

Carrera de especialización en Clínica Médica

Universidad Nacional de Rosario

**V**ALOR DEL **R**ED **B**LLOOD **C**ELL **D**ISTRIBUTION **W**IDTH  
COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON BACTERIEMIA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Autor: Realini, Melisa

Tutor: Lagrutta, Mariana

Colaboradores: Perez, Jorgelina. Servicio de Microbiología del  
Hospital Provincial del Centenario

Hospital Provincial del Centenario

Año 2025

## Listado de Abreviaturas

|   |  |
|---|--|
| <b>ACV:</b> ataque cerebrovascular                          | <b>LOD:</b> lesión de órganos diana  |
| <b>AIT:</b> ataque isquémico transitorio                    | <b>MTS:</b> metástasis   |
| <b>AUC:</b> área bajo la curva                              | <b>OR:</b> odds ratio  |
| <b>CHCM:</b> concentración de hemoglobina corpuscular media | <b>PCR:</b> proteína C reactiva cuantitativa   |
| <b>DM:</b> diabetes mellitus                                | <b>PLAQ:</b> recuento plaquetario  |
| <b>ΔRPM:</b> variabilidad del ratio plaquetario medio       | <b>qSOFA:</b> quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)                   |
| <b>ΔVPM:</b> variabilidad del volumen plaquetario medio     | <b>RPM:</b> ratio plaquetario medio  |
| <b>E:</b> especificidad                                     | <b>RDW CV:</b> coeficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria |
| <b>EAP:</b> enfermedad arterial periférica                  | <b>RDW SD:</b> desviación estándar de la amplitud de distribución eritrocitaria      |
| <b>EDTA:</b> ácido etilendiaminotetraacético                | <b>RIC:</b> rangos intercuartílico   |
| <b>EPOC:</b> enfermedad pulmonar obstructiva crónica        | <b>S:</b> sensibilidad   |
| <b>fL:</b> femtolitos                                       | <b>SIDA:</b> síndrome de inmunodeficiencia adquirida                                 |
| <b>GB:</b> recuento leucocitario                            | <b>TBQ:</b> tabaquismo   |
| <b>HR:</b> Hazard Risk                                      | <b>TM:</b> tumor o neoplasia sólida  |
| <b>Hb:</b> hemoglobina                                      | <b>UGD:</b> úlcera gastroduodenal  |
| <b>HCM:</b> hemoglobina corpuscular media                   | <b>VCM:</b> volumen Corpuscular Medio  |
| <b>HTA:</b> hipertensión arterial                           | <b>VES:</b> velocidad de eritrosedimentación   |
| <b>Hto:</b> hematocrito                                     | <b>VIH:</b> virus de la inmunodeficiencia humana                                     |
| <b>IAM:</b> infarto de miocardio                            | <b>VPM:</b> volumen plaquetario medio  |
| <b>IC95%:</b> intervalo de confianza del 95%                | <b>VPN:</b> valor predictivo negativo  |
| <b>ICC:</b> insuficiencia cardiaca                          |  |
| <b>IRC:</b> insuficiencia renal crónica                     |  |

## Resumen

El estudio es observacional, retrospectivo y unicéntrico, realizado en el Hospital Provincial del Centenario, hospital de tercer nivel de complejidad de la ciudad de Rosario. Analiza la utilidad del RDW como predictor de mortalidad en pacientes internados con bacteriemia confirmada entre el 15/07/2020 y el 15/07/2021.

Se incluyeron 144 pacientes mayores de 18 años con bacteriemia (intrahospitalaria o adquirida en la comunidad). Se excluyeron pacientes con enfermedades onco-hematológicas en actividad, shock séptico al ingreso, derivados, sin causa de shock determinada, o que recibieron transfusiones en los últimos 3 meses.

Los puntos finales del estudio fueron la mortalidad durante la internación. Se recopilaron datos demográficos, datos clínicos y analíticos (incluyendo RDW SD y RDW CV), comorbilidades (Score de Charlson), qSOFA, tipo de bacteriemia, foco infeccioso, progresión a shock séptico y mortalidad.

### Resultados principales:

De los 144 pacientes, el 57,6% fueron hombres y la mediana de edad fue 56 años. El 71,5% presentó bacteriemia intrahospitalaria y el 62,5% por gérmenes Gram negativos. El foco infeccioso más común fue asociado a catéter (22,2%). El 43,8% de los pacientes desarrollaron shock séptico. La mortalidad intrahospitalaria fue del 31,3%. Los siguientes factores se asociaron a mortalidad hospitalaria:

- Los pacientes de género masculino (38,6% vs 21,3%; p = 0,027) y aquellos con bacteriemia intrahospitalaria (38,8% vs 12,2%; p = 0,002) presentaron mayor mortalidad.
- El valor del qSOFA al diagnóstico de la bacteriemia y el Score de Charlson mostraron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad (p = <0,001 y p = 0,004, respectivamente).
- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los valores de RDW SD y RDW CV y la mortalidad (p = <0,001 para ambos).
- En el análisis multivariado, el qSOFA y el RDW SD mantuvieron significancia estadística en relación a la mortalidad (p <0,001 y p = 0,006, respectivamente).
- La combinación de RDW SD (punto de corte 48 fL) al qSOFA mejora su capacidad discriminativa, en particular mejora la especificidad y el valor predictivo positivo como predictor de mortalidad.

### Conclusión:

El RDW es un parámetro analítico accesible y económico, y presenta una alta capacidad discriminativa como predictor de mortalidad en el contexto pacientes hospitalizados con bacteriemia. Dada su disponibilidad en el hemograma rutinario, lo consideramos una herramienta útil para la estratificación del riesgo en pacientes con bacteriemia.

## Introducción

Las bacteriemias siguen siendo una creciente preocupación de salud pública a nivel mundial a pesar de los grandes avances de la ciencia médica en el último siglo. Tienen un impacto profundo en la morbilidad y mortalidad de la población general, encontrándose entre las siete principales causas de muerte en todos los países (1). La principal complicación es la sepsis, que representa una de las condiciones potencialmente tratables más frecuente en pacientes hospitalizados, con una alta mortalidad que no ha sufrido cambios significativos en los últimos años. La estratificación de riesgo temprana y el inicio oportuno de tratamiento antibiótico y el soporte vital adecuado han demostrado que continúan siendo el pilar fundamental para disminuir la mortalidad (2, 3).

El laboratorio microbiológico es el Gold Standard para el diagnóstico de bacteriemia, pero tiene una capacidad limitada para la detección de microorganismos, ya que menos del 10% de los cultivos son positivos y la posibilidad de obtener un antibiograma completo solo se logra luego de las 48 horas (4). Por otra parte, la solicitud de hemocultivos es guiada por el juicio clínico, lo cual hace importante identificar predictores a la hora de tomar decisiones.

En cuanto a la valoración clínica, una de las herramientas más empleadas para evaluar a pacientes con infecciones en la población general es el score de sepsis. Desde el 2016 un grupo de expertos actualizó las definiciones de sepsis y shock séptico (sepsis-3), priorizando la disfunción orgánica por sobre la respuesta inflamatoria sistémica (5). De acuerdo con estos nuevos criterios, se considera sepsis a un cambio agudo igual o superior a 2 puntos en la puntuación *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), lo cual se asocia con una mortalidad hospitalaria mayor al 10 %. Asimismo, se propuso el *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) como una alternativa rápida y sencilla para identificar pacientes adultos con riesgo (5, 6).

Otros sistemas de Scores como el el Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) (3) y Confusion, Urea nitrogen, Respiratory rate, Blood pressure, 65 years of age and older (CURB-65) score (7), así como diversos marcadores bioquímicos han sido encontrados

efectivos para predecir el pronóstico de la sepsis (8). La mayoría de estos marcadores no están disponibles en todos los centros. Incluso el uso de lactato, un marcador clásico predictor de sepsis resulta controversial, por lo que la búsqueda de biomarcadores accesibles y económicos continúa siendo de interés.

El Red blood cell distribution width (RDW) o amplitud de distribución eritrocitaria es una medida cuantitativa de la variabilidad del tamaño o volumen de los glóbulos rojos (anisocitosis). Se puede calcular utilizando la desviación estándar (RDW-SD) (Standard Deviation) del volumen medio de los glóbulos rojos (MCV), en femtolitros (fL), el cual representa una medida del tamaño de la anchura de distribución de la serie roja en el histograma. También se puede expresar el RDW CV, calculado como el porcentaje de la desviación estándar del volumen de glóbulos rojos sobre el volumen corpuscular medio, que refleja la variación del volumen de glóbulos rojos (9, 10). Esta medida que es comúnmente informada en el recuento sanguíneo rutinario por varias décadas ha sido utilizada para diferenciar distintas causas de anemia. El rango normal de referencia en adultos es de 11.5% a 14.5%.

La variación en el tamaño de los glóbulos rojos refleja múltiples factores: tamaño inicial, proporción de reticulocitos, cambios volumétricos periféricos y procesos de depuración. Por ello, el RDW se ve influido por la eritropoyesis, disponibilidad de hierro, niveles y respuesta a la eritropoyetina, y alteraciones en la deformabilidad celular. Factores como nutrición, inflamación crónica, disfunción renal o hepática afectan significativamente estos procesos (11, 12, 13). Esta medida ha sido ampliamente estudiada como predictor de mala evolución y particularmente de mortalidad en varias patologías infecciosas como sepsis (8, 14, 15), bacteriemia a microorganismos Gram negativos (16), pacientes admitidos en unidades de emergencia (12, 13), las enfermedades cardiovasculares (17-20), cáncer (21-23), neumonía (24) y varias enfermedades autoinmunes (25). Su accesibilidad en el hemograma automatizado lo convierte en un factor útil independiente o asociado a scores de riesgo.

En trabajos previos realizados por nuestro equipo en el Hospital Provincial del Centenario evidenciamos una fuerte asociación del RDW con mala evolución y muerte en una población de pacientes insuficientes renales crónicos en hemodiálisis hospitalizados por infecciones

(26). En otros estudios observamos que en pacientes cursando postoperatorio de cirugías mayores en unidad de cuidados intensivos, la variación del RDW respecto a los valores basales ( $\Delta$ RDW) predice la ocurrencia de complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas (27), y de eventos cardiológicos postquirúrgicos (28).

Aunque los mecanismos relacionados entre variación del RDW y la mortalidad por todas las causas no han sido claramente identificados, un incremento en el RDW sugiere que algunos glóbulos rojos son más grandes o más pequeños, lo cual es indicativo de varias anormalidades como estrés oxidativo, hipertensión, pobre estado de nutrición, inflamación, destrucción eritrocitaria y alteraciones de la eritropoyesis (13, 29, 30).

Este trabajo se propone describir el comportamiento de dicho marcador en pacientes internados con bacteriemia confirmada por hemocultivos y analizar la utilidad del mismo como predictor de mortalidad y desarrollo de complicaciones graves como el shock séptico.

