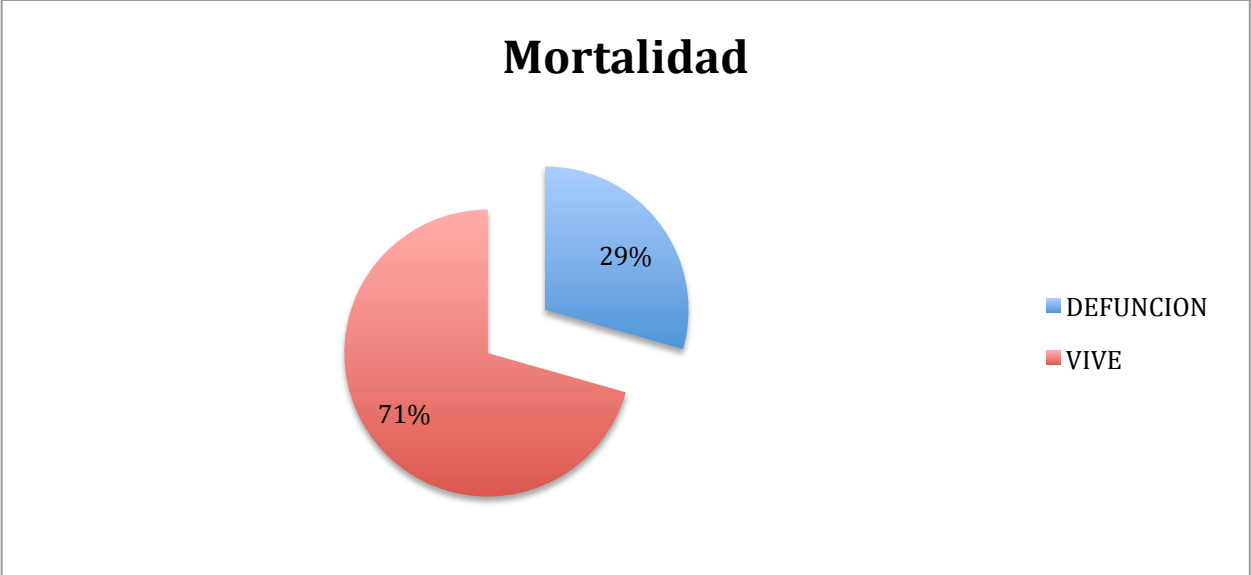
De la muestra total de 17 pacientes, el 59% fueron del sexo femenino y el 41% del sexo masculino, como lo muestra en la figura 1



**Figura 2**  
**Respecto a las comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de choque séptico, predomina diabetes mellitus tipo 2 con el 35%, seguido de insuficiencia hepática de etiología alcohólica con el 24% e hipertensión arterial sistémica con el 23%.**



