

7-12-2018

**“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”**

Alumna: Gisela M. Colombo  
Tutores: Mariana Lagrutta, Juan Carlos Pendino

# Índice

	<u>Páginas</u>
• Abreviaturas	2
• Introducción	3-5
• Objetivos	6
• Materiales y métodos	6-11
• Resultados	12-27
• Análisis inferencial	28-36
• Discusión	37-39
• Conclusiones	40-41
• Referencias bibliográficas	42-44
• Anexos	45-50

# Abreviaturas

A. Baumannii: acinetobacter baumannii  
ACV: accidente cerebrovascular  
ADE: amplitud de distribución de los eritrocitos  
AUC: área bajo la curva  
BLEE: bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido  
DBT: diabetes  
DC: diálisis crónica  
E. coli BLEE: Escherichia coli productora de betalactamasa de espectro extendido.  
E. coli S Cefta Amika PTZ Mero: Escherichia coli sensible a ceftazidima, amikacina, piperacilina tazobactam y meropenem  
E. coli S Nitro Cefalo Cefuro Ampi Cipro: Escherichia coli sensible a nitrofurantoína, cefaloxina, cefuroxima, ampicilina y ciprofloxacina.  
E. faecalis S ampi: Enterococo faecalis sensible a ampicilina.  
Enterococo Vanco R: Enterococo vancomicina resistente  
FAV: fístula arteriovenosa  
GB: glóbulos blancos  
Grupo KES BLEE:productoras de betalactamasa de espectro extendido  
Grupo KES S AMS Nitro Cefalo: sensible a ampicilina sulbactam, nitrofurantoína y cefalotina  
Grupo KES: grupo comprendido por Klebsiella spp., Enterobacter spp. y Serratia spp.  
Hb: hemoglobina  
HTA: hipertensión arterial  
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva  
IL: interleuquina  
IRC: insuficiencia renal crónica  
LES: lupus eritematoso sistémico  
OR: Odds Ratio  
P. aeruginosa S colistín: Pseudomona aeruginosa sólo sensible a colistín  
P. aeruginosa S Mero PTZ Cipro Cefta: Pseudomona aeruginosa sensible a meropenem, piperacilina tazobactam, ciprofloxacina y ceftazidima  
P/AER: pacientes por año de exposición al riesgo  
PCR: proteína C reactiva  
qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment  
RDW: red blood distribution width  
ROC: Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor  
S. epidermidis: Streptococcus epidermidis  
S. maltophilia S Cipro: Stenotrophomona maltophilia sensible a ciprofloxacina  
SAMR: Staphylococcus aureus meticilino resistente  
SAMS: Staphylococcus aureus meticilino sensible  
SCN MR: Staphylococcus coagulasa negativo meticilino resistente  
SCN MS: Staphylococcus coagulasa negativo meticilino sensible  
TNF: factor de necrosis tumoral  
VES: velocidad de eritrosedimentación  
VHB: virus de hepatitis B  
VHC: virus de hepatitis C  
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana  
VPN: valor predictivo negativo  
VPP: valor predictivo positivo

## Introducción

La diálisis crónica (DC) ha incrementado su prevalencia tanto a nivel mundial como a nivel local. El número absoluto de pacientes en Argentina se ha elevado entre los años 2004 y 2016 (21.034 vs 28.960, respectivamente). No obstante, debido al crecimiento poblacional, se debe tener en cuenta la tasa de pacientes en DC por millón de habitantes. En tal sentido, se puede establecer que dicha tasa comenzó a descender en los últimos años (1,17% entre 2013 y 2016), lo cual podría obedecer a una caída de la incidencia acompañada de un aumento de los egresos. Considerando a estos últimos, la tasa de trasplante ha disminuido, pero ha aumentado significativamente la de muerte (18.49 muertos por 100 P/AER -pacientes por año de exposición al riesgo- en 2016), a expensas de casos con nefropatía diabética en hemodiálisis<sup>1-3</sup>.

La mortalidad en individuos bajo terapia renal sustitutiva a través de DC, es atribuida en primer lugar a causas cardíacas o cardiovasculares, que junto a la etiología cerebrovascular, representan el 49.7% del total de las muertes en DC en Argentina (año 2016)<sup>1</sup>, lo cual es coincidente con las cifras a nivel mundial<sup>2-3</sup>.

La segunda causa de muerte y primera de morbilidad en esta población se debe a las infecciones, siendo las asociadas a catéter las más frecuentes (40-80%) y a las cuales se les puede adjudicar una mortalidad del 10-14%. El riesgo de muerte atribuible a sepsis es 100 veces más que en la población general<sup>4-5</sup>.

Un indicador de calidad internacional en hemodiálisis es la realización en 90% de los pacientes que tiene criterio para inicio de la misma, de la fístula arteriovenosa (FAV) nativa, así como también el 75 % o más de los enfermos prevalentes deberían efectuarla por este acceso<sup>5</sup>. En nuestro país, se ha evidenciado un aumento muy significativo del uso del catéter transitorio no tunelizado como primer acceso y, en contraposición, una disminución de la FAV nativa<sup>1,5-6</sup>.

Aunque la etiología de las infecciones varía en distintas series, los gérmenes más frecuentemente aislados son el *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos. A su vez, el primero es responsable de las complicaciones más severas como resultado de su predilección por las válvulas cardíacas y tejido óseo<sup>4-5</sup>.