## Objetivos

### **Objetivo primario:**

- Analizar los valores de RDW en el comienzo de la bacteriemia como predictor de mortalidad en pacientes internados con bacteriemia constatada mediante hemocultivos positivos.

### **Objetivos secundarios:**

- Describir las características de los pacientes analizados y su evolución durante la internación, incluyendo el desarrollo de shock séptico.
- Analizar las características clínicas y analíticas de los pacientes al inicio de la bacteriemia como predictores de mortalidad intrahospitalaria.
- Analizar la utilidad del RDW comparada con otros marcadores bioquímicos como predictor de mortalidad en pacientes con bacteriemia.
- Analizar la utilidad del RDW comparada con scores pronósticos (qSOFA) como predictor temprano de mortalidad en pacientes con bacteriemia.
- Analizar la combinación de marcadores para mejorar capacidad discriminativa en relación con la mortalidad.

## Materiales y métodos:

En este estudio analítico-descriptivo, longitudinal, observacional, retrospectivo y unicéntrico, se realizó una búsqueda sistematizada de todos los resultados de hemocultivos positivos dentro del periodo comprendido por el estudio, en la base de datos informatizada del Servicio de Microbiología de nuestra institución. La incorporación de los pacientes al estudio se realizó de manera consecutiva y se basó en la revisión retrospectiva de las historias clínicas, corroborando la representatividad clínica del aislamiento microbiológico.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos internados en nuestra institución, que presentaron bacteriemia confirmada por hemocultivos en el periodo comprendido entre

el 15/07/2020 y el 15/07/2021. Se incluyeron tanto los pacientes con bacteriemias intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad, con cualquier foco infeccioso.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con enfermedades onco-hematológicas en actividad en los últimos 5 años.
- Pacientes que al momento de su ingreso o el día de la toma de hemocultivos presentaron diagnóstico de shock séptico.
- Pacientes que ingresaron por derivación desde otra institución con bacteriemia confirmada o que hayan sido derivados a otra institución antes de la resolución del cuadro infeccioso.
- Pacientes en los cuales no se logró determinar con los datos de la historia clínica la causa del shock.
- Pacientes que recibieron transfusiones de hemoderivados en los últimos 3 meses.
- Pacientes con datos incompletos de la historia clínica.

**Puntos finales:**

- Mortalidad en la evolución durante la internación de pacientes con bacteriemia.
- Shock séptico durante la evolución de pacientes con bacteriemia.

**Recolección de datos:**

Los datos recabados de cada paciente fueron: datos demográficos (sexo y edad), comorbilidades (Score de Charlson, HTA y tabaquismo). Fecha de toma de hemocultivos positivos, tinción de Gram, clasificación en bacteriemia adquirida en la comunidad versus bacteriemia intrahospitalaria, foco infeccioso, progresión a shock séptico (requerimiento de vasopresores y ácido láctico mayor a 2) y días desde la toma de hemocultivos positivos y muerte durante la internación.

Los datos registrados se consideraron dentro de las primeras 24 horas de la toma de hemocultivos, y fueron los siguientes: qSOFA (frecuencia respiratoria, escala de coma de Glasgow, tensión arterial sistólica), hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) concentración de HCM (CHCM), desviación estándar de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW SD), coeficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW CV), glóbulos

blancos (GB), plaquetas (PLAQ), velocidad de eritrosedimentación (VES) y proteína C reactiva (PCR).

Se realizó seguimiento de los pacientes durante toda la internación en sala general, unidad de cuidados intermedios y unidad de cuidados intensivos hasta el alta del paciente, su derivación o fallecimiento.

En nuestra institución las muestras de sangre para hemocultivo son inoculadas en frascos BACT/ALERT FA Plus (bioMérieux), y la positividad es detectada usando el sistema automatizado BACT/ALERT 3D, con la posterior tinción de Gram por parte del servicio de microbiología de nuestra institución.

En cuanto al análisis bioquímico sanguíneo se analizaron muestras de 2 ml de sangre en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante, con técnica de impedancia, en analizador hematológico XN-550 y XN-1000 (Compañía Sysmex, Kobe, Japón).

#### **Definiciones:**

Valores de referencia de las determinaciones analíticas utilizadas, informadas por nuestro laboratorio:

Hb: 11.5 - 15.0 g/dL mujeres/ 13.2 - 16.6 varones

Hto: 36 - 45 % mujeres/ 38 - 49% varones

VCM: 79.4 – 94.8 fL ambos sexos

HCM: 25.6 – 32.2 pg mujeres/ 25.7 – 32.2 pg varones

CHCM: 32.2 – 35.5 g/dL mujeres/ 32.3 – 36.5 g/dL varones

RDW SD: 36.5 – 50.2 fL mujeres/ 39.9 – 46.3 fL varones

RDW CV: 11.6 – 14.7 % mujeres/ 11.9 – 12.9 % varones

PLAQ: 150000 – 400000 /mm<sup>3</sup> ambos sexos

VPM: 9.4 – 12.3 fL ambos sexos

GB: 3400 – 9600/mm<sup>3</sup> ambos sexos

VES: 1 – 15 mm/1º hora ambos sexos

PCR: 0.6 – 5.0 mg/L ambos sexos

**Bacteriemia:** infección bacteriana del torrente sanguíneo diagnosticada por hemocultivo positivo. Se consideraron todos los casos de **bacteriemia significativa** clínicamente:

aislamientos en pacientes con clínica compatible de gérmenes que siempre son considerados patógenos. Se definieron contaminantes los casos de un solo hemocultivo positivo de un germen usualmente considerado contaminante y sin un foco relacionado o con un potencial foco, pero sin clínica compatible, a criterio de los médicos tratantes, según los registros de la historia clínica.

Bacteriemia adquirida en la comunidad: bacteriemia detectada dentro de las 48 horas de la admisión hospitalaria en un paciente no institucionalizado, sin historial de hospitalización dentro de los últimos 30 días y que no haya sido sometido a procedimientos invasivos justo antes o en el momento del ingreso hospitalario (31).

Bacteriemia intrahospitalaria: se define por oposición al enunciado previo. Las bacteriemias de pacientes vinculados a hemodiálisis, son incluidas en esta categoría dada su estrecha vinculación a los efectores de salud. En relación con pacientes institucionalizados, son clasificados como bacteriemias intrahospitalarias sólo cuando se registre en la historia clínica la aplicación de procedimientos invasivos como por ejemplo hidratación o nutrición parenteral. De lo contrario, son asumidas como adquiridas en la comunidad.

Bacteriemia primaria: bacteriemia en la cual no se logra identificar un foco infeccioso de origen (4, 31).

Foco infeccioso (en bacteriemias secundarias): según conste en la historia clínica por la evaluación del médico tratante, datos de evaluación clínica, estudios complementarios y cultivos de otras localizaciones.

Shock séptico: subgrupo de sepsis en el cual se generan profundas disregulaciones circulatorias, metabólicas y celulares, que se identifica clínicamente por requerir vasopresores para mantener una presión arterial media  $\geq 65$  mmHg, y tener un lactato sérico  $> 2$  mmol/L ( $> 18$  mg/dL) en ausencia de hipovolemia (6, 32).

Quick SOFA (qSOFA): Score simple y rápido, que no requiere determinaciones de laboratorio, para uso prehospitalario y hospitalario en unidades no críticas. Toma en cuenta la alteración

del estado mental (escala de coma de Glasgow < 15/15), presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria ≥ 22 por minuto. Permite identificar pacientes con sospecha de infección en los que es probable un peor desenlace, para profundizar la búsqueda de disfunción orgánica, iniciar o escalar en la terapéutica cuando sea apropiado y considerar el pase a unidad crítica para incrementar la frecuencia de monitoreo (6, 32).

**Score de Charlson:** Score que relaciona el grado de comorbilidad del paciente con la mortalidad (33). El mismo otorga diferentes puntajes a las 19 variables analizadas

| <b>1 PUNTO</b>                                     |
|--|
| Infarto de miocardio                               |
| Insuficiencia cardíaca (ICC)                       |
| Enfermedad arterial periférica (EAP)               |
| Enfermedad cerebrovascular                         |
| Demencia   |
| Enfermedad respiratoria crónica                    |
| Enfermedad del tejido conectivo                    |
| Úlcera gastroduodenal (UGD)                        |
| Hepatopatía crónica leve                           |
| Diabetes mellitus sin complicaciones               |
| <b>2 PUNTOS</b>                                    |
| Hemiplejía   |
| Insuficiencia renal crónica (IRC) moderada/severa  |
| DM con lesión de órganos diana (LOD)               |
| Tumor o neoplasia sólida (TM) sin metástasis (MTS) |
| Leucemia   |
| Linfoma  |
| <b>3 PUNTOS</b>                                    |
| Hepatopatía crónica moderada/severa                |
| <b>6 PUNTOS</b>                                    |

TM con MTS

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)\*

\*Este score tiene la limitación de que, en la actualidad, la mortalidad en SIDA no es la misma que en el momento de su publicación, en 1987.

Las definiciones de las variables incluidas en el score se encuentran en el Anexo. El valor se obtiene por la sumatoria de todas las variables presentes en cada paciente.

La predicción de mortalidad en seguimientos a 3 años es del 12% para los pacientes que presentan un score de 1; del 26% para los que tienen un valor de 1-2, del 52% para aquellos pacientes con valores de 3-4 y una mortalidad de 85% a 3 años para quienes tienen un score mayor a 5.

Mortalidad: Se consideró la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes.

#### **Análisis estadístico:**

El análisis de datos se realizó con el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 25. Los gráficos y tablas se realizaron con este programa y con Microsoft® Office® LTSC Profesional Plus 2021.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas de distribución normal se expresaron como medias ± desvío estándar, y se compararon a través de la prueba T de Student.

Las de distribución no normal se expresaron como mediana y rangos intercuartil (RIC) en sus percentiles 25 y 75, y se compararon a través de Tests No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney).

Las variables cualitativas o categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes o proporciones, y se compararon a través del Test de Chi Cuadrado, o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable.

El riesgo se estimó utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC95%).

La capacidad discriminativa se determinó mediante el área bajo la curva (AUC) por el análisis de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Así como la determinación de la sensibilidad y especificidad.

A fin de controlar variables de confusión o interacción se realizó Regresión Logística Binaria Multivariante.

El valor de significación estadística será establecido para un valor de  $p < 0,05$ .

**Consideraciones éticas:**

Por tratarse de un trabajo observacional y retrospectivo, no se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Se respetó en todo momento la intimidad de los pacientes. La confidencialidad de los datos de los pacientes será salvaguardada en todo momento, y no fueron ni serán revelados ninguna información que sea susceptible de permitir la identificación de los pacientes.

## Resultados:

Durante el período de estudio 169 pacientes adultos presentaron bacteriemia. De ellos, 144 pacientes con bacteriemia fueron incluidos para el análisis, previa verificación de criterios de inclusión y exclusión. De los pacientes excluidos 22 recibieron transfusión de glóbulos rojos y 3 pacientes presentaron enfermedades oncohematológicas.