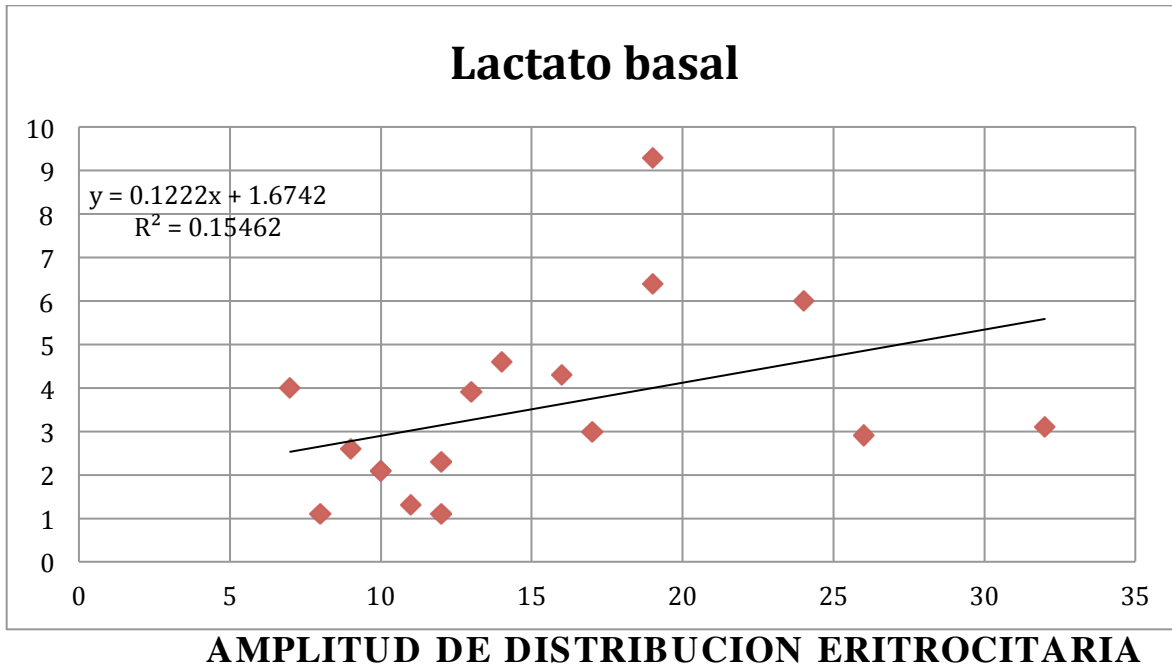
**Figura 3**  
**Respecto al órgano dañado, causante del choque séptico se encontró que el 41% es de origen abdominal, en segundo lugar a nivel urinario con 29%, pulmonar 18% y por último choque séptico con origen en tejidos blandos del 12%.**



**Figura 4**

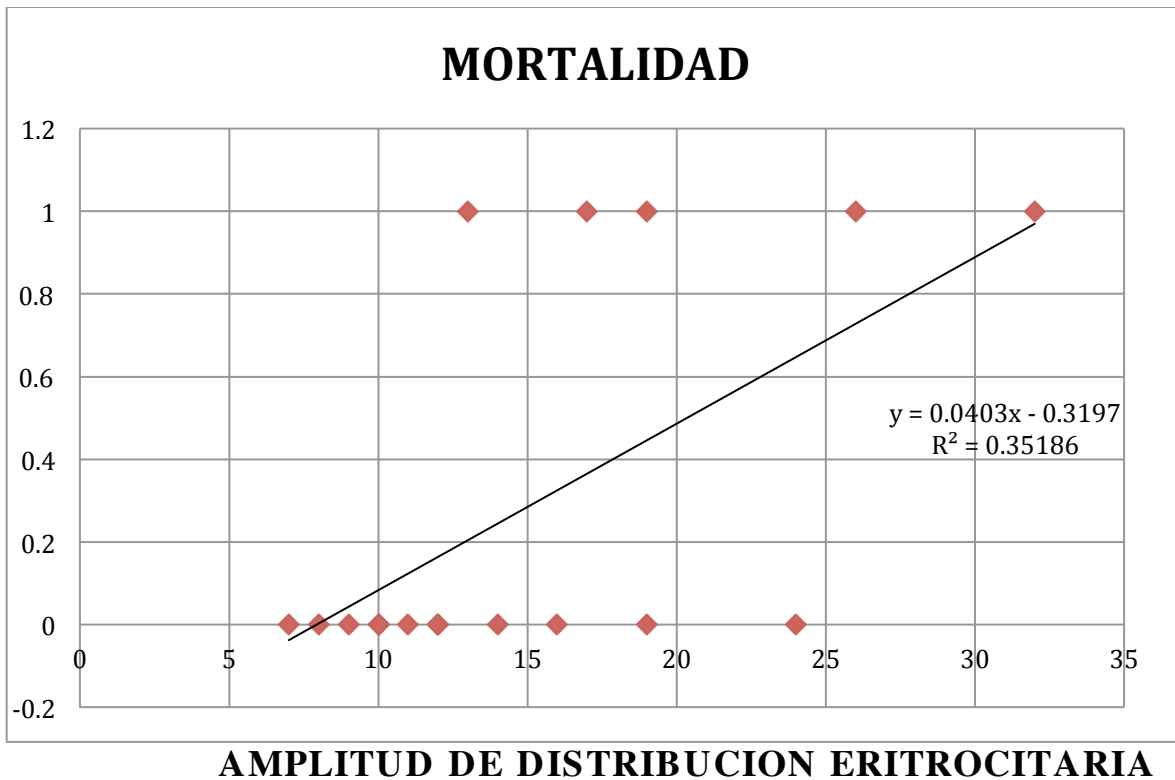
**La mortalidad global de los pacientes con choque septico en el servicio de urgencias fue del 29% como lo muestra la figura 5.**

