



HOSPITAL CENTRAL  
"DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO"

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

**"ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO COMO  
BIOMARCADOR PRONÓSTICO EN EL NEONATO CON SEPSIS"**

**NANCY STEPHANIE BARRIOS MARTÍNEZ**

DIRECTOR  
**DR. FRANCISCO JESUS ESCALANTE PADRÓN**

CO-DIRECTOR  
**DRA. CRISTINA GONZÁLEZ AMARO**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS  
“ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO COMO BIOMARCADOR  
PRONÓSTICO EN EL NEONATO CON SEPSIS”

PRESENTA  
**NANCY STEPHANIE BARRIOS MARTÍNEZ**

Firmas

DIRECTOR Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón	
CO-DIRECTOR Dra. Cristina González Amaro	
Sinodales	
Dra. Ma. Susana Juárez Tobías	
Dr. Juan Raúl Ochoa Zavala	
Dr. Jorge Luis García Ramírez	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Francisco Alejo González Coordinador de la Especialidad en Pediatría

## INDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	IV
INDICE DE CUADROS	V
INDICE DE FIGURAS	VI
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	12
HIPÓTESIS.	13
OBJETIVOS.	13
SUJETOS Y MÉTODOS.	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	16
ÉTICA.	17
RESULTADOS.	18
DISCUSIÓN.	27
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	29
CONCLUSIONES.	30
BIBLIOGRAFÍA.	31
ANEXOS.	34

## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis neonatal se encuentra dentro de los cinco diagnósticos de egreso del servicio de neonatología de nuestro hospital. El estándar de oro es el hemocultivo, pero su sensibilidad es baja. Se ha buscado un biomarcador que permita establecer diagnóstico temprano, seguimiento de la evolución y evitar comorbilidades. Se ha demostrado que el ancho de distribución eritrocitario (RDW) elevado está asociado a morbimortalidad en múltiples patologías cardiacas en adultos y en escolares. Su estudio en neonatología aún es limitado, hay pocos estudios donde se ha reportado que también guarda relación con el pronóstico del paciente.

**Objetivo principal:** Determinar si el RDW es de utilidad como marcador pronóstico de sepsis neonatal.

**Diseño de estudio:** Observacional, ambispectivo, analítico.

**Material y métodos.** Se revisaron expedientes de recién nacidos en el Hospital Central de enero 2017 a diciembre 2019. Se analizaron hemocultivo, BHC, PCR y datos clínicos para sepsis temprana. Se definió sepsis temprana a la presencia de datos clínicos más hemocultivo positivo y sospecha con 2 parámetros de laboratorio alterados y datos clínicos.

**Resultados.** Se analizaron ambispectivamente 214 RN de término y pretérmino. La mediana de EG fue 35 (25-41.1), la mediana del peso al nacimiento 1840 g (540-475). 63.5% pacientes de neonatología y 36.5% ingresados en lactantes. Se estableció el diagnóstico de sepsis temprana por hemocultivo en 24 pacientes (12%), el germen aislado más frecuente fue *Escherichia coli* (25%). El RDW fue de 16.39 +/-1.8 vs 16.91 +/- 2.1 y no resultó significativo para el diagnóstico ni desenlace de sepsis temprana, incluso tomando punto de corte de 15 y 20 ( $p > 0.05$ ), sin embargo el nivel de hemoglobina y PCR fue significativa para sepsis y choque séptico ( $p < 0.05$ ). Los días de antibióticos en el grupo de sepsis fue mediana de 7 días [0 (1-22)] vs 3 días [0 (1-22)] del grupo en que se descartó sepsis ( $p 0.000$ ).



Conclusiones. La incidencia de sepsis temprana por hemocultivo fue 12%. El RDW no es un biomarcador de sepsis temprana en este grupo de estudio y no predice complicaciones. El nivel bajo de hemoglobina y elevado PCR fue significativa para sepsis y choque séptico.



## DEDICATORIAS

*“Las batallas más duras se libran en la mente”*

- Este trabajo se lo quiero dedicar especialmente a mis padres por el apoyo incondicional que me han brindado, sus consejos y su paciencia, todo lo que soy es gracias a ellos.
- A mis hermanos que más que hermanos son mis verdaderos amigos.
- A toda mi familia y amigos que son lo mejor y más valioso que tengo, este nuevo logro es en gran parte gracias a ustedes.

## AGRADECIMIENTOS

- En primera instancia, le agradezco a mi institución que me dio la abrió las puertas desde que era una estudiante de pregrado, me ha brindado oportunidades incomparables.
- A mis tutores de tesis, durante la realización de mi proyecto, ustedes han sido mi mano derecha y quienes me han guiado en este proceso tan difícil, no obstante gracias a su apoyo esto ha parecido un tanto menos complicado, gran parte del desarrollo de mi tesis se lo debo a ustedes.
- A mis maestros, personas de gran sabiduría, por sus esfuerzos para ayudarme al llegar al punto en el que me encuentro. Sencillo no ha sido el proceso pero gracias a las ganas de transmitirme sus conocimientos y dedicación, he logrado importantes objetivos como culminar el desarrollo de mi tesis con éxito y obtener mi título como pediatra.
- A mis compañeros de residencia, ustedes son mi mano derecha, parte de mi familia, más que compañeros los considero grandes amigos. Han estado ahí presentes siempre y mucho más cuando les he necesitado, quiero agradecer por toda su ayuda y su compromiso, les agradezco de corazón.



## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**RDW:** Red cell distribution width (ancho de distribución eritrocitario)

**SN:** Sepsis neonatal

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatales

**UTIP:** Unidad de terapia intensiva pediátrica

**RN:** Recién nacido(s)

**EPO:** Eritropoyetina

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa

**SDG:** Semanas de gestación

**$\mu$ m:** Micrómetros

**fL:** Femtolitros

**$\mu$ m<sup>2</sup>:** Micrómetros cuadrados

**VPP:** Valor predictivo positivo

**VPN:** Valor predictivo negativo

**PCR:** Proteína C reactiva

**RCIU:** Restricción del crecimiento intrauterino



## INDICE DE TABLAS

<u>Tabla 1. Características del biomarcador ideal para diagnóstico de sepsis neonatal</u>	4
<u>Tabla 2. Cuadro de variables</u>	15
<u>Tabla 3. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes</u>	18
<u>Tabla 4. Comparación de variables clínicas y de laboratorio de pacientes con sepsis y sepsis descartada</u>	19
<u>Tabla 5. Comparación de variables clínicas y de laboratorio en sobrevivientes y defunciones</u>	22
<u>Tabla 6. Comparación de variables clínicas y de laboratorio en RN con y sin choque séptico</u>	23
<u>Tabla 7. Primer modelo de regresión logística para sepsis temprana.</u>	24
<u>Tabla 8. Modelo final de regresión logística para sepsis temprana</u>	24
<u>Tabla 9. Modelo final de regresión logística para choque séptico</u>	25
<u>Tabla 10. Modelo final de regresión logística para defunción</u>	25
<u>Tabla 11. Correlación de RDW con los otros parámetros de laboratorio</u>	8
<u>Tabla 12. Principales comorbilidades reportadas</u>	9



## INDICE DE FIGURAS

<u>Figura A. Relación entre el volumen corpuscular medio y el ancho de distribución eritrocitario</u>	5
<u>Figura 1. Comparación de edad gestacional en pacientes con sepsis y sepsis descartada</u>	20
<u>Figura 2. Comparación de peso de pacientes con sepsis y sepsis descartada</u>	20
<u>Figura 3. Distribución de RDW entre pacientes con y sin choque séptico</u>	21
<u>Figura 4. Distribución de RDW entre pacientes con y sin sepsis</u>	21
<u>Figura 5. Distribución de RDW entre pacientes que fallecieron y sobrevivientes</u>	21
<u>Figura 6. Germen aislado en hemocultivo</u>	22



## **ANTECEDENTES.**

**Introducción.** Se estima que 40% de las defunciones en menores de 5 años se producen durante los primeros 28 días de vida; anualmente mueren aproximadamente 4 millones de neonatos durante las primeras cuatro semanas de vida, la mayoría son originarios de países con ingresos medios y bajos, y hasta dos tercios se podrían prevenir si las madres y los recién nacidos tuvieran mayor acceso a intervenciones tempranas y eficaces [1]. Las 3 primeras causas de muerte neonatal reportadas son infecciones, asfixia y consecuencias de la prematuridad que representan 80% de los casos. Entre 25% a 45% de las defunciones neonatales sucede en las primeras 24 horas y el 75% durante la primera semana [1].

En nuestro país la muerte neonatal durante el primer día de vida es principalmente causada por dificultad respiratoria, inmadurez, problemas durante el parto y malformaciones congénitas. Más allá de la primera semana de vida la sepsis bacteriana aumenta su incidencia. Las estimaciones precisas de la incidencia de sepsis neonatal varían según el entorno y se han reportado estimaciones diferentes en cuanto a la carga de morbilidad de los países de primer mundo en comparación con los informes de los países en vías de desarrollo.

La frecuencia de la sepsis neonatal (SN) depende del tipo de unidad, edad gestacional y otros factores; se reporta una incidencia global de 4-15 casos por cada 1000 nacidos vivos y en las unidades de cuidados intensivos neonatales se reporta 15 a 35 casos con una tasa de mortalidad entre 20-60% que principalmente dependerá del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno [1,2].

Se entiende como sepsis la condición causada por una respuesta inflamatoria excesiva del huésped contra una infección. [3] La sepsis neonatal se define como conjunto de signos, síntomas clínicos y datos de laboratorio que tienen lugar dentro de las primeras cuatro semanas de vida como resultado de una infección, ya sea sospechada o demostrada microbiológicamente. Esta patología continúa siendo de las causas principales de mortalidad y morbilidad en este grupo de edad en parte debido a que los signos y síntomas son altamente inespecíficos pero pueden progresar rápidamente a falla multiorgánica. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde una infección subclínica hasta manifestaciones



graves de enfermedad focal o sistémica y a pesar de que existen puntajes de severidad y parámetros de laboratorio, predecir los resultados es todo un desafío [2,4,5].