En la Tabla 1 se muestran las principales características de los pacientes incluidos.

**Tabla 1. Características de los pacientes con bacteriemia**

| <i>Características de los pacientes</i> | <i>Valor</i>   |
|---|----------------|
| Edad (años)                             | 56 (40,5 - 62) |
| Sexo masculino                          | 83 (57,6%)     |
| Hipertensión arterial                   | 52 (36,1%)     |
| Tabaquismo                              | 44 (30,6%)     |
| Diabetes                                | 42 (29,2%)     |
| Tumor sólido                            | 20 (13,9%)     |
| IRC moderada/severa                     | 15 (10,4%)     |
| FOCO INFECCIOSO PROBABLE                |                |
| Catéter                                 | 32 (22,2%)     |
| Respiratorio                            | 28 (19,4%)     |
| Genitourinario                          | 27 (18,8%)     |
| Bacteriemia primaria                    | 26 (18,1%)     |
| Intraabdominal                          | 14 (9,7%)      |
| Aislamiento de gérmenes Gram negativos  | 90 (62,5%)     |
| Bacteriemia intrahospitalaria           | 103 (71,5%)    |
| Shock séptico durante la evolución      | 63 (43,8%)     |
| Muerte                                  | 45 (31,3%)     |

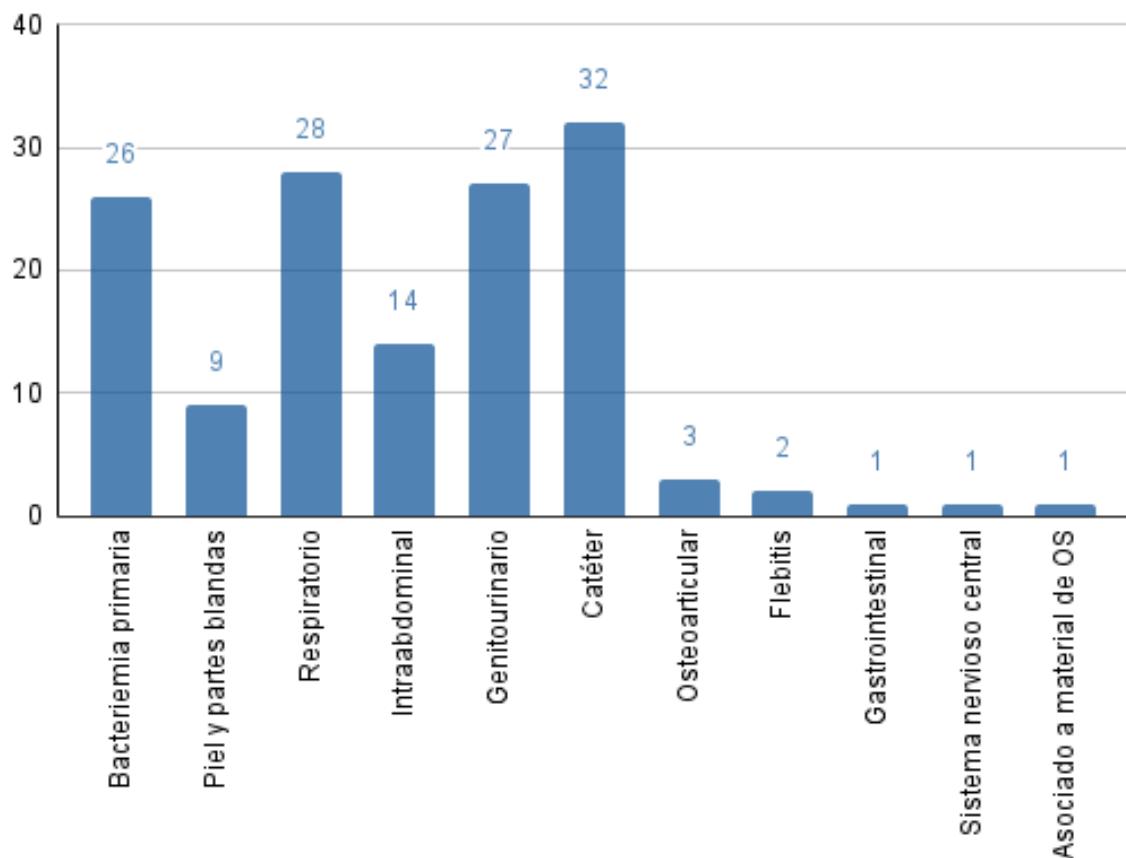
*Los valores están representados en número (%) de pacientes o mediana (rango intercuartilo 25-75) según corresponda*

Del total 57,6% (N:83) fueron de sexo masculino y el 42,4% (N:61) de sexo femenino. La mediana de edad fue de 56 años (percentil 25:40,5 años - percentil 75:62 años; mínimo 18 años - máximo 85 años). De la totalidad de los pacientes 71,5% (N:103) presentaron bacteriemia intrahospitalaria y 28,5% (N:41) adquirida en la comunidad. En cuanto al aislamiento de gérmenes en hemocultivos el 62,5% (N:90) presentó bacteriemia por gérmenes Gram negativos y 37,5% (N:54) por Gram positivos.

Entre los pacientes con bacteriemia intrahospitalaria 35% (N:36) fueron por Gram positivos y 65% (N:67) Gram negativos; mientras que entre los que la adquirieron en la comunidad el 43,9% (N:18) fue por Gram positivos y el 56,1% (N:23) por Gram negativos.

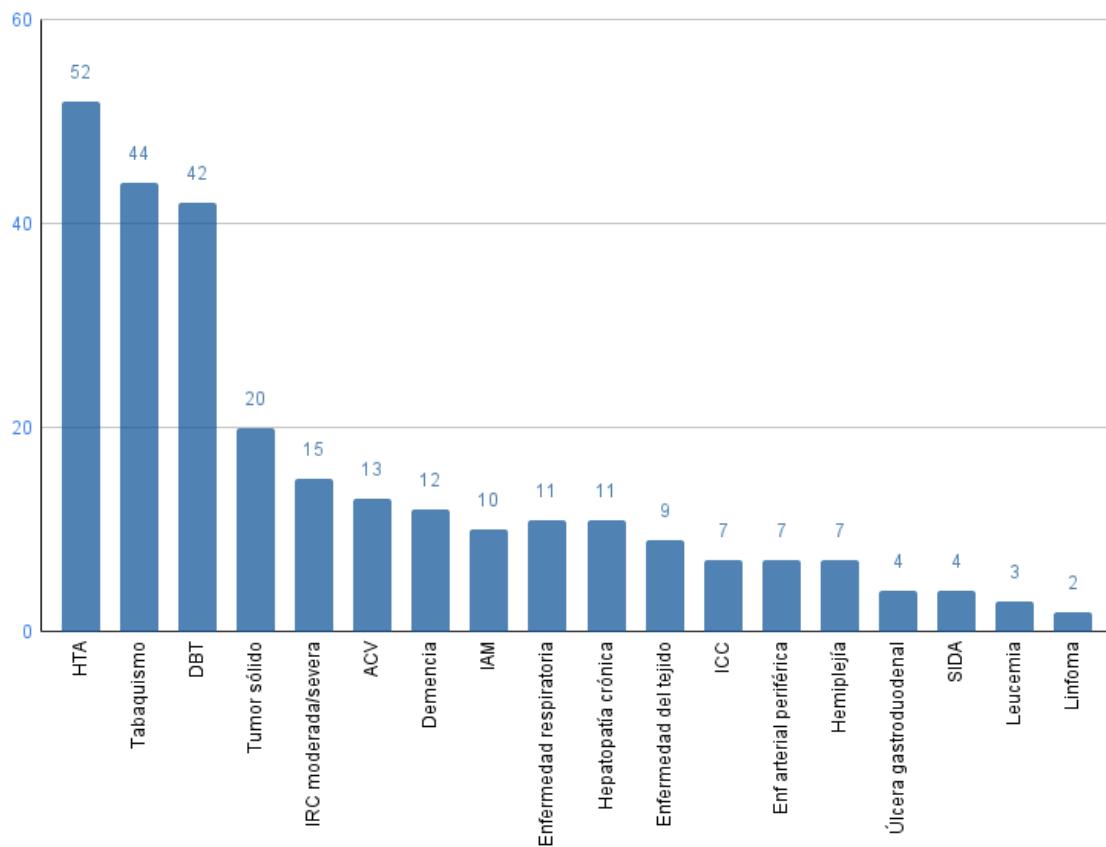
El gráfico 1 muestra el origen del foco infeccioso de la bacteriemia. El mayor porcentaje fue asociado a catéter en un 22,2% (N:32) seguido por foco respiratorio en un 19,4% (N:28), genitourinario en un 18,8% (N:27) y bacteriemias primarias en un 18,1% (N:26).

**Gráfico 1. Foco infeccioso primario.**



Los antecedentes personales se detallan en el gráfico 2. Los más frecuentes fueron hipertensión arterial en un 36,1% (N:52), tabaquismo en un 30,6% (N:44) y diabetes en un 29,2% (N:42).

**Gráfico 2. Antecedentes personales.**



En cuanto a la clasificación de los pacientes al momento del diagnóstico de la bacteriemia según el score de Charlson, se observó que fue menor o igual a 2 en el 57,6% de los casos, como se evidencia en la tabla 2.

**Tabla 2. Score de Charlson.**

| Score de Charlson | Valor absoluto | Porcentaje | Porcentaje acumulado |
|-------------------|----------------|------------|----------------------|
| 0                 | 32             | 22,2%      | 22,2%                |
| 1                 | 17             | 11,8%      | 34,0%                |
| 2                 | 34             | 23,6%      | 57,6%                |
| 3                 | 25             | 17,4%      | 75,0%                |
| 4                 | 15             | 10,4%      | 85,4%                |
| ≥5                | 21             | 14,6%      | 100%                 |

El qSofa al momento del diagnóstico de la bacteriemia fue menor o igual a 1 en el 63,4% de los casos (N:90/142) En dos casos el valor no estaba disponible. (tabla 3).

**Tabla 3. qSofa al momento de la bacteriemia**

| qSofa | Valor absoluto | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-------|----------------|-------------------|----------------------|
| 0     | 54             | 38,0%             | 38,0%                |
| 1     | 36             | 25,4%             | 63,4%                |
| 2     | 30             | 21,1%             | 84,5%                |
| 3     | 22             | 15,5%             | 100,0%               |

En la Tabla 4 pueden observarse la mediana y los rangos intercuartílico (RIC) de los valores de laboratorio al momento del diagnóstico de la bacteriemia.