# ESTADISTICA ANALITICA



**Se realiza una relacion de los pacientes con choque septico, con las mediciones de lactato a la llegada del paciente, y su relacion con la amplitud de distribucion eritrocitaria. Regresion lineal  $R^2 = 0.15462$**





**Se estudia la asociación de la amplitud de distribución eritrocitaria en relación a mortalidad en pacientes con choque séptico atendidos en el servicio de urgencias. Encontramos una relación del 35% con un punto de corte de ADE del 14%.**

# TABLA DE CONTINGENCIA

## MORTALIDAD

AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA  
>14%

VP = 4	VN = 4
FP = 1	FN = 8

Sensibilidad $4/5 = 0.8$
Especificidad $8/12 = 0.66$

VPP= 0.5

VPN= 0.8

Se realiza tabla de contingencia, marcando un punto de corte de 14% de amplitud de distribución eritrocitaria y relacionado con mortalidad con lo que obtenemos 4 pacientes como verdadero positivo, 4 pacientes con verdadero negativo, 1 paciente con falso positivo y 8 pacientes con falso negativo con lo que obtenemos una sensibilidad del 80% y especificidad del 66% considerándose como un marcador aceptable para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico.

# TABLA DE CONTINGENCIA

## MORTALIDAD

LACTATO > 4

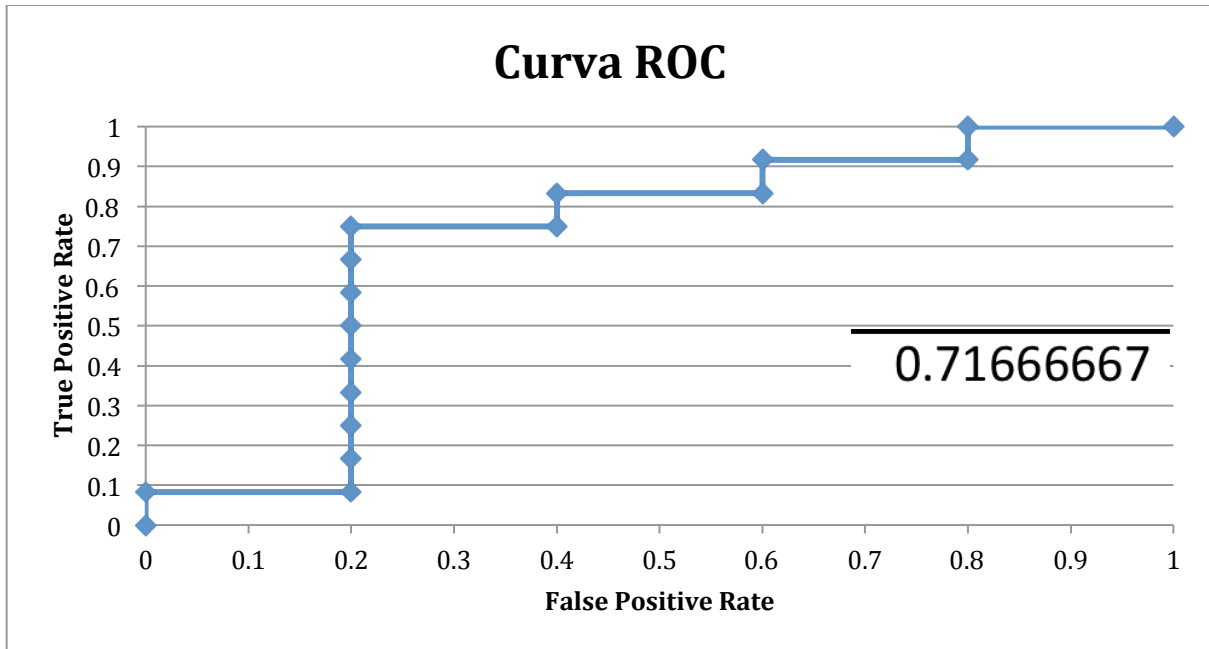
VP = 2	VN = 5
FP = 3	FN = 8

Sensibilidad $2/5 = 0.4$
Especificidad $8/13 = 0.61$

VPP= 0.28

VPN= 0.72

Se realiza tabla de contingencia marcando un punto de corte de 4 mmol/L de lactato lo cual relacionamos con mortalidad. Obtenemos 2 pacientes verdaderos positivos, 5 pacientes verdadero negativo, 3 pacientes falsos positivos, 8 pacientes falso negativo con lo que obtenemos una sensibilidad del 40% y especificidad de 61% con lo que concluimos que el lactato no es un buen marcador que predice mortalidad en pacientes con choque septico.



Se realiza curva ROC como prueba diagnostica, evaluando los verdaderos casos positivos en relacion con los verdaderos casos negativos de la amplitud de distribucion eritrocitaria con un valor de corte  $>14\%$  con lo que encontramos un area bajo la curva de 71%. Este porcentaje le confiere a la prueba como un Test \*regular\* para predecir mortalidad en pacientes con choque septico.

## DISCUSIÓN

La sepsis es una patología que prevalece en nuestra práctica, que muchas veces no es identificada ni tratada en el momento oportuno para evitar la progresión de la misma por lo que llega a tener una mortalidad reportada de hasta 30%.

Es necesario por lo tanto implementar el uso de escalas y marcadores sencillos y accesibles para valorar de forma inicial a los pacientes e identificar signos clínicos de alarma y determinar de forma temprana la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de progresión.