Es por ello que es de vital importancia encontrar herramientas que nos ayuden a predecir qué pacientes tendrán peor evolución para que se lleve a cabo un manejo más intenso y mayor monitorización de manera temprana de aquellos neonatos sépticos [1,2, 6]. Estas herramientas nos podrán guiar para disminuir el tratamiento empírico excesivo de sospechas de sepsis ya que se sabe que hasta un 40% de todos los neonatos están expuestos a antibióticos de manera perinatal, este uso temprano de antibióticos conduce a un aumento de 4 veces e inicio tardío de la lactancia materna, un aumento de 2 veces en la suplementación de fórmula no médicamente indicada, mayor ansiedad y el estrés maternos, como así como mayor resistencia a antibióticos. Estudios recientes también sugieren un impacto significativo en el microbioma intestinal, lo que puede conducir a un mayor riesgo de enfermedades alérgicas y obesidad infantil. [6,7]

Numerosas moléculas se han estudiado como marcadores pronósticos y diagnósticos en sepsis neonatal incluidas la proteína C reactiva, procalcitonina, interleucinas 6 y 8, CD64, selectina E, muchas de éstas tienen un costo elevado y no es posible que se encuentre disponible en muchas instituciones de recursos limitados [6]. El ancho de distribución eritrocitaria es un marcador que se eleva en condiciones de producción inadecuada o elevada destrucción eritrocitaria, como ocurre en procesos inflamatorios e infecciosos [8].

### **Sepsis neonatal y cambios hematológicos**

Sepsis neonatal se había definido como la presencia de bacterias en fluidos corporales estériles, clasificándose como sepsis de inicio temprano cuando ocurre dentro de las primeras 72 horas postnatales y sepsis de inicio tardío cuando inicia después de dicho tiempo. La importancia de clasificarla de esta manera es con el objetivo de guiarnos en el manejo antibiótico y orientarnos en el pronóstico [1-5].

Cuando los cultivos de sangre y otros sitios estériles son negativos, pero el bebé manifiesta signos consistentes con infección, se puede considerar que tienen sepsis "clínica" sin foco aislado. Es importante destacar que no se requiere un hemocultivo positivo para cumplir con la definición consensuada de sepsis en adultos y niños [2,3].

Es importante recordar que los rangos de referencia para los diversos elementos de las células sanguíneas en el período neonatal varían considerablemente según la edad gestacional y postnatal. Los cambios hematológicos durante la sepsis pueden verse como un signo diagnóstico por un lado, así como un signo de pronóstico por el otro. Estos cambios dependerán principalmente de la gravedad de la sepsis, del consumo periférico y de la reserva de médula ósea, siendo ésta disminuida en prematuros [9,10].

Las características reportadas con más frecuencia son un recuento de leucocitos total anormal ya sea elevado o disminuido, recuento total de neutrófilos y de polimorfonucleares inmaduros anormal. La anemia en sí no es clave diagnóstica para la sepsis, aunque un episodio infeccioso puede desencadenar fenómenos de hemólisis, hemofagocitosis o infección directa de células progenitoras (p. ej., por parvovirus B19) [9,11].

Cabe destacar que la presencia de trombocitopenia generalmente se desarrolla con los primeros signos de sepsis y a menudo progresa rápidamente, con un nadir de plaquetas alcanzado dentro de las 24 a 48 horas. Es debido a eso que es considerado como un marcador adicional de la gravedad de la sepsis y se ha identificado como un potente predictor de mortalidad asociada a sepsis, entre otros predictores descritos en numerosos estudios tales como la necesidad de intubación, iniciación de vasopresores e hipoglucemia, siendo descritos como factores de riesgo independientes más predictivos para muerte asociada a sepsis [9,10].

### **Biomarcadores en sepsis neonatal.**

El estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal es el aislamiento del organismo en el cultivo de sangre o cualquier sitio estéril, pero lleva aproximadamente de 24 a 48 horas para informar el crecimiento del organismo y la inoculación de una mínima cantidad de sangre (0.5-1.0 ml) conduce a una menor detección de organismo [2,10]. Por ende dicha patología no siempre se puede excluir incluso cuando los hemocultivos no muestran crecimiento alguno. Los biomarcadores en sepsis nos apoyan para el diagnóstico anticipando a veces a las manifestaciones clínicas, de forma que se pueda iniciar manejo precoz y apropiado para el bebé [6].

El biomarcador ideal para la sepsis neonatal debe tener varias propiedades, algunas que lo difieren de aquellos biomarcadores de sepsis en adultos, pero hasta la actualidad ningún marcador disponible cumple con todos los criterios requeridos (tabla 1).

Tabla A. Características del biomarcador ideal para diagnóstico de sepsis neonatal

Vida media corta (aumento rápido al inicio de la sepsis y disminuciones rápidas)

Debe tener alta sensibilidad (100%), especificidad (> 85%)

Valor predictivo negativo (100%) y valor predictivo positivo (> 85%)

El nivel no debe aumentar con otras comorbilidades asociadas

Etiología discriminadora de la sepsis

Valor estandarizado

Predecir con precisión la gravedad de la enfermedad y ayudar al pronóstico

Fácilmente factible, económica y disponible

Requiere cantidad escasa de muestra

En la actualidad, se han estudiado múltiples marcadores para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal, pero la proteína C reactiva y la procalcitonina siguen siendo los más utilizados y son muy prometedores para el uso como marcadores de sepsis, no obstante ambos han mostrado variada sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en diversos estudios por ejemplo para la PCR existen reportes de diferentes sensibilidades y especificidades que van del 29 al 100% y del 6 al 100%, respectivamente. La procalcitonina se ha reportado con una sensibilidad del 92%, especificidad del 97%, VPP del 94% y VPN del 96% para el diagnóstico de sepsis temprana, a pesar de ello se ha notado una falsa elevación en algunas afecciones, tales como elevación inespecífica en RN sanos, RN prematuros, hemorragia intracraneal, asfixia perinatal, hipoxemia, RN que ameritaron reanimación neonatal avanzada, hijos de madres con corioamnionitis en ausencia de infección neonatal, colonización materna por estreptococo del grupo B y ruptura prolongada de membranas (18 horas), empleo prenatal de antibióticos, administración de surfactante, uso posnatal de antibióticos y muy bajo peso al nacer, lo que enfatiza la evaluación adecuada del aumento de este parámetro durante el periodo neonatal [6,7].

#### **Introducción acerca del ancho de distribución eritrocitario (RDW).**

Los eritrocitos son el tipo más común de células sanguíneas, tienen un diámetro que varía entre 6 y 8  $\mu\text{m}$  y un grosor de 2  $\mu\text{m}$ . El volumen fisiológico de un eritrocito promedio está comprendido entre 80 y 100fL, con una superficie total de 136  $\mu\text{m}^2$  aproximadamente [8,9]. Bajo circunstancias particulares, los glóbulos rojos pueden estar sujetos a aumentos o disminuciones notables en su volumen usual. La plasticidad intrínseca de la membrana

plasmática y el contenido relativamente modesto de moléculas intracelulares permite una notable contracción y expansión de tamaño y volumen. Los eritrocitos pueden aumentar su volumen hasta una forma esférica de 150 fL (macrocitosis) o disminuir de tamaño hasta 60 fL o incluso menor (microcitosis) sin pérdida significativa de la continuidad de la membrana ni lesión celular. El grado de heterogeneidad del volumen del eritrocito, que tradicionalmente se conoce como *anisocitosis*, se cuantifica de forma convencional mediante una ecuación simple, en la que la desviación estándar de los volúmenes de eritrocitos se divide por el volumen corpuscular medio de los eritrocitos, y luego multiplicado por 100, para expresar datos como un porcentaje [8,12].

$$RDW = (\text{coeficiente de variabilidad de los glóbulos rojos} / \text{volumen corpuscular medio}) \times 100$$

El resultado de esta ecuación finalmente se conoce como ancho de distribución eritrocitario (en inglés red blood cell distribution width o RDW). Es casi un parámetro desconocido al que muy pocos clínicos prestan atención al examinar el hemograma. Como el RDW se deriva matemáticamente del volumen corpuscular medio, su valor puede verse influenciado por el volumen promedio de los eritrocitos. La observación de un valor RDW por encima del rango de referencia convencional refleja la presencia de anisocitosis, atribuible a la presencia de mayor cantidad de eritrocitos de volumen variable (Fig A [12]).

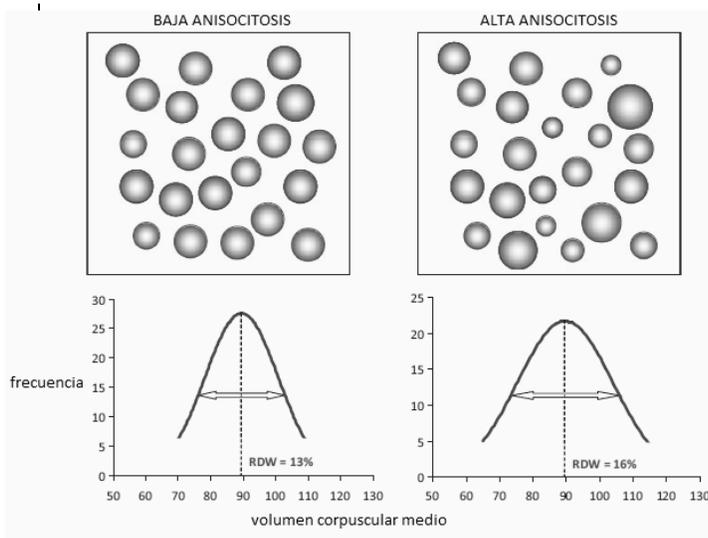


Figura A. Relación entre el volumen corpuscular medio y el RDW

### Determinantes fisiológicos del RDW.

Uno de los principales problemas técnicos en la evaluación de rutina de RDW es que el rango de referencia depende altamente del analizador y las variaciones biológicas dentro del

sujeto y entre sujetos son 3.5 y 5.7%, respectivamente. Además de las causas patológicas que pueden aumentar la heterogeneidad del tamaño de los eritrocitos también puede variar en un número discreto de condiciones fisiológicas [11].

Producida en el riñón, la eritropoyetina (EPO) regula la producción, maduración y la supervivencia de los eritrocitos, siendo uno de los principales determinantes del RDW. Su función es de estimular la eritropoyesis y la liberación temprana de reticulocitos así como retrasar la apoptosis eritrocitaria. Se ha comprobado que tanto la producción anormal de eritropoyetina como la hiporreactividad a la eritropoyetina pueden inducir un aumento gradual en los valores de RDW [12,13]. Es sabido que su producción aumenta bajo condiciones de hipoxia, en consecuencia los factores que inducen estrés hipóxico aumentan sus niveles y consecuentemente el porcentaje del RDW. Los procesos patológicos podrían estimular la producción de EPO y óxido nítrico con el propósito de retener eritrocitos y liberar reticulocitos, originando una serie roja circulante compuesta por células pequeñas y mínimamente funcionales. Por el contrario el estado inflamatorio es un común denominador en la mayoría de las enfermedades dado que múltiples citosinas proinflamatorias inhiben la síntesis y/o actividad de la eritropoyetina [13,14].