**Tabla 4. Valores de laboratorio al momento de la bacteriemia.**

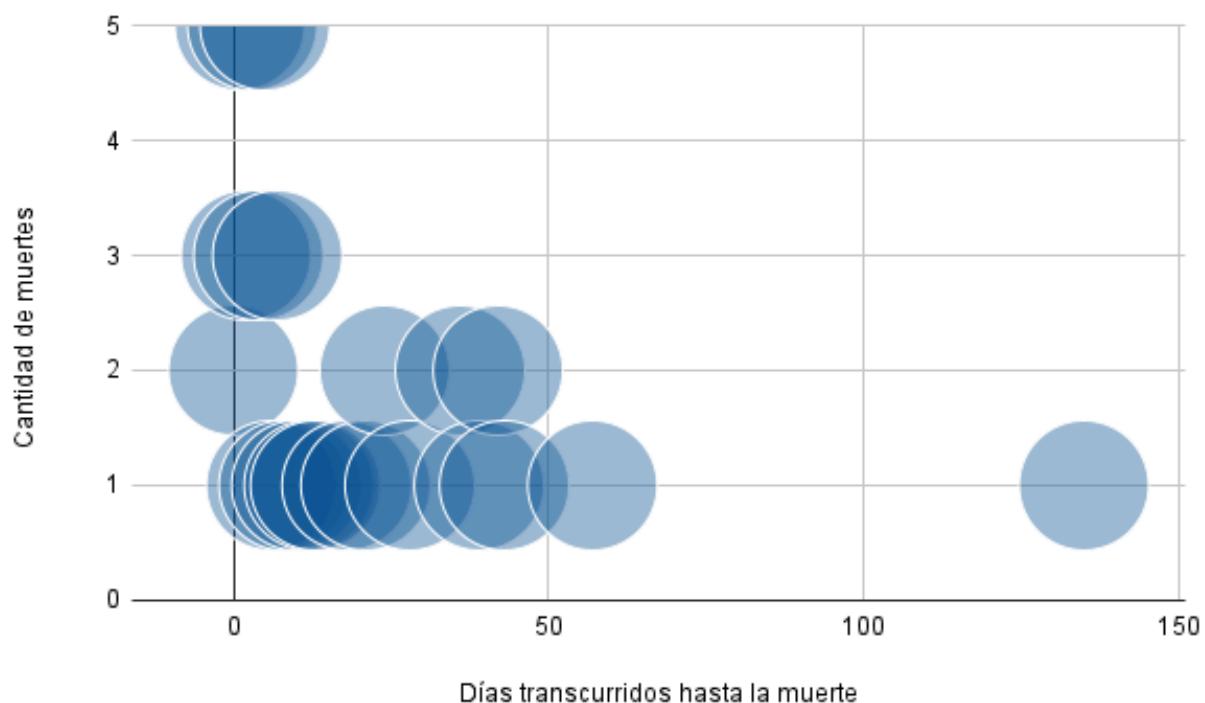
|  | Mediana | <i>Rangos intercuartilo</i> |        |
|--|---------|-----------------------------|--------|
|  |         | 25                          | 75     |
| Hemoglobina (g/dL)                         | 10.3    | 8.5                         | 12.3   |
| Hematocrito (%)                            | 32      | 27                          | 38     |
| VCM (fL)                                   | 88.9    | 84.7                        | 92.8   |
| HCM (pg)                                   | 29.5    | 28.1                        | 30.7   |
| CHCM (g/dL)                                | 33      | 32.2                        | 33.9   |
| RDW SD (fL)                                | 47.45   | 43.07                       | 53     |
| RDW CV (%)                                 | 14.6    | 13.45                       | 16.35  |
| Recuento leucocitario (/mm <sup>3</sup> )  | 12550   | 7360                        | 17910  |
| Recuento plaquetario (/mm <sup>3</sup> )   | 210000  | 143000                      | 296000 |
| Velocidad de eritrosedimentación (mm/1° h) | 57      | 40                          | 92     |
| Proteína C reactiva (mg/L)                 | 118     | 67.85                       | 203.5  |

**Evolución:**

La frecuencia de shock séptico fue de 43,8% (N: 63), siendo la distribución por sexo del 47% (39/83) de los pacientes varones y 39,3% (24/61) de las mujeres. Al analizarlo por aislamiento en hemocultivos, los pacientes con bacteriemia por gérmenes gram negativos presentaron shock séptico en un 46,7% (42/90) y los pacientes con bacteriemias a gérmenes gram positivos en un 38,9% (21/54). La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la bacteriemia y el desarrollo del shock séptico fue de 1 día (RIC 1-2).

Del total de casos incluidos en el estudio, se observó una mortalidad intrahospitalaria del 31,3% (N:45). De este grupo, el 80% (36/45) presentó shock séptico durante su evolución. La mediana del tiempo transcurrido desde la toma de hemocultivos y la muerte fue de 5 días (RIC 2,5 - 22,5) y su distribución se detalla en el gráfico 3.

**Gráfico 3. Distribución de tiempo transcurrido hasta la muerte**



#### **Parámetros clínicos:**

En la tabla 5 pueden verse los resultados y la significancia estadística de los parámetros clínicos analizados con relación a la mortalidad.

**Tabla 5. Significancia estadística de parámetros clínicos respecto a la mortalidad**

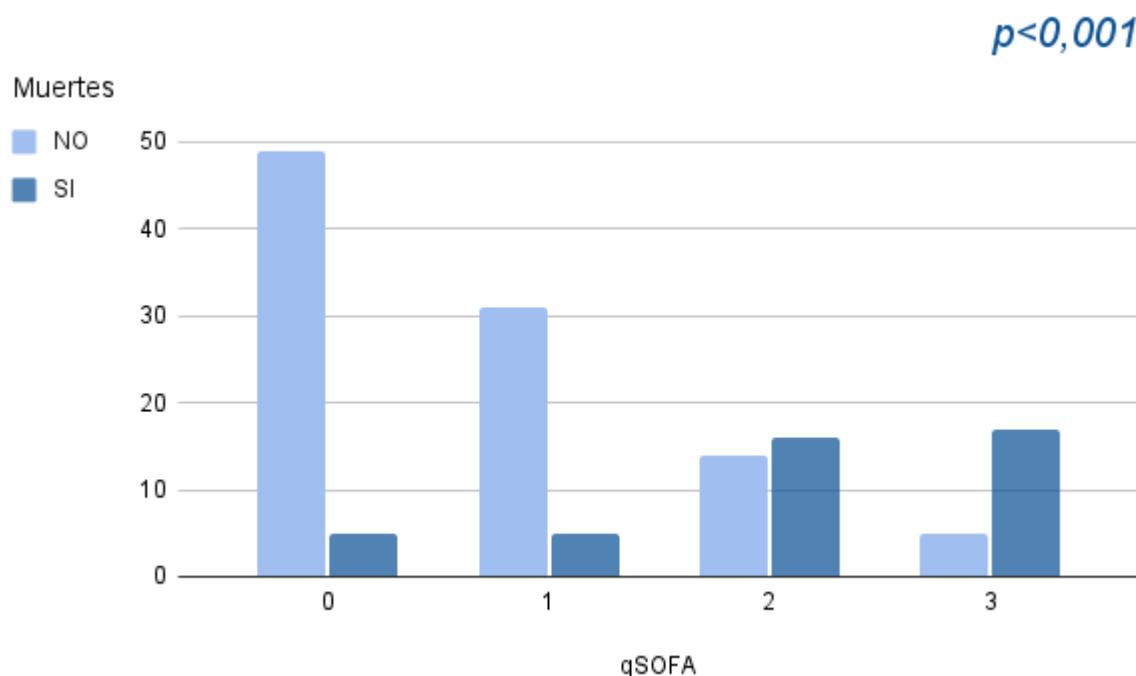
|                                    | <i>Muerte</i> |            | <i>p =</i>   |
|------------------------------------|---------------|------------|--------------|
| <b>Género</b>                      | NO            | SI         |              |
| Femenino                           | 48 (78,7%)    | 13 (21,3%) | <b>0,027</b> |
| Masculino                          | 51 (61,4%)    | 32 (38,6%) |              |
| <b>Origen de la bacteriemia</b>    | NO            |            |              |
| Intrahospitalaria                  | 63 (61,2%)    | 40 (38,8%) | <b>0,002</b> |
| Extrahospitalaria                  | 36 (87,8%)    | 5 (12,2%)  |              |
| <b>Aislamiento en hemocultivos</b> | NO            | SI         |              |
| Gram positivos                     | 40 (74,1%)    | 14 (25,9%) | 0,286        |
| Gram negativos                     | 59 (65,6%)    | 31 (34,4%) |              |

**Género.** Los pacientes de género masculino presentaron una mortalidad del 38,6% (32/83) ante un 21,3% (13/63) para pacientes femeninos ( $p = 0,027$ ). El OR de muerte para el género masculino es de 2,32 (IC95% 1,09 - 4,93).

**Origen de la bacteriemia.** Al observar las bacteriemias intrahospitalarias, vemos que presentaron una mortalidad del 38,8% (40/103) versus 12,2% (5/41) para los pacientes con bacteriemias adquiridas en la comunidad ( $p = 0,002$ ). El OR de muerte para la clasificación de bacteriemia intrahospitalaria es de 4,57 (IC 95% 1,66 -12,63).

**qSOFA al momento de la bacteriemia.** Al comparar el grupo de pacientes que presentó como desenlace mortalidad, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de qSOFA en el momento del diagnóstico de la bacteriemia entre los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes, con un valor de  $p <0,001$ . En el gráfico 4 puede observarse la distribución de estos valores en ambos grupos.

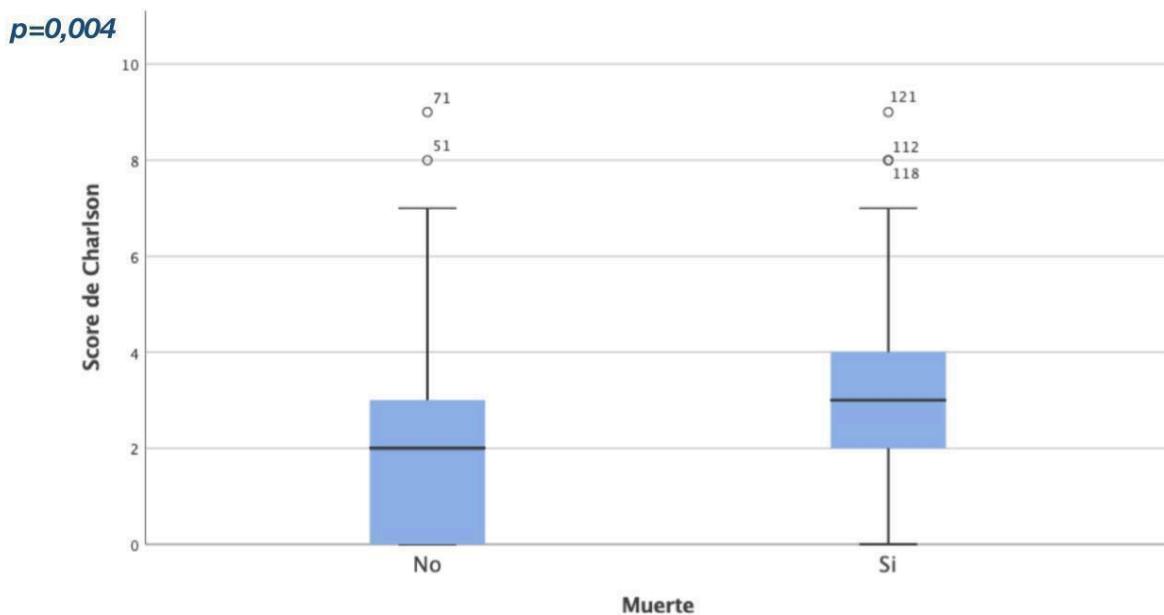
**Gráfico 4. Distribución de valores de qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia respecto a mortalidad en su evolución.**



Si consideramos la probabilidad de muerte para valores de qSOFA mayores o iguales a 2 al momento de la bacteriemia, obtenemos lo siguiente: sensibilidad del 76.7% y especificidad del 80.8%. El valor Predictivo Positivo (VPP) fue de 63.5% y el valor Predictivo Negativo (VPN) de 88.9%. El OR de muerte para pacientes con qSOFA mayor o igual a 2 es de 13,90 (IC 95%: 5,87-33,05).