El ancho de distribución eritrocitaria es una medida de la variación del tamaño de los eritrocitos circulantes y es parte de la biometría hemática, estudio el cual es solicitado de rutina en todos los pacientes que ingresan a nuestro servicio de urgencias, además de su bajo costo en comparación con otros biomarcadores disponibles.

Es un marcador que se ha estudiado principalmente para el diagnóstico diferencial de la anemia pero se puede elevar en condiciones que aumentan la liberación de retículos a la circulación.

Cabe mencionar que en el presente estudio se realizó en primera instancia la búsqueda de la sensibilidad y de la especificidad, así como de los valores predictivos mediante tablas de contingencia 2x2 para cada una de las variables estudiadas. No está de más recordar que la sensibilidad se define como la capacidad de nuestro estimador para dar como casos positivos los casos realmente enfermos; es decir a nuestros verdaderos positivos, así también es importante definir la especificidad como la probabilidad de nuestro estimador para dar como casos negativos los casos realmente sanos, es decir nuestros verdaderos negativos. Mediante el análisis de la tabla de contingencia también establecimos el valor predictivo positivo el cual se define como la probabilidad de padecer la enfermedad si se tiene un resultado positivo en la prueba, además de establecer también el valor predictivo negativo el cual se define como la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba este realmente sano.

Y.H. Jo et al. Estudiaron en 566 pacientes el RDW también se asocia al pronóstico de pacientes con falla cardíaca, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, neumonía, pacientes críticos y paro cardíaco.

La elevación del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con choque séptico no es bien conocida, pero se ha reportado asociación con PCR, tasa de sedimentación globular, IL -6, y TNF alfa. Las citocinas proinflamatorias han demostrado suprimir la maduración de los glóbulos rojos y disminuir su vida media, resultando en elevación del ancho de distribución eritrocitaria.

En nuestro estudio se encontró sensibilidad y especificidad catalogados como un test regular para la asociación entre la amplitud de distribución eritrocitaria y la mortalidad lo cual correlaciona de manera parcial con los hallazgos encontrados en el estudio previamente mencionado. Es de notar también que el valor predictivo negativo encontrado en nuestro estudio reafirma la capacidad de la amplitud de distribución eritrocitaria para predecir la mortalidad.