El estrés oxidativo tiene una influencia importante en la homeostasia eritrocitaria y su vida media. Se ha descrito que las concentraciones de antioxidantes séricos se asocian de manera directa con el RDW, concluyendo que el estrés oxidativo presenta un mecanismo que puede llevar al aumento de RDW posiblemente a través de pérdida de glóbulos rojos [12]. El aumento de las necesidades energéticas u otras afecciones crónicas también estimulan la prolongación de la vida media del eritrocito y como consecuencia observar una dispersión en la distribución del tamaño de los glóbulos rojos [12,14].

Un aumento gradual de RDW con el envejecimiento ha sido reportado convincentemente en la literatura científica. El valor medio de RDW es significativamente mayor en sujetos de raza negra en comparación con otras etnias. Recientemente se ha informado un aumento modesto pero significativo en los valores de RDW después del ejercicio físico. Con respecto al embarazo, se ha reportado que aumenta entre la semana 34 de gestación y el inicio del parto y regresa a niveles basales en el puerperio [12].

Un aumento en RDW se encuentra relacionado con la hipoxemia. La disminución transitoria de las presiones parciales de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) conducirá a una liberación de eritropoyetina

(EPO) a través de factores de transcripción inducibles por la hipoxia. Esto a su vez desencadenará la liberación de reticulocitos inmaduros en la circulación que conduce a la anisocitosis y un mayor RDW en el paciente afectado. Apoyando esta hipoxemia, la vía de anisocitosis y el valor de RDW en la patología pulmonar, se han encontrado valores elevados de RDW en diversos procesos de enfermedad respiratoria que reflejan diferencias en la gravedad de la enfermedad [12,13].

A diferencia de los pacientes adultos, los rangos normales para las pruebas hematológicas no están disponibles para recién nacidos, porque no se extrae sangre de los recién nacidos sanos para establecer rangos normales; en su lugar, se utilizan "intervalos de referencia" contruidos utilizando los valores del percentil 5 al 95 [15,17].

La literatura sobre la ontogenia de los eritrocitos describe un aumento del RDW desde el período fetal hasta la vida postnatal temprana: en los fetos a las 18-24 semanas de gestación fue de 17.9% y 20.5% al término de nacimiento, aceptado un rango general de 17.1+/-1.7%. Si bien se sabe que durante la gestación los glóbulos rojos de los fetos son menos uniformes que los de los niños o adultos, sorprendentemente el valor de RDW más grande es visto en los recién nacidos a término. Por lo tanto, los autores infieren que al momento del nacimiento, la eritropoyesis no se encuentra en un estado estable y se produce eritrocitos más pequeños que los fetales, lo cual concuerda con el hecho ya conocido de que los neonatos presentan reticulocitosis fisiológica. [12,15] Otra teoría refiere que el aumento observado durante el periodo neonatal en comparación a niños de otras edades podría deberse a que existe un aumento de la eritropoyesis dependiente de la edad gestacional reportada de 3 a 5 veces más en el último trimestre. El mayor porcentaje de RDW en RN prematuros se observa a las 32-34sdg en comparación con aquellos pacientes de 35-36 semanas así como pacientes de 37-41sdg. [15,16]

De acuerdo con la edad postnatal los valores para RN prematuros tardíos y de término disminuyen ligeramente durante las primeras 2 semanas de vida mientras que los valores de los recién nacidos prematuros aumentan. El grupo de RN de 29 SDG presenta un aumento del RDW 1-2 días después del nacimiento, y los nacidos a las 30-33 SDG tuvieron una elevación alrededor del día 5. Estas elevaciones han sido concordantes con transfusiones de paquetes globulares, se ha reportado que el RDW se eleva aproximadamente 8% (+/-4) posterior a una transfusión realizada los durante los primeros 3 días de vida [15,16].

## **RDW en trastornos eritrocitarios.**

---

Desde la década de los 60's este parámetro se ha utilizado casi exclusivamente para el diagnóstico diferencial de anemias, se introdujo como ayuda al diagnóstico diferencial de las anemias hipocrómicas; su uso real ha sido limitado a la diferenciación entre betatalasemia y anemia ferropénica. La posibilidad de una medición cuantitativa no subjetiva de un índice de anisocitosis se introdujo por Bessman a principios de 1980, propuso una clasificación de anemia basada tanto en volumen corpuscular medio como en el RDW; el primer grupo es una población de eritrocitos homogénea (con RDW normal) y el segundo una heterogénea (con RDW aumentada) [17]. A efectos prácticos, las diversas formas de anemia se clasifican de acuerdo con el valor del volumen corpuscular medio como microcítica, normocítica o macrocítica. Como regla general, las anemias causadas por deficiencias nutricionales (como hierro, folato o vitamina B12) tienden a asociarse con un mayor grado de anisocitosis que las causadas por factores genéticos o trastornos primarios de la médula ósea [12,17].

Aunque este enfoque fue ampliamente aceptado y se agregó RDW al análisis de rutina en muchos laboratorios, comenzaron a observarse numerosas excepciones. Existe una amplia distribución de valores de RDW dentro de una enfermedad dada, cuya utilidad en el diagnóstico diferencial ha disminuido, pero se ha mantenido su utilidad como marcador general de anormalidad [17].

## **RDW como biomarcador de trastornos humanos.**

---

En el año 2007 Felker y cols. describieron por primera vez en dos grandes cohortes de pacientes con insuficiencia cardíaca cómo el RDW es un predictor independiente muy fuerte de morbilidad y mortalidad, catalogándose como potencial biomarcador de riesgo cardiovascular; sólo la edad y la cardiomegalia mostrando una mejor asociación independiente con el resultado [18]. Sin embargo la comprensión de cómo y por qué este marcador está asociado con dichos resultados aún no se esclarece, pero se cree que podría proporcionar nueva información sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca[8,19,20].

Desde entonces la cantidad de artículos que investigan la relación entre RDW y trastornos humanos ha aumentado exponencialmente en la última década. La evidencia reciente muestra que el RDW es también un poderoso predictor de eventos adversos futuros (especialmente de mortalidad) en múltiples poblaciones de pacientes y aparentemente independientemente del diagnóstico primario [12,13] entre las cuales se encuentran

enfermedades cardiovasculares, traumatismos, fractura de cadera, enfermedad pulmonar crónica e hipertensión pulmonar [20,21].

Por otra parte, el RDW ha sido estudiado ampliamente en pacientes adultos con enfermedades infecciosas como neumonía adquirida en la comunidad y sepsis así como en pacientes críticamente enfermos en la unidad de terapia intensiva [22,23]. Se ha observado que existe un valor del RDW persistentemente mayor durante la primera semana de estancia en la unidad de terapia intensiva en pacientes sépticos no sobrevivientes en contraste con los pacientes que sobrevivieron. Este aumento en el RDW en pacientes sépticos con mayor gravedad y mortalidad se encontró mayormente asociado durante la primera semana de estancia intrahospitalaria en contraste otros marcadores utilizados para evaluar el estrés oxidativo como los niveles séricos de malondialdehído y los niveles séricos de TNF- $\alpha$  [13,22].

Aún no se esclarece el mecanismo biológico mediante el cual el RDW se eleva entre los individuos enfermos. Se han sugerido posibles fuentes de su capacidad pronóstica, pero los hallazgos no son concluyentes y el esfuerzo por identificar la etiología de las asociaciones de riesgo está en curso. Se han sugerido varios orígenes potenciales de su capacidad pronóstica, las hipótesis plantean que cualquier enfermedad que acelere la eritropoyesis o retrase la apoptosis eritrocitaria puede aumentar la variabilidad en el volumen corpuscular medio y conducir a la elevación del RDW [13, 23, 24]. En enfermedades críticas, la respuesta inflamatoria sistémica aguda resultante de una multitud de etiologías subyacentes puede alterar tanto la eritropoyesis como la maduración y apoptosis de los eritrocitos, por lo tanto, un aumento agudo del RDW refleja el grado del estado inflamatorio subyacente y proporciona información pronóstica. [13,24].

### **RDW como biomarcador en pediatría.**

Existe una búsqueda constante de un biomarcador de sepsis ideal que tenga una elevada sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, de manera que tanto el diagnóstico como la exclusión de la SN puedan realizarse lo antes posible y de manera adecuada de tal forma que el manejo antibiótico empírico se inicie apropiadamente en el RN. Un biomarcador ideal de sepsis nos ayudará a guiarnos cuando no comencemos esquema antibiótico en caso de sepsis sospechosa y la duración total del esquema en caso de sepsis comprobada. Existen numerosos biomarcadores que han sido evaluados para la

detección temprana de sepsis neonatal, pero hasta la fecha no existe uno que cumpla con todos los criterios esenciales para ser un biomarcador ideal.

Los datos sobre la utilidad del RDW como un biomarcador de resultados clínicos en la población pediátrica son más limitados. Se ha estudiado la asociación entre este parámetro al ingreso a la UTIP (unidad de terapia intensiva pediátrica) con la duración de la estancia y la mortalidad para determinar la utilidad de este parámetro en la población pediátrica en estado crítico [25]. Se ha encontrado que el RDW medido dentro de las 24 horas de la admisión en la UTIP se asoció de manera independiente con la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos > 48 horas para los pacientes sin sepsis y con la mortalidad en todos los pacientes. De esta manera el valor de RDW en el momento de la admisión a la UTIP puede ayudar a alertar a los médicos sobre un subgrupo de pacientes dentro de la población pediátrica en estado crítico con riesgo de resultados adversos [26, 27]. Otro estudio retrospectivo observacional reportó que independientemente de la gravedad de la enfermedad en niños críticamente enfermos, el RDW al momento de su admisión se asoció con aumento en la morbilidad en la UTIP y con el uso de membrana extracorpórea (odds ratio 2.6; IC 1.4-4.9, 95%,  $p=0.004$ ) [27].