**Score de Charlson y antecedentes personales.** Observamos que los pacientes con mayor score de Charlson tienen mayor mortalidad, con una mediana para los sobrevivientes de 2 (RIC 0-3) versus 3 para los pacientes que murieron (RIC 2-4), tal como se demuestra en el gráfico 5 ( $p = 0,004$ ). No se observó una relación estadísticamente significativa con las comorbilidades individuales que forman parte del score de Charlson, así como tampoco con hipertensión arterial y tabaquismo ( $p > 0,05$ ).

**Gráfico 5. Valores de score de Charlson y su relación con mortalidad.**



#### Parámetros analíticos al momento de la bacteriemia:

Como se puede observar en la tabla 6, los valores que se asociaron significativamente a la mortalidad al momento del desarrollo de la bacteriemia fueron el RDW SD, con una media de 52,0 fL para los pacientes fallecidos comparados con una media de 46,3 fL para los sobrevivientes, con una  $p <0,001$ . Además, se puede observar que los valores de RDW CV

muestran valores de media de 15,4% para los pacientes fallecidos y de 14,3% para los sobrevivientes, con una  $p <0,001$ . Los valores de hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, recuento leucocitario, recuento plaquetario, velocidad de eritrosedimentación y Proteína C reactiva al momento del inicio de la bacteriemia no mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el grupo de pacientes fallecidos y sobrevivientes (ver tabla 6)

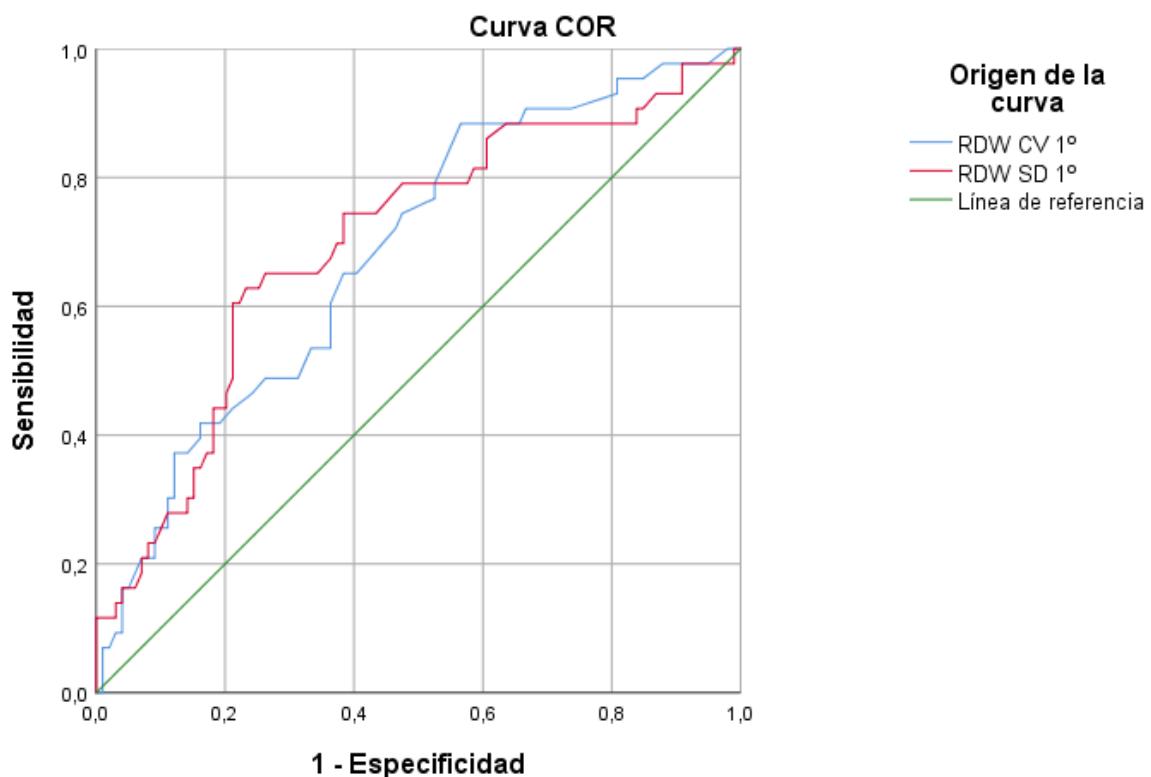
**Tabla 6. Significancia estadística de parámetros analíticos al momento de la bacteriemia respecto a la mortalidad (mediana)**

|   | <i>Muerte</i> | <i>Mediana</i> | <i>Rango intercuartilo</i> | <i>p</i> |
|---|---------------|----------------|----------------------------|----------|
| Hemoglobina (g/dL)                        | NO            | 10,8           | 8,6 - 12,3                 | 0,189    |
|   | SI            | 9,4            | 8,32 - 12,2                |          |
| Hematocrito (%)                           | NO            | 33             | 28 - 38                    | 0,331    |
|   | SI            | 28,5           | 25 - 38,8                  |          |
| VCM (fL)                                  | NO            | 88,8           | 84,7 - 92                  | 0,125    |
|   | SI            | 90,05          | 85,03 - 95,8               |          |
| HCM (pg)                                  | NO            | 29,50          | 28,20 - 30,00              | 0,527    |
|   | SI            | 29,55          | 28,10 - 31,20              |          |
| CHCM (g/dL)                               | NO            | 33,10          | 32,30 - 33,90              | 0,720    |
|   | SI            | 32,40          | 31,32 - 34,05              |          |
| RDW SD (fL)                               | NO            | 46,3           | 42,4 - 50                  | <0,001   |
|   | SI            | 52,0           | 46,6 - 56,5                |          |
| RDW CV (%)                                | NO            | 14,3           | 13,10 - 15,90              | <0,001   |
|   | SI            | 15,4           | 14,30 - 18,10              |          |
| Recuento leucocitario (/mm <sup>3</sup> ) | NO            | 12100          | 7360 - 12100               | 0,426    |
|   | SI            | 14100          | 7285 - 20520               |          |
| Recuento plaquetario (/mm <sup>3</sup> )  | NO            | 220000         | 150000 - 288000            | 0,422    |
|   | SI            | 192000         | 119750 - 319000            |          |
| VES (mm/1° h)                             | NO            | 57             | 40 - 95                    | 0,159    |
|   | SI            | 54             | 32 - 66                    |          |

|                            |    |        |                |       |
|----------------------------|----|--------|----------------|-------|
| Proteína C reactiva (mg/L) | NO | 118,55 | 67,93 - 222,93 | 0,666 |
|                            | SI | 99,3   | 63,80 - 198,60 |       |

Al realizar un análisis de curva ROC para los valores de laboratorio al momento del inicio de la bacteriemia en relación con mortalidad se obtuvo para el RDW SD un área bajo la curva (AUC) de 0.700 (IC95% 0.603- 0.796), como puede observarse en el gráfico 6. Para el RDW CV el AUC fue de 0.684 (IC95% 0.590- 0.777)

**Gráfico 6. Análisis de curva ROC para RDW CV y RDW SD.**



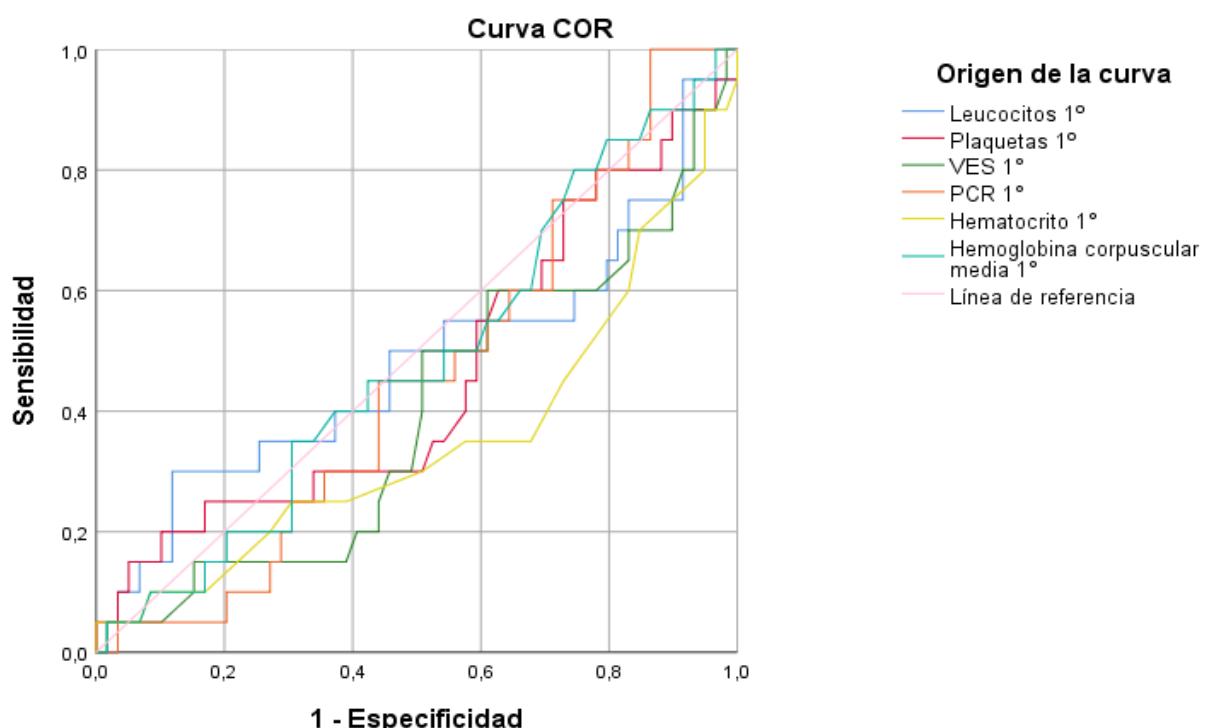
| VALOR  | AUC   | IC 95 |       | p                |
|--------|-------|-------|-------|------------------|
| RDW CV | 0,684 | 0,590 | 0,777 | <b>0,001</b>     |
| RDW SD | 0,700 | 0,603 | 0,796 | <b>&lt;0,001</b> |

AUC: Área bajo la curva

Por tener mayor capacidad discriminativa en este estudio, se continúa el análisis con RDW SD.