Otro estudio que correlaciona de manera importante con el nuestro es el que se describió en 2007 por Anderson et al. en donde se encontró una relación entre las mediciones de ADE con la mortalidad. Posteriormente se han hecho más estudios asociando el ancho de distribución eritrocitaria específicamente con sepsis encontrando una relación proporcional de valores altos con la mortalidad a los 28 días; también algunos otros que asocian el ADE con otras escalas como APACHE II y SOFA, aumentando el poder discriminativo de las escalas de gravedad y mortalidad de pacientes con sepsis.

Estudios muestran que el aumento de ADE como respuesta a una patología desarrollarse varios días después del inicio de la misma, aunque muchos estudios han encontrado que la medición de ADE al ingreso hospitalario predice resultados adversos.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio, dirigimos la amplitud de distribución eritrocitaria a pacientes con choque séptico relacionándolo con mortalidad. Consideramos que esta prueba debería de ser utilizada por los médicos de urgencias para identificar a pacientes con choque séptico para predecir mortalidad.

El ADE debe de considerarse como una herramienta más aunada a los marcadores y escalas de mal pronóstico en el paciente séptico para la predicción de la mortalidad en dichos pacientes tal y como lo demuestran los resultados encontrados en este estudio, lo que llevara a identificar estos pacientes de manera temprana para una intervención más oportuna. Es de destacarse que el método propuesto en esta tesis es una prueba rápida, barata que puede predecir pronóstico para los pacientes con choque séptico.

Se requieren de más estudios, con mayor número de muestra y con una selección aleatorizada doble ciego para poder establecer a la amplitud de distribución eritrocitaria como un marcador confiable de mortalidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Martin GS. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554
2. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
3. Domingo A. Pascual-Figal. Amplitud de distribución eritrocitaria, mucha mas información con solo mirar el hemograma. *Medicina Clínica (Barcelona)*. 2013;140(10):449-450
4. Morris M, Davey FR, Henry JB: Basic examination of blood. In *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
5. Pierce CN, Larson DF: Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005, 20:83-90.
6. Kushang V. Patel, PhD, MPH; Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults *Arch Intern Med*. 2009;169(5):515-523
7. Juan C. Bonaque. El ancho de distribución eritrocitaria aporta valor pronostico adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(7):606-612
8. Alejandro Pérez-Martin. Ancho de distribución eritrocitario como predictor de mortalidad tras el alta hospitalaria en mayores de 70 años. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(2):49-56
9. Sejin Kim. Red cell distribution width and early mortality in elderly patients with severe sepsis and septic shock. *Clin Exp Emerg Med* 2015;2(3):155-161
10. Todd S Perlstein. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort: NHANES III: RDW and mortality risk. *Arch Intern Med*. 2009 March 23; 169(6): 588-594
11. Elisa Danese. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis* 2015;7(10):E402-E411
12. Alejandro Rosas-Cabral. Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y la mortalidad a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo. *Gac Med Mex*. 2016;152:70-7
13. Miryam Olivares Jara. Amplitud de distribución eritrocitaria y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(10):433-438
14. Konstantinos Sotiropoulos. Red cell distribution width and mortality in acute heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure* 2016; 3: 198-204
15. Hampole CV: Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2009, 104:868-872.



16. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, Kang SW, Choi KH, Yoo TH: Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27:589–594.
17. Guler Ozgul. Amplitud de distribución eritrocitaria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en sujetos sanos. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):107–113
18. Ani C, Ovbiagele B: Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2009, 277:103–108.
19. Heidi S. Bazick, MD. Red Cell Distribution Width and all cause mortality in critically ill Patients. *Crit Care Med*. 2011 August ; 39(8): 1913–1921
20. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD: Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care* 2012, 16:R89.
21. Libing Jiang. Red cell distribution width: a novel predictor of mortality in critically ill Patients. *J Thorac Dis* 2014;6(9):E194-E195
22. Ku NS, Kim HW, Oh HJ: Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Shock* 2012, 38:123–127.
23. Steven W. Purtle, MD. The Association of Red Cell Distribution Width at Hospital Discharge and Out-of-Hospital Mortality Following Critical Illness. *Crit Care Med* 2014; 42:918–929
24. You Hwan Jo MD, PhD. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *American Journal of Emergency Medicine* 31 (2013) 545–548
25. Han Ho Kim. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in Patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care*