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo para describir la asociación entre RDW y la insuficiencia respiratoria en niños críticamente enfermos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en un hospital universitario del tercer nivel donde se encontró que el RDW en el momento de la admisión en la UTIP se asocia con diferentes parámetros validados para la insuficiencia respiratoria. La necesidad de ventilación mecánica en pacientes ventilados se asoció con los valores de RDW al ingreso, y en gran medida permanecieron así en los modelos de regresión después de corregir tanto la gravedad de la enfermedad como la anemia [26,27].

### **RDW como biomarcador en población neonatal.**

Las mediciones de los rangos de RDW en el momento del nacimiento se han evaluado para determinar la posible asociación con varias enfermedades neonatales, incluida la sepsis de inicio tardío en recién nacidos a término, pretérmino y con retraso en el crecimiento intrauterino [8, 9, 14, 28]. En los prematuros, la anemia se observa de manera común, su inicio o empeoramiento no está específicamente relacionado con procesos infecciosos, sin

embargo, un episodio infeccioso puede desencadenar hemólisis inmune o no inmune, hemofagocitosis o infección directa de células y así sucesivamente [8,9].

Los prematuros con tales condiciones presentaron RDW más alto que otros; específicamente, aquellos afectados por sepsis tienen RDW estadísticamente significativo mayor antes de los 3 días de vida; por lo tanto, algunos investigadores especulan que niveles altos de RDW podría ser una indicación de riesgo para los recién nacidos críticos con riesgo de sepsis tardía. Es probable que se produzca una eritropoyesis inestable y, a menudo, el estado inflamatorio general que suele ocurrir en el lactante prematuro crítico puede propiciar mayor estado de estrés, lo que además impacta en los valores RDW de los neonatos sépticos que podrían ser más altos de lo normal [14].

Existen pocos estudios sobre la relación que guarda el RDW con el pronóstico en la población neonatal que cursa con sepsis temprana, se ha descrito cómo este parámetro se eleva significativamente en neonatos cuyo desenlace fue la muerte. La mortalidad fue mayor en aquellos con niveles más elevados de éste parámetro ( $p < 0.0001$ ) [2, 3, 6]. En un estudio retrospectivo reciente en recién nacidos con sepsis o sospecha de sepsis, Muhammad S Elmekawy y cols, reportan valores más elevados de RDW tanto en sepsis neonatal temprana como tardía y el valor fue más alto en paciente con choque séptico comparado con sepsis severa o sepsis; también fue significativamente más elevado en los pacientes que fallecieron. [29].

En México no encontramos estudios que reporten esta biomarcador en recién nacidos con sepsis neonatal y en nuestro hospital esta patología se encuentra dentro de las principales causas de morbimortalidad, por lo que consideramos importante estudiar este biomarcador en este grupo de pacientes.

**Pregunta de Investigación:**

¿Es el ancho de distribución eritrocitario un marcador pronóstico en sepsis neonatal?

## JUSTIFICACIÓN.

La sepsis neonatal y las complicaciones asociadas a la misma son un problema frecuente en el servicio de neonatología en nuestro hospital y esta reportada en las 5 principales causas de egreso y mortalidad. Numerosas moléculas se han estudiado como marcadores pronósticos en sepsis muchas de éstas tienen un costo elevado y no son siempre accesibles. El ancho de distribución eritrocitario (RDW) es un parámetro al que muy pocos prestan atención al examinar la biometría hemática que se deriva matemáticamente del volumen corpuscular medio, su valor puede verse influenciado por el volumen promedio de los eritrocitos. La observación de un valor por encima del rango de referencia convencional refleja la presencia de anisocitosis, atribuible a la presencia de mayor cantidad de eritrocitos de volumen variable. Éste es un marcador que se eleva en condiciones de inefectiva producción o elevada destrucción eritrocitaria, como ocurre en procesos inflamatorios e infecciosos. Se ha descrito este parámetro como potencial biomarcador de riesgo cardiovascular como predictor importante e independiente de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y otros trastornos humanos. La evidencia reciente muestra que el ancho de distribución eritrocitario es también un poderoso predictor de eventos adversos futuros (especialmente de mortalidad) en múltiples poblaciones de pacientes adultos y aparentemente independientemente del diagnóstico primario.

Los datos sobre la utilidad de éste parámetro como un biomarcador de resultados clínicos en la población pediátrica son más limitados. Se ha reportado asociación entre este parámetro al ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica con la duración de la estancia y la mortalidad, así como con la duración de ventilación mecánica. Existen pocos estudios sobre la relación que guarda el RDW con el pronóstico en la población neonatal que cursa con sepsis, sin embargo se ha descrito cómo este parámetro se elevó significativamente en neonatos cuyo desenlace fue fatal.

Debido a su bajo costo y alta disponibilidad se pretende investigar si la alteración de este parámetro tiene impacto en el pronóstico en recién nacidos con sepsis.

## HIPÓTESIS.

Los valores de RDW al ingreso son más altos en recién nacidos con sepsis neonatal que cursaron con mal pronóstico en comparación con aquellos que tuvieron un curso hacia la mejoría y con aquellos en quienes se descartó sepsis.

## OBJETIVOS.

**Objetivo principal:** Determinar si el RDW de los RN en la primera biometría hemática a su ingreso es útil como marcador pronóstico en sepsis neonatal.

### Objetivos específicos:

- Determinar los valores de RDW en pacientes con sepsis neonatal confirmada por hemocultivo.
- Determinar los valores de RDW en pacientes con sepsis neonatal clínica y hemocultivo negativo.
- Determinar los valores de RDW en pacientes con sospecha de sepsis neonatal en quienes fue descartada.
- Comparar los valores de RDW entre pacientes con sepsis diagnosticada y pacientes con sepsis descartada.
- Comparar los valores de RDW entre pacientes cuya evolución fue buena con pacientes cuya evolución fue mala (muerte/choque séptico).

### Objetivos secundarios:

Correlacionar los valores de RDW con los valores de hemoglobina, leucocitos, relación bandas/neutrófilos totales, plaquetas y proteína C reactiva.

## SUJETOS Y MÉTODOS.

En este estudio observacional, analítico y ambispectivo recolectamos datos de los expedientes clínicos de 214 de neonatos ingresados en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto dentro de la unidad de cuidados intensivos neonatales, la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UTIP) y la sala de pediatría lactantes. El estudio se realizó en el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2017 a diciembre del 2019. El estudio fue aprobado por el comité de ética y de investigación de la institución.

El tipo de muestreo fue no probabilístico, consecutivo y definido de acuerdo a los criterios de selección, dentro de los cuales cualquier neonato con sospecha de sepsis fue incluido.

-Sepsis: datos clínicos de sepsis más cultivo positivo en sangre o LCR.

-Probable sepsis: cultivo negativo en presencia de signos clínicos de sepsis más 2 parámetros de laboratorio positivos (PCR, plaquetas  $< 100,000$ , leucocitos  $< 5000$  o  $> 25000$ , neutropenia  $< 500$ , B/NT  $> 0.2$ ).

### **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión de casos:

- Pacientes recién nacidos con diagnóstico de sepsis o probable sepsis que ingresaron al servicio de neonatología, UTIP o lactantes.

Criterios de exclusión (o no inclusión):

- Malformaciones congénitas mayores incompatibles con la vida.
- Síndromes genéticos.
- Hidrops fetal
- Cardiopatías congénitas cianóticas
- Asfixia perinatal

Criterios de eliminación:

- Expediente faltante o incompleto.

Variables en el estudio [tabla 2]:

- Variable dependiente
- Variable independiente
- Variables de control (confusoras)

Tabla 2. Cuadro de variables

<b>Dependiente</b>				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Sepsis temprana	Datos clínicos de sepsis más cultivo positivo en sangre o LCR	0 = No 1 = Si	NA	Cualitativa dicotómica
Choque séptico	Hipotensión arterial, inducida por sepsis, apoyo inotrópico	0 = No 1 = Si	NA	Cualitativa dicotómica
Mortalidad	Defunción secundaria a sepsis o complicaciones de la misma	0 = No 1 = Si	NA	Cualitativa dicotómica
<b>Independiente</b>				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
RDW	(Coeficiente de variabilidad de los glóbulos rojos/volumen corpuscular medio) x 100	17.1 +/- 1.7	%	Cuantitativa continua
Edad gestacional	Edad establecida mediante el método de Capurro o Ballard	Desde 25 hasta 42 semanas de gestación	Semanas de gestación	Cuantitativa continua
Peso	Cuantificación de la masa corporal	500 hasta el infinito	gramos	Cuantitativa continua

El RDW se midió como parte de la rutina de la biometría hemática usando un analizador de hematología modelo CELL-DYN RUBY de acuerdo con la fórmula:

$$*RDW = (\text{coeficiente de variabilidad de los glóbulos rojos} / \text{volumen corpuscular medio}) \times 100$$

El rango de referencia para RDW en nuestro laboratorio es 11.6 - 14.8% en población general, sin embargo para fines de nuestro estudio se utilizó un rango de referencia entre 17.9% y 20.5% al término de nacimiento, aceptado un rango general de 17.1+/-1.7%.

Se realizó análisis manual de las comorbilidades más frecuentes diagnosticadas en los pacientes; además se incluyeron los días de estancia hospitalaria totales y los días de estancia en unidad de cuidados intensivos, días totales de tratamiento antibiótico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El cálculo del tamaño de la muestra se usó regresión logística no condicionada de acuerdo al siguiente modelo:

$$\text{Sepsis neonatal} \sim \text{RDW} + \text{peso} + \text{edad gestacional}.$$

Las variables RDW, peso, edad gestacional son continuas, por lo que son 3 GL, la frecuencia reportada en RN que ingresan a la UCIN es de 35%, por lo que el tamaño de muestra requerido es de 90 a 180 pacientes, de acuerdo con Peduzzi, Concato y Feinstein [30].

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo al tipo y distribución de las variables: las continuas se expresarán como promedio  $\pm$  desviación estándar o mediana y RIQ (rango) y las categóricas como proporciones.

Se realizaron pruebas de normalidad (Shapiro Wilk) y de homogeneidad de varianza (Levene). Cuando se cumplió los requisitos de homogeneidad de varianza se realizó t de Student o análisis de varianza. En el caso contrario, se llevó a cabo un análisis no paramétrico utilizando la prueba de U de Mann Whitney.

Para las variables categóricas se efectuó chi cuadrado o prueba exacta de Fisher. Para la correlación de las variables continuas r de Pearson o Spearman. Se realizó análisis de regresión logística para ver la asociación entre RDW y otras variables con mortalidad por sepsis.