Para un punto de corte de 48fl: La sensibilidad para predecir muerte es del 70,5%, la especificidad es del 61,6%. El valor Predictivo Positivo (VPP): 44,9 % y el valor Predictivo Negativo (VPN): 82,4 %. El OR de muerte para pacientes con RDW SD mayor o igual a 48 fl es de 3,83 (IC 95%: 1,78-8,22). Los otros marcadores inflamatorios evaluados al inicio de la bacteriemia carecen de poder discriminativo para predecir mortalidad (gráfico 7).

**Gráfico 7. Análisis de curva ROC para otros marcadores inflamatorios.**



| VALOR       | AUC   | IC 95 |       | p     |
|-------------|-------|-------|-------|-------|
| Leucocitos  | 0,479 | 0,314 | 0,643 | 0,778 |
| Plaquetas   | 0,458 | 0,304 | 0,613 | 0,581 |
| VES         | 0,396 | 0,250 | 0,542 | 0,542 |
| PCR         | 0,453 | 0,316 | 0,590 | 0,535 |
| Hematocrito | 0,355 | 0,203 | 0,506 | 0,053 |
| HCM         | 0,484 | 0,339 | 0,630 | 0,835 |

AUC: Área bajo la curva

### **Análisis multivariado:**

Tras realizar una regresión logística binaria de las variables significativas en relación con la mortalidad, podemos observar que mantienen significancia estadística el qSofa y el RDW SD, tal como se evidencia en la tabla 7.

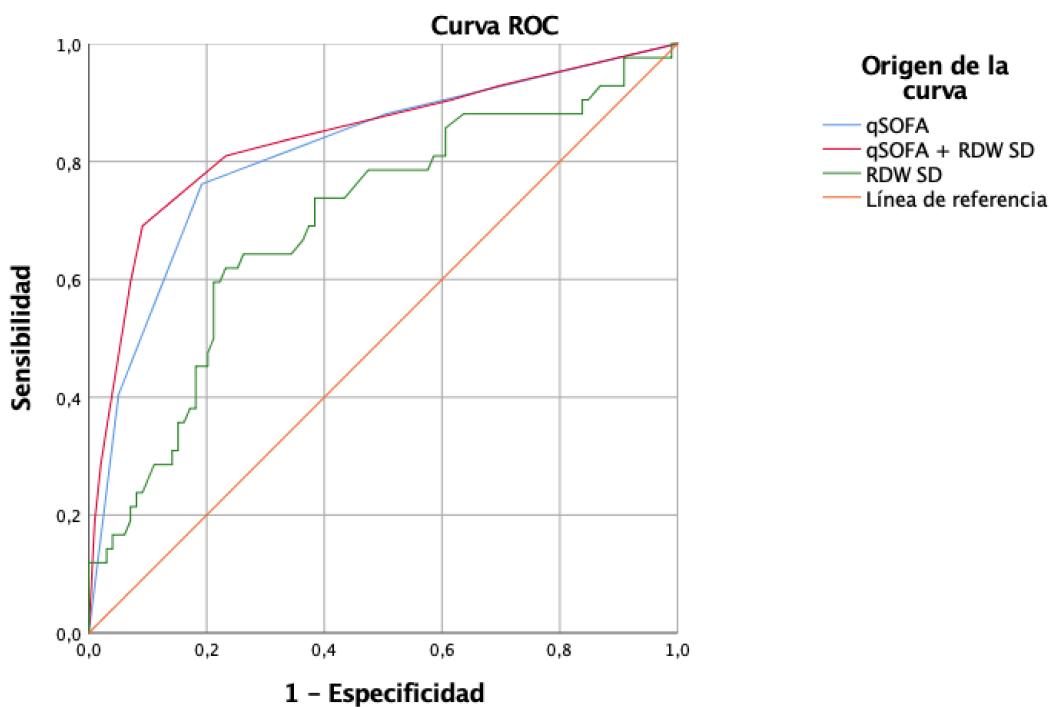
**Tabla 7. Significancia estadística de parámetros en relación a mortalidad. Análisis multivariado.**

| Variable                 | p            |
|--------------------------|--------------|
| Sexo masculino           | 0,072        |
| Origen intrahospitalario | 0,225        |
| Score de Charlson        | 0,065        |
| qSofa                    | <0,001       |
| RDW SD                   | <b>0,006</b> |

La significancia estadística se mantiene al ajustar por los valores de hemoglobina.

Al analizar la curva ROC de las variables que mantienen significancia luego de realizar un análisis multivariado se obtiene para el RDW SD un AUC de 0,70 (IC 95% 0,60 - 0,80) y para el qSofa un AUC de 0,82 (IC95% 0,73 - 0,90). Se escogió como punto de corte de RDW SD 48 fl, y se combinó con el qSOFA, agregando 1 punto al score en aquellos pacientes con RDW SD mayor o igual a 48 fl. Al combinar el RDW con el qSOFA se mejora la capacidad discriminativa, como se puede observar en el gráfico 8.

**Gráfico 8. Curva ROC de parámetros combinados.**



| VALOR     | AUC   | IC 95 |       | p      |
|-----------|-------|-------|-------|--------|
| qSOFA     | 0,815 | 0,733 | 0,898 | <0,001 |
| qSOFA+RDW | 0,840 | 0,760 | 0,921 | <0,001 |
| RDW SD    | 0,697 | 0,600 | 0,795 | <0,001 |

AUC: Área bajo la curva

Al considerar el score combinado qSOFA/RDW con valores mayores o iguales a 3 para predecir mortalidad, obtenemos lo siguiente: sensibilidad del 69,8 %, especificidad del 90,9 %, Valor Predictivo Positivo (VPP) del 76,9 % y un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 87,4 %. El riesgo relativo de muerte para valores mayores o iguales a 3 del score combinado es: 23,1 (IC 95%: 8,97-59,37).

Observamos que el agregado del parámetro RDW SD al qSOFA mejora la especificidad y el valor predictivo positivo respecto a los valores de qSOFA, e incrementa el OR de muerte.

## Discusión:

En nuestro estudio retrospectivo de 144 pacientes con bacteriemia hospitalizados en un tercer nivel de atención de la ciudad de Rosario, observamos que predominaron las bacteriemias de origen intrahospitalario. En su mayoría fueron causadas por bacilos gram negativos (62,5%), independientemente de su origen. El foco infeccioso originario que se presentó en mayor frecuencia fue asociado a catéteres, aunque otros focos como respiratorio, genitourinario y bacteriemias primarias representaron un porcentaje importante. En forma similar a nuestros resultados, en la revisión de Sabatier (4) “bacteriemia en el paciente crítico” el origen nosocomial representó un 60% de las bacteriemias. Los focos principales también fueron asociadas a catéteres, respiratorio y primarias. Sin embargo, a diferencia de nuestro trabajo, fueron causadas en primer lugar por estafilococo coagulasa negativo y estafilococo Aureus, en probable relación a la diferencia de población estudiada, ya que esta revisión se basó en pacientes críticos con creciente uso de dispositivos intravasculares. Existen aún pocos datos sobre las características de bacteriemias en pacientes que cursan internación en sala general.

Con respecto a los antecedentes personales de los pacientes analizados, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes. La mayoría (57,2%) tenía un score de Charlson menor o igual a dos. El mayor grupo (38%) tenía un qSofa de cero al momento del diagnóstico de la bacteriemia.

Las características analíticas de los pacientes fueron las siguientes: anemia normocítica normocrómica, leucocitosis y aumento de los valores de VES Y PCR, con valores de plaquetas dentro de los rangos de normalidad.

La frecuencia del shock séptico fue de 43,8%. La mortalidad fue del 31,3% con una mediana de 5 días desde la bacteriemia. El 80% de los pacientes que fallecieron presentó shock séptico durante su evolución. La mortalidad de nuestra población es comparable a la de otros estudios de pacientes con bacteriemia publicados. En su estudio sobre bacteriemias

por *Klebsiella pneumoniae*, Liu y colaboradores (34) encontraron una mortalidad a los 30 días del 24,7%. Recientemente en un amplio estudio donde se analizó la utilidad de los valores de RDW como predictores de bacteriemia, se halló una mortalidad del 30,3% en pacientes con hemocultivos positivos (35). En forma similar, la mortalidad de los pacientes con bacteriemia que ingresaron al departamento de emergencia evaluada por Chen y colaboradores fue del 26,9% (8).

Encontramos que los siguientes factores se asociaron a mortalidad hospitalaria: el género masculino (mortalidad de 38,6% en hombres vs 21,3% en mujeres;  $p = 0,027$ ) y aquellos con bacteriemia intrahospitalaria (38,8% vs 12,2%;  $p = 0,002$ ). También mostraron mayor mortalidad aquellos pacientes con scores de comorbilidad de Charlson más alto y mayores valores de qSOFA al momento del diagnóstico de la bacteriemia con una relación estadísticamente significativa con la mortalidad ( $p = 0,004$  y  $p < 0,00$  respectivamente).

En cuanto a los parámetros analíticos estudiados, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los valores de RDW SD y RDW CV y la mortalidad ( $p < 0,001$  para ambos).

En el análisis multivariado, el qSOFA y el RDW SD mantuvieron significancia estadística en relación con la mortalidad ( $p < 0,001$  y  $p = 0,006$ , respectivamente), por lo que se comportan como predictores independientes de mortalidad. Además, encontramos que la combinación de RDW SD (punto de corte 48 fL) con el qSOFA mejora su capacidad discriminativa como predictor de mortalidad, en particular mejora la especificidad y el valor predictivo positivo respecto a los valores de qSOFA.

Nuestros resultados apoyan la creciente evidencia producida en los últimos años que demuestra una fuerte asociación entre valores altos de RDW SD y RDW CV con el aumento en la mortalidad en distintos escenarios, así como su utilidad pronóstica aislada o asociado a otros parámetros.

En cuanto a los estudios de pacientes con bacteriemia, Ku y colaboradores (16) observaron en 161 pacientes hospitalizados con bacteriemias a bacilos gran negativos que los niveles de

RDW CV al inicio de la bacteriemia, junto con el índice de Charlson y el SOFA, se comportaron como factores de riesgo independientes de mortalidad a los 28 días, con un AUC para RDW CV al inicio de la bacteriemia para predecir mortalidad de 0,764 ( $p = 0,001$ ), siendo estos datos muy similares a los hallados en nuestro estudio.