Se considera como diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó el programa estadístico SPSS v21.



## ÉTICA.

Debido a que la investigación que se planeó realizar no requiere de intervención en seres humanos y la recolección de los datos fue retrospectiva y prospectiva tanto del expediente clínico, como en las bases de datos de la Unidad de vigilancia, prevención y control de infecciones nosocomiales y del Laboratorio de Microbiología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto, ésta se considera como una investigación sin riesgo. El análisis de los datos no confiere ningún riesgo para el paciente, por lo que no se vulneran las normas de la declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada en la 18ª Asamblea Médica mundial, Helsinki, Finlandia, en junio de 1964, y su última revisión en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, en octubre del 2008. [31]

Así mismo esta investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas en la NOM-012-SSA3-2012. En este estudio se aseguró la confidencialidad de los datos. Finalmente este trabajo fue sometido a los Comités de investigación y Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. El protocolo de investigación con fue aprobado por el Comité de Investigación con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427 así como por el Comité de Ética en investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (ver Anexos 3 y 5).

## RESULTADOS.

Se analizaron ambispectivamente 214 RN, de término 70(32.7%) y pretérmino 144 (67.3%). La mediana de edad gestacional fue 35 (24-41.1), la mediana del peso al nacimiento 1810 gramos (540-4750). EL 65.9% (141) de pacientes ingresó a neonatología y 34.1%(73) al servicio de lactantes; las características demográficas se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes.

	Total	SS	SD	DS	CHS	DEF	HP
	n= 214	n=199	n=23	n=191	n=43	n= 15	n=25
Sexo, n (%)	130	117(58.8)	17(73.9)	113(59.2)			
Masculino	(60.7)	82(41.2)	5(26.1)	78(40.8)	26 (60.5)	9 (60)	14 (56)
femenino	84 (39.3)				17 (39.5)	6 40)	11 (44)
Peso al nacer (g): Mediana, (Min-Max)	1810 (540-4750)	1810 (540-4750)	2120 (1360-3650)	1760 (540-4750)	1280 (540-3400)	740 (590-3400)	1800 (790-3500)
SDG: Mediana, RIQ (Min-Max)	35 5.6 (24-41.1)	35 6 (24-41.4)	36 4 (30-41)	34.2 6.6 (24-41.4)	33 9.6 (24-41)	26 10.2 (24 a 41)	36.3 6.5 (25-40)
RDW: Mediana, RIQ (Min-Max)	16.5 2.3 (12.4-27.5)	16.5 2.5 (12.4-27.5)	16.8 2.2 (14.3-19.8)	16.4 2.6 (12.4-27.5)	16.1 2.5 (13.4-24.1)	15.7 1.9 (13.4-27.5)	16.2 2 (13.4-20.6)
Proteína C reactiva	0.1 1 (0-23)	0.1 1 (0-14.6)	0.1 0.1 (0-1.5)	0.1 1.2 (0-23)	0.20 2 (0-14.6)	0.0 2.3 (0-10.2)	1.0 5.3(0-23)
Plaquetas. Mediana (rango)	193 500 (16000-60300)	199000 (16000-603000)	218000 (119000-603000)	186000 (16000-574000)	161000 (16000-297000)	180000 (48000-275000)	151000 (26900-44900)
Leucocitos	10,100 (820-44,700)	13,700 (5550-39,6000)	10,100 (820-44,7000)	9,985 (820-44,7000)	10,100 (1,040-42,100)	9820 (2770-44,400)	10,700 (1590-44,700)
Rel B/N: Mediana; RIQ , (Min-Max)	0.013 (0-2.94)	0.007 (0-2.94)	0 (0-0.11)	0.013 (0-2.94)	0.012 (0-0.2)	0.016 (0-0.14)	0.04 (0-0.2)
Nivel de Hb(g). Media ± DE	16.73 ± 3.19	16.76±3.12	18.66±2.82	16.50±3.16	15.52±3.11	15.92±2.81	16.90±3.15

SS: Sospecha sepsis; SD: Sepsis descartada; DS: Diagnóstico de sepsis; CHS: Choque séptico; Def: Defunción; HP: Hemocultivo positivo.

Se estableció el diagnóstico de sepsis temprana en 190 pacientes, sin embargo el diagnóstico por hemocultivo sólo se obtuvo en 25 pacientes (11.6%), el resto se diagnosticó por cuadro clínico (fiebre, taquicardia, hipotensión, hipoglucemia, acidosis metabólica, etc.) y confirmado en expediente.

De los pacientes que cursaron con sepsis, 43 RN presentaron choque séptico de los cuales sólo en diez hubo desarrollo de microorganismos en hemocultivo, correspondiente al 5.2% de los pacientes con choque. Se encontraron 15 defunciones (7.8%).

La edad de gestación y peso fueron menores en los recién nacidos con sepsis, 36sdg, 4 (30 a 41) vs 34.2sdg, 6.6 (24-41.4), 1765 (540-4750) vs 2120 (1360-3650), siendo estadísticamente significativo (p 0.029 y 0.011 respectivamente) como se observa en las figuras 1 y 2 (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de variables clínicas y de laboratorio de pacientes con sepsis y sepsis descartada.

	sepsis (n=191)	Sepsis descartada (n= 23)	p
SDG: Mediana (rango)	34.2 (24-41.4)	36 (30-41)	0.029 *
Peso al nacer (g). Mediana (rango)	1765 (540-4750)	2120 (1360-3650)	0.011*
Nivel de Hb g	16.50 ± 3.16	18.62 ± 2.8	0.002 **
Media ± DE	16.6 (6.7-24.9)	16.30 (10.9-22.5)	
Mediana (rango)			
Leucocitos	12,298 ± 8.4	14,856 ± 2.8	0.058 *
Media ± DE	9,985 (820-	13,700 (5,550-	
Mediana (rango)	44,700)	39,600)	
Relación B/N	0.055 ± 0.22	0.022 ± 0.03	0.649*
Media ± DE	0.014 (0-2.94)	0 (0-0.11)	
Mediana (rango)			
Plaquetas	192,942 ± 95,049	256,652 ± 118,127	0.005*
Media ± DE	185,000 (16,000-	218,000	
Mediana (rango)	574,000)	(119,000-603,000)	
Proteína C reactiva mg/dL	1.37 ± 3.07	0.12±0.32	0.015 *
Media ± DE	0.1 (0-23)	0 (0-1.5)	
Mediana (rango)			
RDW, %	16.83 ±2.16	16.68 ± 1.38	0.90 *
Media ± DE	16.4 (12.4-27.5)	16.8 (14.3-19.8)	
Mediana (rango)			

SDG:Semanas de gestación.

\* U de Mann Whitney. \*\* t de Student

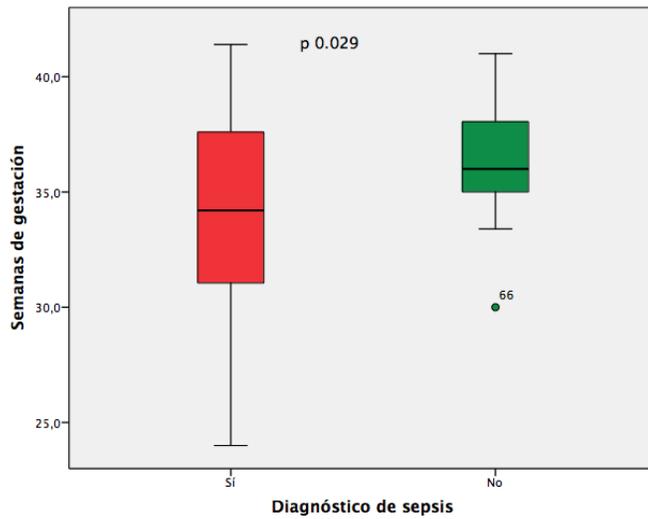


Figura 1. Semanas de gestación entre los que tuvieron sepsis y los que se descartó.

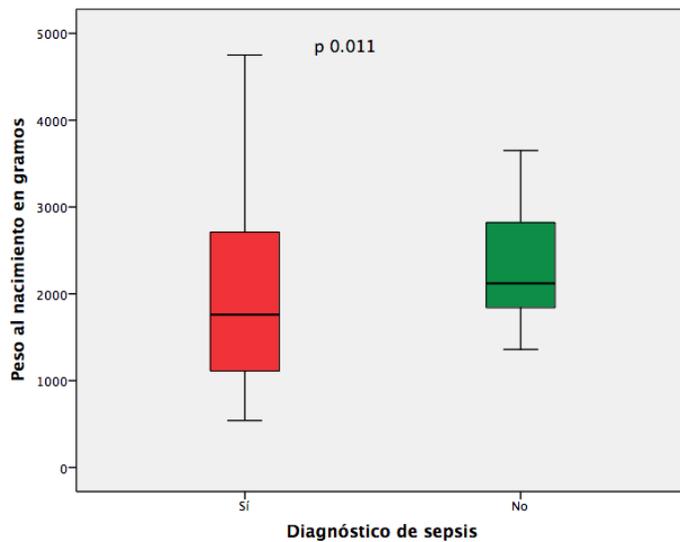


Figura 2. Comparación de peso de pacientes en pacientes con sepsis y sepsis descartada.

Se estableció el diagnóstico de sepsis temprana en 190 pacientes, sin embargo el diagnóstico por hemocultivo sólo se obtuvo en 25 pacientes (11.6%), el resto se diagnosticó por cuadro clínico (fiebre, taquicardia, hipotensión, hipoglucemia, acidosis metabólica, etc.) y confirmado en expediente.

De los pacientes que cursaron con sepsis, 43 RN presentaron choque séptico de los cuales sólo en diez hubo desarrollo de microorganismos en hemocultivo,

correspondiente al 5.2% de los pacientes con choque. Se encontraron 15 defunciones (7.8%).

La edad de gestación y peso fueron menores en los recién nacidos con sepsis, 36sdg, 4 (30 a 41) vs 34.2sdg, 6.6 (24-41.4), 1765 (540-4750) vs 2120 (1360-3650), siendo estadísticamente significativo ( $p$  0.029 y 0.011 respectivamente) como se observa en las figuras 1 y 2 (Tabla 4).

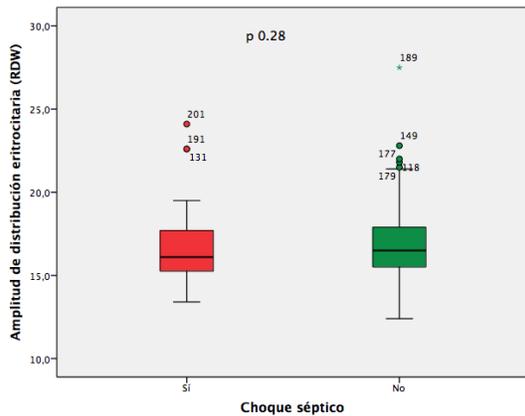


Figura 3: Distribución de RDW entre pacientes con y sin choque séptico.

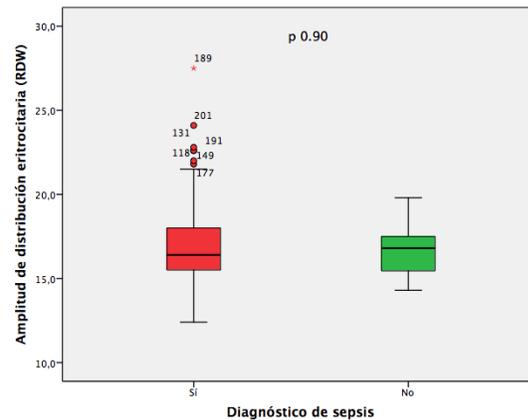


Fig 4. Distribución de RDW en paciente con sepsis y sepsis descartada.

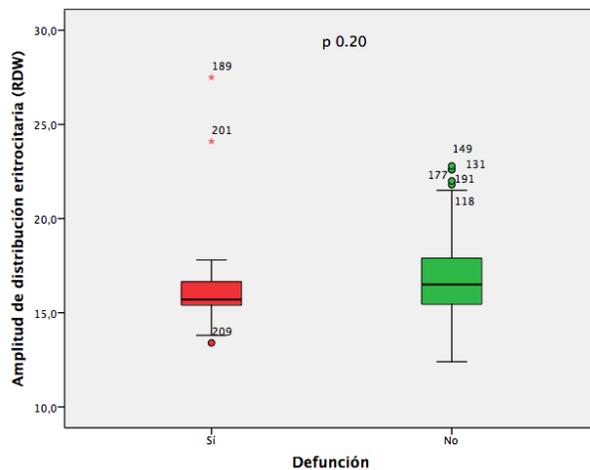


Figura 5. Distribución de DRW entre pacientes que fallecieron y no.

Se estableció el diagnóstico de sepsis temprana por hemocultivo en 24 pacientes (12%). Dentro de los gérmenes aislados más frecuentes en los cultivos en primer lugar se aisló *Escherichia coli* (25%) la mitad multirresistente, seguido de *Enterobacter cloacae* y *Listeria monocytogenes* con 16% cada uno; *Klebsiella pneumoniae* en el 12%, figura 6.

Analizando los casos en los que el desenlace fue la defunción, solo el bajo peso y edad gestacional fueron significativos ( $p < 0.05$ ). Se reportaron 15 defunciones (7.8%), de las cuales 13 fueron secundarias a choque séptico y sólo en un paciente se aisló germen (*Listeria monocytogenes*), tabla 5.

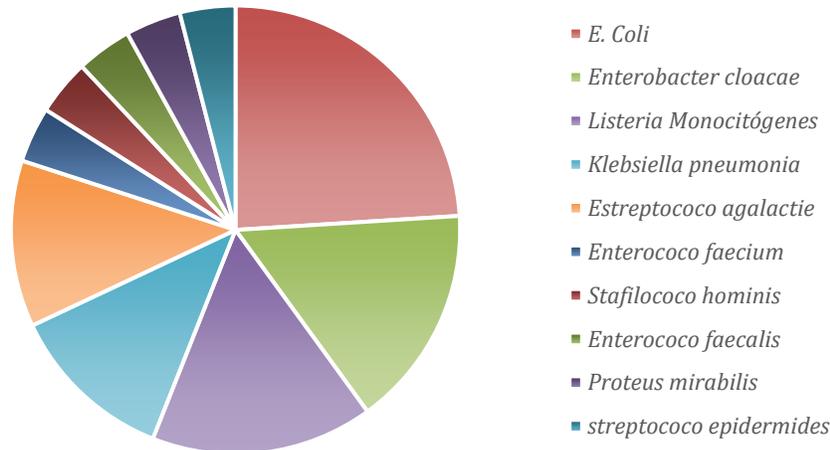


Figura 6. Germen aislado en hemocultivo

Tabla 5. Comparación de variables clínicas y de laboratorio en sobrevivientes y defunciones.

	Vivos (n=199)	Defunción (n= 15)	p
SDG: Mediana (rango)	35 (25-41.4)	26 (24-41)	0.000 *
Peso al nacer (g). Mediana (rango)	1855 (540-4750)	740 (590-3400)	0.000*
Choque séptico	30/199	13/15	0.000 **
Nivel de Hb (g) Media ± DE Mediana (rango)	16.8 ± 3.8 17.05 (6.7-24.9)	15.9 ± 2.8 16.30 (10.8-20.2)	0.30 **
Leucocitos Media ± DE Mediana (rango)	12,534 ± 8.3 10,100 (0.82- 44,700)	11,965 ± 10.5 9,820 (2,770-44,400)	0.52 *
Relación B/N Media ± DE Mediana (rango)	0.53 ± 0.22 0.01 (0-2.94)	0.02 ± 0.04 0.01 (0-0.14)	0.87*
Plaquetas Media ± DE Mediana (rango)	202,141 ± 101,385 200,500 (16,000- 603,000)	169,200 ± 64,196 180,000 (48,000- 275,000)	0.21*
Proteína C reactiva mg/dL Media ± DE Mediana (rango)	1.21 ± 2.95 0.1 (0-23)	1.56 ± 2.98 0 (0-10.2)	0.50 *
RDW, % Media ± DE Mediana (rango)	16.8 ± 1.91 16.5 (12.4-22.8)	16.96 ± 3.8 15.7 (13.4-27.5)	0.20 *

SDG: Semanas de gestación.

\* U de Mann Whitney; \*\* t de Student \*\*\* Chi cuadrada.

De los pacientes que cursaron con sepsis, 43 RN presentaron choque séptico de los cuales sólo en 10 casos hubo desarrollo de microorganismos en hemocultivo, correspondiente al 5.2% de los pacientes con sepsis; 40% de los casos secundario a *Listeria monocytogenes*, el resto por *E. Coli* (10%) y *Enterobacter cloacae* (20%), el resto por gérmenes considerados probable contaminación.

De los pacientes que tenían hemocultivo positivo, el 40% (10/25) presentaron choque séptico, contra el 17.5% (33/189) del grupo con hemocultivo negativo (p 0.008). En cuanto a los que presentaron desenlace fatal no hubo diferencias significativas (p >0.05) [tabla 6].

Tabla 6. Comparación de variables clínicas y de laboratorio en RN con y sin choque séptico.

	Con choque séptico (n= 43)	Sin choque séptico (n=171)	P
SDG: Mediana (rango)	33 (24 – 41)	35 (25- 41.4)	0,003*
Peso al nacer (g). Mediana (rango)	1280 (540- 3400)	1870 (670- 4750)	0,002*
Nivel de Hb g Media ± DE Mediana (rango)	15.52 ±3.11 15.6 (6.7- 21)	17.05 ± 3.15 17.35 (8.3- 24.9)	0,005**
Leucocitos Media ± DE Mediana (rango)	11,480 ± 7,730 10,100 (1,040- 42,100)	12,750 ± 8,629 10,100 (0,820- 44,700)	0,56*
Relación B/N Media ± DE Mediana (rango)	0,003 ± 0,04 0,012 (0- 0,20)	0,006 ± 0,24 0,014 (0- 2,94)	0,78*
Plaquetas Media ± DE Mediana (rango)	168,116 ± 70,317 161,000 (16,000- 297,000)	207,841 ± 104,228 203,500 (21,000- 603,000)	0,03*
Proteína C reactiva mg/dL Media ± DE Mediana (rango)	1,99 ± 3,89 0,20 (0- 14,6)	1,05 ± 2,64 0,10 (0- 23)	0,14*
RDW, % Media ± DE Mediana (rango)	16,63 ± 2,38 16,10 (13,4- 24)	16,87 ± 2,01 16,50 (12,4- 27,5)	0,28*

SDG: Semanas de gestación.

\* U de Mann Whitney; \*\* t de Student

Se realizó la regresión logística binaria para determinar la contribución del valor de RDW al ingreso para la predicción de sepsis neonatal temprana, por lo que se usaron los valores de la primera biometría hemática tomada antes de las 24 horas de vida extrauterina. Se realizó el modelo con las variables con significancia estadística en el análisis bivariado. El modelo primer modelo es el siguiente: Sepsis temprana~ (RDW+ SDG+ Peso+ Hb +Plaquetas+PCR), Los resultados se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Primer modelo de regresión logística para sepsis temprana.					
Variables		p	OR	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
	RDW	0,535	1,113	0,793	1,561
	SDG	0,330	0,867	0,650	1,156
	Peso	0,898	1,000	0,999	1,001
	HB	0,005	0,740	0,600	,912
	PLAT	0,006	1,000	1,000	1,000
	PCR	0,057	3,870	0,959	15,620
Variable(s) introducida(s) en el paso 1: RDW, SDG, Peso, HB, PLAT, PCR.					

Se observa un RDW de 1.113 con una p no significativa (0.53) y los IC al 95% cruzan la unidad, por lo que no es un factor predictor para sepsis temprana, y ( $p= 0.53$ ). Por escalamiento se realizan un segundo y tercer modelo incluyendo las variables hemoglobina, plaquetas y PCR (valor de  $p < 0.05$ ) quedando el último modelo: Sepsis temprana~ (Hemoglobina + plaquetas). Los resultados se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Modelo final de regresión logística para sepsis temprana.					
Variables		p	OR	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
	HB	0,000	0,698	,577	,844
	PLAT	0,000	1,000	1,000	1,000
Variables finales introducidas: Hemoglobina (Hb) y plaquetas (PLAT).					

También se realizó la regresión logística binaria para determinar la contribución del valor de RDW al ingreso (y las variables con p menor a 0.05 en el análisis bivariado) para la predicción de choque séptico y defunción por sepsis, Los modelos finales se muestran en las tablas 9 y 10.

Tabla 9. Modelo final de regresión logística para choque séptico.