Otros estudios analizan indicadores pronósticos en pacientes oncohematológicos con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* (34). En el análisis multivariado, RDW CV  $> 14\%$  se comportó como un factor de riesgo independiente para la mortalidad con un Hazard Risk (HR) = 6,292, apoyando también nuestros hallazgos. Además encontraron como factores de riesgo para mortalidad la neutropenia no resuelta (HR = 16,900) y la diarrea (HR = 3,647). El tratamiento empírico adecuado fue protector.

En cuanto a los estudios en pacientes con sospecha de sepsis, Chen y colaboradores evidenciaron, en un amplio estudio que incluyó 6973 pacientes evaluados en departamento de emergencias, una asociación significativa entre niveles de RDW CV y mortalidad intrahospitalaria. La mortalidad aumentó progresivamente según los cuartilos de RDW CV: de 1–2% para valores  $<13$ ; 2–4% entre 13–14; 6–8% entre 14–15,5; y 14–18% para  $\geq 15,4$ . Al comparar curvas ROC, el RDW CV mostró mejor capacidad predictiva de mortalidad que scores tradicionales como SIRS, MEDS y CURB-65. Los valores de RDW también superaron a marcadores inflamatorios como lactato, procalcitonina y PCR en su capacidad pronóstica. La combinación de RDW CV con el CURB-65 ofreció el mayor valor pronóstico, con la mejor AUC (8) demostrando así su utilidad para potenciar la capacidad discriminativa de scores ampliamente difundidos en la práctica.

En forma similar, Deniz y colaboradores (36) evaluaron predictores del pronóstico y la mortalidad en pacientes ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico o sospecha de sepsis. La puntuación APACHE II tuvo el mayor valor pronóstico en la predicción de la mortalidad, seguida por los valores de RDW CV, relación neutrófilo-linfocito (NLR), y relación entre proteína C reactiva y albúmina (CAR) en orden descendente. Por su alto valor predictivo, los autores sugieren incorporarlo o utilizarlo junto con la puntuación APACHE II. Kim y colaboradores (15) evaluaron el valor predictivo del RDW CV en un estudio retrospectivo que incluyó 458 pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) con sepsis grave y/o

shock séptico que acudieron al departamento de emergencias. Encontraron también una asociación entre los valores iniciales de RDW CV con la mortalidad a 30 días.

En la misma línea, Ghimire y colaboradores analizaron 148 pacientes con sospecha de sepsis en base a los valores de qSOFA en sala de emergencias (37). Observaron que el RDW mostró una eficacia moderada para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis (AUC de 0,734; IC 95%: 0,649–0,818; valor p = 0,000), comparable a la del APACHE II (AUC de 0,728; IC 95%: 0,637–0,819; valor p = 0,000) o del SOFA (AUC de 0,680; IC 95%: 0,591–0,770; valor p = 0,001). Sugieren, al igual que Denis y colaboradores (36), que el RDW podría integrarse con puntuaciones como APACHE II o SOFA para una mejor predicción pronóstica en pacientes sépticos (37).

Fan y colaboradores estudiaron los valores de RDW SD en 232 pacientes con sepsis atendidos en un departamento de emergencias. Evidenciaron que el RDW SD y la tasa de aumento del RDW SD fueron factores de riesgo independientes para la mortalidad a 28 días y la morbilidad por coagulación intravascular diseminada asociada a la sepsis, respectivamente (10).

En cuanto a pacientes con infecciones definidas, Song y colaboradores (29) incluyeron un total de 199 pacientes con sepsis por infecciones por E. Coli incluidos en el MIMIC-III (Medical Information Mart for Intensive Care III) - una base de datos de información clínica desidentificada y de libre acceso utilizada principalmente para investigación e innovación en cuidados intensivos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: un grupo de sobrevivientes (n = 167) y un grupo de no sobrevivientes (n = 32). El RDW CV y el Hto fueron identificados como factores relacionados con la mortalidad hospitalaria. El AUC fue de 0,633 y 0,579, respectivamente. Cuando se combinaron el RDW CV y el Hto para predecir la mortalidad hospitalaria, el AUC fue de 0,772, significativamente superior a las puntuaciones SOFA y APACHE II.

Estos resultados contrastan con el estudio realizado por Fontana y colaboradores (38), quienes estudiaron 122 pacientes sépticos con y sin shock que se habían sometido a una evaluación microcirculatoria sublingual mediante videomicroscopía de campo oscuro lateral.

Los autores no encontraron ninguna relación entre el RDW CV y los parámetros de la microcirculación en pacientes con sepsis. A diferencia de nuestro estudio y los estudios mencionados anteriormente, el RDW CV no se asoció con la gravedad de la enfermedad, la presencia de shock ni la supervivencia.

A pesar de dichas discrepancias, dos metaanálisis recientes apoyan la utilidad de los valores de RDW para predecir mortalidad en pacientes con sepsis. Zhang y colaboradores (30) incluyeron a 17.961 pacientes con sepsis de 11 estudios, y encontraron que el RDW CV fue un predictor notablemente útil de mortalidad en estos pacientes. A pesar de que la heterogeneidad entre los estudios resultó importante, se concluyó que persiste la solidez de los hallazgos.

Posteriormente el metaanálisis de Wu y colaboradores (39) investigó el valor diagnóstico del RDW CV para la predicción de la mortalidad en pacientes adultos con sepsis. Incluyó 24 estudios, con un total de 40763 casos. Al igual que en el metaanálisis previo, a pesar de la heterogeneidad considerable entre los estudios, encuentran un AUC global de 0,81, con alta sensibilidad (81%) y especificidad moderada (65%). Concluyen que el RDW CV es un biomarcador disponible y valioso para la predicción de la mortalidad en pacientes adultos con sepsis.

Finalmente, un amplio estudio reciente (40) que analizó los datos de pacientes en cuidados críticos con sepsis usando una plataforma de datos de pacientes críticos (TriNetX), incluyó un total de 256387 pacientes, y encontró que un RDW CV elevado se asoció con una mayor tasa de mortalidad a los 30 días (HR: 1,887; IC 95%: 1,847–1,928). Las asociaciones se mantuvieron consistentes al usar distintos puntos de corte para el RDW CV. La fuerza de asociación utilizando puntos de corte de 12%, 14%, 16%, 18% y 20% fue de 2,098; 2,204; 1,887; 1,809 y 1,932, respectivamente. Esta asociación fue consistente en distintos niveles de gravedad y tipos de pacientes (con shock, bacteriemia, diálisis, etc.). En el subgrupo de pacientes con sepsis y bacteriemia, el HR para muerte a los 30 días para un punto de corte de RDW CV de 16% fue de 2.380 (IC 95%: 2.245, 2.523), comparable a nuestros resultados donde se obtuvo un OR de muerte para pacientes con RDW SD mayor o igual a 48 fl de 3,83 (IC 95%: 1,78-8,22).

A pesar de estos importantes hallazgos, una de las limitaciones de la utilidad del RDW como predictor de mortalidad es, como se mencionó, la heterogeneidad entre los diferentes estudios, y las variaciones en los puntos de corte utilizados. En nuestro estudio, encontramos que los pacientes que fallecieron presentaban una mediana de RDW CV 15,4% (RIC 14,3-18,1) versus 14,3% (RIC 13,10-15,93) en los sobrevivientes ( $p <0,001$ ). En forma similar, la mediana de RDW SD en los pacientes que fallecieron fue de 52 fl (RIC 46,6-56,5) versus 46,3 fl (RIC 42,4-50) en los sobrevivientes ( $p <0,001$ ). En cuanto a la búsqueda de un punto de corte, encontramos mayor capacidad discriminativa en los valores de RDW SD, con un AUC de 0,700 versus 0,684 para RDW CV. Por ese motivo, utilizamos el RDW SD para establecer un punto de corte. El valor de 48 fl tiene una sensibilidad de 70,5% y una especificidad de 61,6%, con un VPP de 44,9 % y un VPN de 82,4 %.

Los puntos de corte para RDW CV varían en la literatura desde valores menores a 14% hasta 16% (29, 30, 34, 37, 39,40). Cabe destacar que varios estudios muestran mayor mortalidad al incrementarse los puntos de corte de los valores de RDW (8, 15, 40). En el trabajo de Ghimire y colaboradores, el valor de corte más efectivo fue de 14,75%, con alta sensibilidad (83%) y especificidad moderada (54%) (37).

Resulta interesante que, al igual que en nuestro trabajo, otros autores (41, 42), demostraron que el agregado de este marcador al score de qSOFA mejora su capacidad discriminativa, transformándolo en un parámetro de suma utilidad para estratificar riesgo en pacientes con bacteriemia. Otros autores lo han utilizado en asociación a diferentes scores como el CURB 65, MEDS, SIRS (8) o el APACHE II (42, 43).

Los mecanismos por los cuales un RDW elevado se asocia con mal pronóstico en pacientes con sepsis aún no se comprenden completamente, se especula que el RDW está asociado a diferentes estados inflamatorios, isquémicos, o asociados a estrés oxidativo. Se han propuesto varias hipótesis. La inflamación sistémica propia de la sepsis podría alterar la eritropoyesis, liberando reticulocitos inmaduros y generando anisocitosis. También se ha vinculado el RDW con altos niveles de reactantes de fase aguda como PCR, IL-6 y TNF. Además, el estrés oxidativo y la disfunción renal pueden reducir la vida de los glóbulos rojos

y afectar su morfología. En conjunto, un RDW elevado parece reflejar procesos patológicos múltiples y simultáneos en la sepsis (15, 29, 30).

Si bien se plantea la hipótesis de una relación causal entre los valores de RDW y el mal pronóstico en diversas situaciones clínicas, otros autores lo consideran un parámetro subrogado de enfermedad. En un amplio estudio, Zurauskaite y colaboradores evaluaron la relación entre el RDW CV y la evolución clínica en una cohorte prospectiva de pacientes en una unidad de emergencias. Observaron que, si bien valores elevados de RDW CV se asociaban con mayor mortalidad, al ajustar por comorbilidades y marcadores nutricionales e inflamatorios, esta asociación se diluyó y perdió significancia estadística. Los autores concluyeron que el RDW CV actuaría como un marcador subrogado, reflejando múltiples procesos patológicos como inflamación crónica, malnutrición y enfermedades hematológicas, y que podría considerarse un indicador general de enfermedad crónica y comorbilidad, pero no un predictor independiente de mortalidad (13).

En todos los casos, sería la vía final común de diferentes mecanismos patológicos, lo que podría explicar que se comporte como un marcador sensible, aunque poco específico de enfermedad, fácilmente disponible. Lippi y colaboradores sugieren su uso rutinario en el monitoreo continuo de la anisocitosis para evaluar la efectividad del tratamiento médico, y la evolución clínica de los pacientes (44).

### Limitaciones:

El carácter retrospectivo del estudio constituye su principal limitación, si bien los datos recabados son obtenibles sin dificultad en las historias clínicas analizadas. El número relativamente pequeño de casos incluidos también constituye una limitación.

Se analizó mortalidad por todas las causas, sin diferenciar la mortalidad atribuible a la bacteriemia, por el carácter retrospectivo del estudio. Sin embargo, consideramos que la

bacteriemia fue sin duda el principal factor que contribuyó a las muertes ocurridas durante la internación en la mayoría de los casos, apoyado por el hecho de que el shock séptico fue documentado en el 80% de los fallecidos.

En cuanto a las determinaciones analíticas, no disponemos de valores de lactato y procalcitonina en la mayoría de los casos, por lo que no fueron analizados. La comparación de esos parámetros con los valores de RDW podría ser interesante.

### Conclusión:

El RDW SD y el qSOFA son predictores independientes y significativos de mortalidad en pacientes con bacteriemia. Ambos marcadores mantuvieron su significancia estadística en el análisis multivariado, lo que refuerza su valor pronóstico más allá de otras variables. El análisis de curva ROC mostró que, la combinación del qSOFA con el RDW SD (utilizando un punto de corte de RDW SD de 48 fL) aumenta la capacidad discriminativa, con mayor AUC, para predecir muerte. En particular, el agregado del parámetro RDW SD al qSOFA mejora la especificidad y el valor predictivo positivo respecto a los valores de qSOFA aislados como herramienta para predecir mortalidad.

Otros factores como el sexo masculino, el origen intrahospitalario de la bacteriemia y un mayor Score de Charlson se asociaron individualmente con una mayor mortalidad, si bien su significancia se atenuó en el análisis multivariado al ajustarse por otras variables.

El RDW se posiciona como un biomarcador accesible y económico en el contexto pacientes hospitalizados con bacteriemia, dada su disponibilidad en el hemograma rutinario, lo que lo convierte en una herramienta útil para la estratificación del riesgo en pacientes con bacteriemia. Consideramos que se debería implementar su uso rutinario en la estratificación de riesgo de estos pacientes.

---

## Referencias bibliográficas:

1. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):501-9.
2. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):357-62.
3. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med.* 2003;31(3):670-5.
4. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. [Bacterial bloodstream infections in critical patients]. *Med Intensiva.* 2009;33(7):336-45.
5. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):762-74.
6. Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut.* 2018;67(10):1892-9.
7. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-82.
8. Chen CK, Lin SC, Wu CC, Chen LM, Tzeng IS, Chen KF. STARD-compliant article: The utility of red cell distribution width to predict mortality for septic patients visiting the emergency department. *Medicine.* 2016;95(24):e3692.
9. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *The Journal of emergency medicine.* 1991;9 Suppl 1:71-4.
10. Fan YW, Liu D, Chen JM, Li WJ, Gao CJ. Fluctuation in red cell distribution width predicts disseminated intravascular coagulation morbidity and mortality in sepsis: a retrospective single-center study. *Minerva Anestesiologica.* 2021;87(1):52-64.
11. Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers.* 2017;2017:7089493.
12. 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. *Critical care (London, England).* 2012;16(3):R89.
13. Zurauskaite G, Meier M, Voegeli A, Koch D, Haubitz S, Kutz A, et al. Biological pathways underlying the association of red cell distribution width and adverse clinical outcome: Results of a prospective cohort study. *PloS one.* 2018;13(1):e0191280.
14. Dankl D, Rezar R, Mamandipoor B, Zhou Z, Wernly S, Wernly B, et al. Red Cell Distribution Width Is Independently Associated with Mortality in Sepsis. *Med Princ Pract.* 2022;31(2):187-94.
15. Kim S, Lee K, Kim I, Jung S, Kim MJ. Red cell distribution width and early mortality in elderly patients with severe sepsis and septic shock. *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(3):155-61.
16. Ku NS, Kim HW, Oh HJ, Kim YC, Kim MH, Song JE, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Shock.* 2012;38(2):123-7.
17. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *Journal of thoracic disease.* 2015;7(10):E402-11.
18. Huang YL, Hu ZD. Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with poorer outcomes in intensive care unit admitted patients with acute myocardial infarction. *Annals of translational medicine.* 2016;4(10):190.

19. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin BD, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PloS one*. 2014;9(8):e104861.
20. Turcato G, Serafini V, Dilda A, Bovo C, Caruso B, Ricci G, et al. Red blood cell distribution width independently predicts medium-term mortality and major adverse cardiac events after an acute coronary syndrome. *Annals of translational medicine*. 2016;4(13):254.
21. Hu L, Li M, Ding Y, Pu L, Liu J, Xie J, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(9):16027-35.
22. Huang DP, Ma RM, Xiang YQ. Utility of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Factor in Young Breast Cancer Patients. *Medicine*. 2016;95(17):e3430.
23. Montagnana M, Danese E. Red cell distribution width and cancer. *Annals of translational medicine*. 2016;4(20):399.
24. Gorelik O, Izhakian S, Barchel D, Almoznino-Sarafian D, Tzur I, Swarka M, et al. Changes in Red Cell Distribution Width During Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia: Clinical Characteristics and Prognostic Significance. *Lung*. 2016;194(6):985-95.
25. Hu ZD. Red blood cell distribution width: a promising index for estimating activity of autoimmune disease. *J Lab Precis Med*. 2016;1(5).
26. Colombo G, Lagrutta M, Pendino JC. . "Análisis retrospectivo sobre la relación entre el aumento de la amplitud de distribución del diámetro de los eritrocitos (red cell distribution width-RDW) y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis con enfermedad infecciosa internados en sala general" Trabajo final de carrera de post grado Clínica Médica. 2019.
27. Ibarzabal JI Lagrutta M, Pendino JC., Parodi R. . "Relación entre el aumento de la Amplitud de Distribución del Diámetro Eritrocitario (Red Cell Distribution Width o RDW) y la morbimortalidad postquirúrgica.". Trabajo final de la carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica 2018.
28. Ibarzabal JI, Realini M, Lagrutta M, et al. . Relación entre el aumento de la amplitud de distribución del diámetro eritrocitario (Red Cell Distribution With o RDW) y los eventos cardiológicos postquirúrgicos. XI simposio de Hipertensión Arterial del Litoral Rosario, 288 y 29 de septiembre 2018. 2018.
29. Song K, Guo C, Zeng Z, Li C, Ding N. Factors associated with in-hospital mortality in adult sepsis with *Escherichia coli* infection. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):197.
30. Zhang L, Yu CH, Guo KP, Huang CZ, Mo LY. Prognostic role of red blood cell distribution width in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol*. 2020;21(1):40.
31. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(11):1431-9.
32. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
33. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
34. Liu J, Wang H, Huang Z, Tao X, Li J, Hu Y, et al. Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in onco-hematological patients. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(5):357-64.
35. Qi Z, Dong L, Lin J, Duan M. Development and validation a nomogram prediction model for early diagnosis of bloodstream infections in the intensive care unit. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1348896.
36. Deniz M, Ozgun P, Ozdemir E. Relationships between RDW, NLR, CAR, and APACHE II scores in the context of predicting the prognosis and mortality in ICU patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(12):4258-67.
37. Ghimire R, Shakya YM, Shrestha TM, Neupane RP. The utility of red cell distribution width to predict mortality of septic patients in a tertiary hospital of Nepal. *BMC Emerg Med*. 2020;20(1):43.

38. Fontana V, Spadaro S, Bond O, Cavicchi FZ, Annoni F, Donadello K, et al. No relationship between red blood cell distribution width and microcirculatory alterations in septic patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;66(2):131-41.
39. Wu H, Liao B, Cao T, Ji T, Huang J, Ma K. Diagnostic value of RDW for the prediction of mortality in adult sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:997853.
40. Wu YC, Chen HH, Chao WC. Association between red blood cell distribution width and 30-day mortality in critically ill septic patients: a propensity score-matched study. *J Intensive Care.* 2024;12(1):34.
41. Kim SY, Woo SH, Lee WJ, Kim DH, Seol SH, Lee JY, Jeong S, Park S, Cha K, Youn CS. The qSOFA score combined with the initial red cell distribution width as a useful predictor of 30 day mortality among older adults with infection in an emergency department. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Jun;33(6):1619-1625.
42. Moreno-Torres V, Royuela A, Múñez-Rubio E, Gutierrez-Rojas Á, Mills-Sánchez P, Ortega A, Tejado-Bravo S, García-Sanz J, Muñoz-Serrano A, Calderón-Parra J, Fernández-Cruz A, Ramos-Martínez A. Red blood cell distribution width as prognostic factor in sepsis: A new use for a classical parameter. *J Crit Care.* 2022 Oct;71:154069.
43. Sadaka F, O'Brien J, Prakash S. Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *J Intensive Care Med.* 2013 Sep-Oct;28(5):307-13.
44. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Learning more and spending less with neglected laboratory parameters: the paradigmatic case of red blood cell distribution width. *Acta Biomed.* 2016;87(3):323-8.
-

## **ANEXO 1.**

### **Score de Charlson: DEFINICIONES.**

**IAM:** debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas cardiacas y/o en el electrocardiograma. Se excluyen cambios electrocardiográficos aislados.

**ICC:** debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron a digital, diuréticos o vasodilatadores.

**EAP:** incluye claudicación intermitente, aquellos intervenidos de bypass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta torácica o abdominal de más de 6 cm de diámetro

**Enfermedad cerebrovascular:** pacientes con ataque cerebrovascular (ACV) con mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio (4).

**Demencia:** pacientes con evidencia de deterioro cognitivo crónico.

**Enfermedad respiratoria crónica:** debe existir evidencia en la exploración física y complementaria de cualquier enfermedad respiratoria, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

**Enfermedad del tejido conectivo:** incluye lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoidea.

**UGD:** incluye aquellos pacientes que han recibido tratamiento para úlcera y aquellos con sangrado ulceroso.

**Hepatopatía crónica leve:** sin evidencia de hipertensión portal. Incluye pacientes con hepatitis crónica.

**DM sin complicaciones:** incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías. No se incluyen los tratados solamente con medidas higiénico-dietéticas.

**Hemiplejía:** evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un ataque cerebrovascular u otra condición.

**IRC moderada/severa:** pacientes en diálisis o con creatininemia > 3 mg/dl de forma repetida.

**DM con lesión de órganos diana:** evidencia de retinopatía, neuropatía, nefropatía o antecedentes de cetoacidosis diabética o descompensación hiperosmolar.

**TM sin MTS:** incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas.

**Leucemia:** incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.

**Linfoma:** incluye todos los linfomas, enfermedad de Waldenström y mieloma.

**Hepatopatía crónica moderada/severa:** con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).

**TM con MTS:** Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.

**SIDA:** no incluye portadores asintomáticos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).