Variables	p	OR	I.C. 95%	
			Inferior	Superior
HB	,002	1,195	1,066	1,340
PLA T	,004	1,000	1,000	1,000
RD W	,270	1,096	,931	1,291

Variables introducidas: HB, PLAT, RDW.

Tabla 10. Modelo final de regresión logística para defunción.

Variables	p	OR	I.C. 95% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
SDG	,000	1,751	1,301	2,356
Peso	,055	0,999	0,997	1,000
RD W	,351	0,895	0,708	1,130

Variables introducidas: SDG, Peso, RDW.

Se encontró una correlación débil y negativa entre el valor de RDW y las plaquetas [-0.20 (p 0.003)], (Tabla 11).

Tabla 11. Correlación de RDW con los otros parámetros de laboratorio.

	RDW	
	R	P
Nivel de Hb	0.11	0.08 *
Leucocitos	-0.01	0.88**
Plaquetas	-0.20	0.003**
Relación bandas neutrófilos	-0.09	0.18**
Proteína C reactiva	0.07	0.30**

El promedio de estancia hospitalaria fue mediana de 22 días [38(1-199)] en los neonatos que presentaron sepsis temprana y de 8 días [38(2-63)] en aquellos en quienes la sepsis se descartó, con diferencias estadísticamente significativas (p 0.000).

De las comorbilidades reportadas más frecuentes en los pacientes se encontró que 21 de ellos (9.8%) presentaron sepsis tardía, neumonía in útero en 34 RN (14%) (Tabla 8), SDR con una incidencia de 21% (45 pacientes), anemia del prematuro 19.6% (28 pacientes), neumonía in útero en 34 pacientes.

Tabla 12. Principales comorbilidades reportadas

comorbilidad	No.	%
SDR	45	21
DBP	42	19.6
ANEMIA	28	13
SEPSIS TARDIA	21	9.8
INFECCIONES NOSOCOMIALES	32	14.9

## DISCUSIÓN.

Detectar signos de respuesta inflamatoria sistémica en un recién nacido continua siendo todo un reto para el pediatra ya que muchos de estos signos se superponen con otras comorbilidades que pudiese presentar el neonato, a pesar de ello, estos signos son sugerentes de sepsis, aún en ausencia de cultivos afirmativos para microorganismos, aconsejándose el inicio del manejo y vigilancia de este grupo de pacientes. La evidencia nos muestra que el RDW es un marcador general de anormalidad y pro-inflamación conforme a algunas investigaciones [8, 11, 12, 13], no obstante en nuestra investigación no se documenta su valor como predictor de sepsis neonatal, choque séptico o muerte.

Se han generado estudios discordantes con nuestros resultados, a modo de ejemplo, en la India Snehal L. et al realizó un estudio prospectivo con 502 RN de 28sdg en adelante, reportando que el RDW de las primeras 6 horas de vida fue significativamente mayor en los pacientes con sepsis que en aquellos en quienes se descartó. El RDW también estuvo más elevado en aquellos que no sobrevivieron [14]. A pesar de ello, dentro del estudio los criterios para establecer el diagnóstico de sepsis neonatal temprana no están debidamente esclarecidos, ya que el abordaje para sepsis se basó en guías que no indican los criterios diagnósticos.

Otro estudio discordante al nuestro, publicado en 2014, donde Garofoli et al presenta un estudio retrospectivo donde se midió el RDW en los primeros 3 días y al mes de nacido en 46 RN a término, 41 neonatos prematuros y 35 con RCIU. Se midió el RDW en los primeros 3 días de vida y al mes, destacando que cinco RN pretérmino con sepsis tardía mostraron valores de RDW mayores en comparación a aquellos sin sepsis ( $p < 0.003$ ). El RDW y la edad gestacional se correlacionaron negativamente ( $p < 0.001$ ) y se concluyó el RDW elevado resultó ser un indicador de riesgo para los RN críticos; sin embargo era pequeño el tamaño de la muestra y casi el 30% tenían RCIU que pueden alterar el valor de RDW, por lo tanto se requieren más estudios para validar dichos resultados [28].

Por otro lado, también hay reportes de resultados similares a los nuestros, igual en el 2014, se publicó un estudio de Abbasoglu et al donde se estudió una población de 63 neonatos con sepsis temprana confirmada por hemocultivo, se midió el RDW en el primer y tercer día de vida y se comparó el porcentaje de cambio entre ambos parámetros sin encontrar diferencia significativa, tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa



de estos valores con la morbimortalidad. A diferencia que nuestro estudio, ellos reportaron que la edad gestacional y el peso al nacimiento no fue significativo para morbimortalidad ( $p > 0.05$ )[32].

En la literatura los cambios hematológicos más frecuentes asociados a sepsis son un recuento de leucocitos total anormal ya sea elevado o disminuido, recuento total de neutrófilos y de polimorfonucleares inmaduros anormal, siendo la trombocitopenia uno de los primeros signos de sepsis considerado un marcador adicional de la gravedad de la sepsis y predictor de mortalidad. En nuestra investigación encontramos que para sepsis temprana el peso más bajo y menor edad gestacional, nivel bajo de hemoglobina, plaquetas y elevación de PCR fueron significativos, y para choque séptico fueron los niveles bajos de hemoglobina y plaquetas. A pesar de que la literatura menciona que la anemia en sí no es clave diagnóstica para la sepsis, un episodio infeccioso puede desencadenar fenómenos de hemólisis y provocar disminución de la hemoglobina [9,11].

## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.**

La sepsis neonatal temprana sin cultivos positivos continúa siendo un reto diagnóstico para el pediatra y la literatura reporta múltiples criterios diagnósticos que son subjetivos o compatibles con otras patologías neonatales y aún no se logra unificar criterios diagnósticos.

Este estudio presenta las limitaciones propias de un estudio ambispectivo como el sesgo de selección y mala clasificación o sesgo de la información dada la calidad deficiente de la información que se obtiene de expedientes clínicos así como la dificultad para seleccionar un grupo control ya que, como hemos mencionado previamente, no se toman muestras de neonatos totalmente sanos.

Otra limitante de nuestro estudio es que se incluyó a todo neonato con sospecha de sepsis encontrándonos con una amplia variabilidad en nuestra población: en edad gestacional, peso, etc. lo que conlleva a una amplia gama de patologías neonatales cuyo cuadro clínico se superponen con la sepsis y que pueden modificar el RDW.

En base a lo reportado en nuestro estudio ambispectivo y en el análisis de la literatura realizada sugerimos realizar estudios longitudinales prospectivos en poblaciones más grandes para apoyar o descartar la utilidad de RDW como biomarcador que aunado a otros datos clínicos ayude la toma de decisiones en recién nacidos con sepsis.



## CONCLUSIONES.

El RDW medido dentro de las primeras 24 horas posteriores al ingreso al área de hospitalización no se asoció con sepsis ni con mortalidad/morbilidad en un nuestra población.

La incidencia de sepsis temprana por hemocultivo fue de 12 %. El germen más frecuente fue *Escherichia Coli*.

El RDW no es un biomarcador de sepsis temprana en este grupo de estudio y no predice complicaciones. El bajo peso al nacimiento, menor edad gestacional, niveles bajos de hemoglobina y plaquetas y elevación de PCR fueron significativos para sepsis.

Los niveles bajos de hemoglobina y plaquetas fueron significativos para choque séptico.

Sugerimos realizar estudios longitudinales prospectivos en poblaciones más grandes para determinar mejor la utilidad de RDW para aumentar otros datos clínicos para la toma de decisiones en la UCIN.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Prevención, diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención, México, Secretaría de Salud; Noviembre 2012 SS-283-12
2. Wynn, J. L. Defining neonatal sepsis. *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 28(2), 135–140. April 2016.
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2–8.
4. Puopolo, K. M., Benitz, W. E., & Zaoutis, T. E. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, 2018; e20182894.
5. Puopolo, K. M., Benitz, W. E., & Zaoutis, T. E. Management of Neonates Born at  $\leq 34$  6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*, 2018; e20182896.
6. Sharma, D., Farahbakhsh, N., Shastri, S., & Sharma, P. (2017). Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(12), 1646–1659.
7. Akangire, G., Simpson, E., et al. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in Early-Onset Sepsis and Maternal Chorioamnionitis. *Advances in Neonatal Care*, 2019; 1.
8. Ellahony DM, El-Mekawy MS, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Oct 27.
9. Paolo Manzoni MD. Hematologic Aspects of Early and Late Onset Sepsis in Preterm Infants No Clin Perinatol 42 (2015) 587–595
10. Levit O, Bhandari V, Li FY, et al. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):143–6
11. Scharte M, Fink MP Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med* 2013; 31:S651–657
12. Gian Luca Salvagno, Fabian Sanchis-Gomar, Alessandra Picanza & Giuseppe Lippi. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, (2015) 52:2, 86-105.
13. Benjamin D. Horne, Joseph B. Muhlestein, Sterling T. Bennett et al. Association of the dispersion in red blood cell volumen with mortality. *Eur J Clin Invest* 2015; 45 (6): 541–549

14. Martin SL, Desai S, Nanavati R, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):1925–1930.
15. Tonbul, A., Tayman, C., Catal, F., Kara, S., & Tatli, M. M. (2011). Red cell distribution width (RDW) in the newborn: normative data. *Journal of clinical laboratory analysis*, 25(6), 422–425.
16. Christensen, R. D., Yaish, H. M., Henry, E., & Bennett, S. T. (2014). Red blood cell distribution width: reference intervals for neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(8), 883–888.
17. Buttarello M. et al. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how?. *Int J Lab Hematol.* 2016;38 Suppl 1:123–132.
18. Felker et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 3;50(1):40-7.
19. Allen, L. A., Felker, G. M., Mehra, M. R., Chiong, J. R., Dunlap, S. H., Ghali, J. K. Adams, K. F. (2010). Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *Journal of cardiac failure*, 16(3), 230–238.
20. Alcaino, Hernan & Pozo, José & Pavez Giani, Mario & Toledo, Humberto. Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Revista médica de Chile.* 2016.144. 634-642.
21. Lappe JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappe DL, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011;412(23–24):2094–9
22. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Solé-Violán J, Ferreres J, et al. (2014) Red Blood Cell Distribution Width during the First Week Is Associated with Severity and Mortality in Septic Patients. *PLoS ONE* 9(8): e105436.
23. Fontana V, Spadaro S, Bond O, et al. No relationship between red blood cell distribution width and microcirculatory alterations in septic patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2017; 66(2):131-141.
24. Ahmed S. Said PhD1; Philip C. Spinella, MD; Mary E. Hartman, et al. RBC Distribution Width: Biomarker for Red Cell Dysfunction and Critical Illness Outcome? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:134–142.
25. Straney L., Clements A., Parslow R.C. et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care\*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(7):673–681.
26. Ramby AL, Goodman DM, Wald EL, et al: Red blood cell distribution width as a pragmatic marker for outcome in pediatric critical illness. *PLoS One* 2015; 10:e0129258

27. Schepens T, De Dooy JJ, Verbrugge W, Jorens PG. Red cell distribution width (RDW) as a biomarker for respiratory failure in a pediatric ICU J Inflamm (Lond). 2017 Jun 7;14:12 eCollection 2017.
28. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, et al. The red cell distribution width (RDW): value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. Hematology 2014;19(6):365–9.
29. Sagheb, S., Sepidarkish, M., Movahedian, A., Mosayebi, Z., & Mohseni, S. (2017). Red Cell Distribution Width as a Predictor of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. American Journal of Perinatology, 34(14), 1442–1446.
30. Perduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol 1996; 49: 1373.
31. Shrestha B., Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. J Nepal Health Res Counc. 2020 Jan 21;17(4):548-552.
32. Abbasoglu A, Tugcu U, Anuk Ince D. Assessment of red cell distribution width in neonatal sepsis as a prognostic factor. Arch Dis Child. 2014;99:A417.

## ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (FRENTE)



### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

#### Declaración de la aceptación del consentimiento informado

1. Se me ha explicado de forma clara y detalladamente que se revisará el expediente de mi hijo para la recolección de datos para este protocolo de investigación.
2. Declaro que se me han informado ampliamente sobre el riesgo nulo que representa este estudio para la salud de mi hijo.
3. Entiendo que el que mi hijo (a) participe en este estudio no le generará un riesgo mayor al que ya está establecido por su enfermedad de base.
4. Declaro que le he preguntado todas mis dudas al médico que me explicó de qué se trata el estudio y éste me ha respondido claramente y he quedado satisfecho con las respuestas que me ha dado.
5. Me han explicado que puedo retirar mi consentimiento y terminar la participación de mi hijo (a) en este estudio en cualquier momento y sin afectar su derecho a recibir la atención médica presente y futura que requiera en este hospital.
6. Afirmo que tengo 18 años de edad o más y estoy legalmente autorizado como padre o tutor del paciente menor de edad, para dar este consentimiento.
7. Declaro que ACEPTO de manera voluntaria y sin que me hayan presionado u obligado a otorgar mi consentimiento por escrito para que mi hijo(a) participe en este estudio.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y la de mi hijo(a) y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio. Los resultados de este estudio podrían ser publicados con fines académicos y como apoyo a la práctica clínica. Los datos relacionados con mi privacidad familiar serán manejados en forma confidencial ya que se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y el de mi hijo (a) y la confidencialidad de todos nuestros datos.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia firmada de este documento de consentimiento informado.

#### Acceso a expediente clínico del paciente y uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan revisar su expediente clínico y utilizar los datos clínicos que se encuentran descritos en el mismo, de manera anónima para este protocolo de investigación cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado. Marque con una X su respuesta:

- Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en el expediente clínico de mi hijo (a) en la investigación que me han explicado.
- No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos en el expediente clínico de mi hijo (a) en la investigación que me han explicado.

#### Autorización para el uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar los datos clínicos, de manera anónima para la realización de este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado. Marque con una X su respuesta:

- Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos clínicos de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad en la investigación que me han explicado.
- No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de los datos clínicos de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad en la investigación que me han explicado.

## ANEXO 1.2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (reverso).



### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

#### **Autorización para informar al médico tratante de la participación de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad en este estudio de investigación.**

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. (a) \_\_\_\_\_, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro \_\_\_\_\_ ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos sean incluidos en el expediente clínico de mi hijo (a) para que puedan ser utilizados como referencia para tratamientos posteriores. Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad, de su participación en este estudio de investigación y para que se incluyan sus resultados en su expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante de mi hijo (a) o menor de edad bajo mi responsabilidad, de su participación en este estudio de investigación y para que se incluyan sus resultados en su expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Entiendo que cualquier información que se obtenga en este estudio será confidencial y que ni mi nombre ni el de mi hijo (a) serán mencionados en el reporte del estudio. En todo momento su identidad, registros e información serán confidenciales aun cuando los resultados del estudio se publiquen. Disponibilidad de la información: Usted recibirá la información relevante de su hijo/a que genere el proyecto. Costos para el paciente: el estudio no generará ningún costo adicional para Ud. o su hijo.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con:  
Dra. Nancy Stephanie Barrios Martínez del Servicio de Pediatría en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", Carranza 2395, Colonia Universitaria, C.P. 78290, Tel 444 8 409165

Si está de acuerdo con que su hijo participe en este estudio le pedimos su firma así como la de un testigo para que avale que le fue correctamente explicado en que consiste este proyecto.

Por medio de la presente entiendo y acepto participar en el proyecto de investigación previamente mencionado.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

TESTIGO 1

TESTIGO 2

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
Nombre



Anexo 2.

**Hoja de Recolección de Datos**

Número de expediente \_\_\_\_\_  
Número de paciente \_\_\_\_\_  
Nombre \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_  
Fecha de ingreso HCIMP \_\_\_\_\_  
Fecha de ingreso a UCIN/Lactantes \_\_\_\_\_  
Motivo de ingreso a UCIN/Lactantes \_\_\_\_\_  
Fecha de egreso de UCIN/Lactantes \_\_\_\_\_  
Motivo de egreso de UCIN/Lactantes: \_\_\_\_\_

Mejoría      traslado a otro hospital      alta voluntaria  
defunción

Fecha de egreso del HCIMP \_\_\_\_\_  
Motivo de egreso del HCIMP:

Mejoría      traslado a otro hospital      alta voluntaria  
defunción

Peso al nacer \_\_\_\_\_g  
Edad gestacional \_\_\_\_\_SDG  
Diagnóstico \_\_\_\_\_  
RDW al ingreso Dx sospecha sepsis \_\_\_\_\_  
BHC: Hb \_\_\_\_\_ Leucocitos \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_ PCR \_\_\_\_\_  
Rel. Bandas/Neutrófilos \_\_\_\_\_  
Comorbilidades \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

---

Anexo 3.

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS**

Dr. Francisco Alcocer Gouyonnet  
Director General del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"  
Hacemos constar:

-Que se realizará el Proyecto de investigación titulado "Ancho de distribución eritrocitaria como biomarcador pronóstico en el neonato con sepsis" por medio de la revisión de expedientes clínicos siguiendo lo establecido en el Proyecto de Investigación autorizado por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

-Que nos comprometemos a mantener una estricta confidencialidad de los datos personales procedentes de expediente que se obtendrán: peso, edad gestacional, esquema de antibióticos, resultados de cultivos, datos de la BHC (Hb, leucocitos, plaquetas, RDW), cultivos de sangre, LCR, aspirado traqueal y orina.

-Los resultados obtenidos de dicho Proyecto de investigación podrán ser divulgados en congresos, reuniones y publicaciones científicas salvaguardando siempre la confidencialidad de los datos personales.

-Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de los Dres: Francisco Jesús Escalante Padrón y Cristina González Amaro, como investigadores colaboradores.

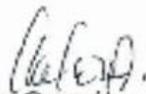
San Luis Potosí, S. L. P., a 25 de enero de 2019



Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón  
Investigador principal



Dra. Nancy Stephanie Barrios Martinez  
Tesisista



Dra. Cristina González Amaro  
Co-investigador.

#### Anexo 4. Algoritmo de selección de pacientes

Revisión de bitácoras del servicio de neonatología, lactantes y terapia intensiva pediátrica del 2017-2019

Listado de 252 RN de cualquier edad gestacional

- No se encontraron 24 expedientes
- 4 pacientes presentaron malformaciones congénitas mayores, cardiopatías congénitas cianógenas, asfixia perinatal.

Revisión de bitácoras de cultivos del servicio de microbiología

Se incluyeron 214 pacientes con al menos un cultivo tomado en las primeras 72 horas de vida

214 pacientes con sospecha de sepsis temprana de los cuales se confirmó el diagnóstico en 190 pacientes

**SEPSIS CON HEMOCULTIVO POSITIVO = 25**  
**SEPSIS CON HEMOCULTIVO NEGATIVO = 165**

## Anexo 5. Carta de autorización por comité de ética



HOSPITAL CENTRAL  
"DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 27 de febrero del 2019

**Dra. Nancy Stephanie Barrios Martínez, Residente de Pediatría. Tesista.**  
**Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón, Director de tesis e Investigador principal.**  
División de Pediatría. Servicio de Neonatología.  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"  
PRESENTE.

Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: "**Ancho de distribución eritrocitario como biomarcador pronóstico en el neonato con sepsis**", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

### APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.



Atentamente,

COMITE DE ETICA  
EN INVESTIGACION  
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

*Emmanuel Rivera L.*  
**Dr. Emmanuel Rivera López**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



## Anexo 6. Carta de no plagio

Constancia No Plagio

Directores de Tesis

Fecha: 20.02.2020

**DRA. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL**  
JEFA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO CLÍNICO  
P R E S E N T E.

La alumna y responsable de la tesis **“ancho de distribución eritrocitario como biomarcador pronóstico en el neonato con sepsis”**, Dra. Nancy Stephanie Barrios Martínez; el director de tesis Dr. Francisco Escalante Padrón y asesor: Dra. Cristina González Amaro.

***Manifestamos que:***

El trabajo de investigación para culminación y obtención del título como Especialista en: Pediatría es original, no ha sido utilizado previamente como tesis ni ha sido publicado en ningún medio de forma digital ni impresa. No se emplearon ideas, citas integrales e ilustraciones de obras, tesis, artículo, memoria, etc., en versión digital o impresa.

Se hizo uso de información, ya sea contenida en medios impresos y/o digitales se referencia autor y origen de la información.

En este sentido, somos conscientes de que el hecho de no respetar los derechos de autor y hacer plagio, son objeto de sanciones universitarias y/o legales.

**Asumimos la responsabilidad de la consecuencia en el incumplimiento de lo arriba manifestado:**

**A T E N T A M E N T E**

**Director de Tesis:**  
**Dr. Francisco Escalante Padrón**

**Co-Asesor:**  
**Dra. Cristina González Amaro**