Existen diversos parámetros analíticos que reflejan estados proinflamatorios. En los últimos años, surgió un novedoso marcador que es la amplitud de distribución de los eritrocitos (ADE) o red blood distribution width (RDW) expresa inflamación<sup>7-13</sup>. La misma es una medida de la heterogeneidad de los glóbulos rojos (anisocitosis), clásicamente utilizada para el estudio de las anemias. Puede expresarse como RDW-SD (Standard Deviation), en fentolitros y es el desvío estándar del ancho de distribución de los eritrocitos en el histograma. Se mide calculando el ancho del 20% del nivel máximo. O bien puede ser como RDW-CV (Coefficient of Variation) el cual es un porcentaje que surge de dividir el desvío estándar del volumen globular sobre el volumen corpuscular medio<sup>7-8</sup>.

No obstante, la verdadera importancia de este parámetro se debe a la asociación con la mayor morbimortalidad demostrada en ciertas condiciones clínicas donde prevalecen estados proinflamatorios<sup>9-12</sup> en los que el incremento de marcadores como interleuquina (IL) 6, IL-1 beta y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) suprimen la maduración de los eritrocitos generando un ingreso a la circulación periférica de reticulocitos más grandes, menos deformables así como también pueden disminuir vida media<sup>11</sup>. Por otro lado, se ha evidenciado una reducción en el clearance de estas células<sup>12</sup>. Ambas situaciones alteran la funcionalidad e implican un aumento del RDW.

La asociación entre elevación del RDW y mortalidad se ha descrito en pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, ACV (accidente cerebrovascular), embolismo pulmonar e hipertensión pulmonar<sup>13-20</sup>. A su vez, el valor del RDW basal y el aumento de éste pueden estar asociados a mortalidad en pacientes con sepsis severa o shock séptico<sup>9,13-14,21-22</sup>. Por otro lado, si bien se ha demostrado que el RDW se correlaciona estrechamente con la función renal, existe menos bibliografía acerca de su asociación con el incremento en la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), particularmente en aquellos que reciben diálisis<sup>23-29</sup>.

Los pacientes con IRC, fundamentalmente los que dializan, presentan valores de RDW más elevados con respecto a la población general debido a las múltiples comorbilidades asociadas (enfermedades cardiovasculares, anemia multifactorial, transfusiones de glóbulos rojos, administración de eritropoyetina, infecciones recurrentes, etc.)<sup>22-24,28-29</sup>. Se plantea como hipótesis que ante interurrencias infecciosas, partiendo de cifras más elevadas de

RDW en este tipo de población (IRC en hemodiálisis crónica) la magnitud de la variación del valor del RDW podría estar relacionada con la mortalidad.

Si bien, como se ha mencionado previamente, existen estudios en los que se ha focalizado en el dinamismo del valor del RDW como predictor de la mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico, hay escasos trabajos acerca del análisis de dicho evento en pacientes con IRC en hemodiálisis<sup>21-23,25,29</sup>.

## Objetivos primarios

Establecer si hay relación entre la variación del RDW (delta RDW) y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis trisemanal con diagnóstico de enfermedad infecciosa durante el ingreso a sala general.

Determinar si hay asociación entre el máximo valor alcanzado del RDW y la mortalidad en dicha población.

## Objetivos secundarios

Describir las características demográficas, clínicas, analíticas y evolutivas de los pacientes en hemodiálisis trisemanal con diagnóstico de enfermedad infecciosa durante el ingreso a sala general.

Analizar si hay relación entre el delta RDW y el máximo valor de RDW y la evolución de los pacientes.

Comparar el RDW con otros marcadores de inflamación para predecir mortalidad.

## Material y Métodos

Estudio retrospectivo descriptivo y observacional en el Hospital Provincial del Centenario (hospital escuela) de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe. El mismo es de tercer nivel y cuenta con 90 camas en sala de internación general de adultos (4 para aislamiento de pacientes oncohematológicos y 2 para trasplantados renales) y sala de hemodiálisis en la cual se dializaron durante el período del estudio entre 100 y 110 pacientes por día, distribuidos en tres turnos diarios de cuatro horas cada uno. Un grupo realiza la terapia de reemplazo renal los lunes, miércoles y viernes en alguno de los tres turnos, y otro lo hace martes, jueves y sábados.

Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows (IBM Statistics versión 25).

Para el análisis descriptivo las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones estándar.

La normalidad de las variables numéricas se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para asociar variables numéricas con categóricas, se empleó la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney. La asociación entre variables cuantitativas se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson y con el coeficiente de Spearman, según la distribución de la variable. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

Se realizó cálculo del riesgo utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con intervalo de confianza del 95%. Para determinación de la sensibilidad y especificidad se utilizó análisis mediante Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor).

Se calculó el Valor Predictivo Positivo (VPP) con la fórmula = verdaderos positivos / (verdaderos positivos + falsos positivos) y el Valor Predictivo Negativo (VPN) con la fórmula = verdaderos negativos / (verdaderos negativos + falsos negativos). Sus intervalos de confianza fueron establecidos con el calculador Bayesiano versión 2.1.

Se realizó regresión logística binaria multivariante para controlar variables de confusión o interacción.

## Población

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores a 14 años con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis sometidos a dicha terapia sustitutiva por un mínimo de 6 meses o más en el mencionado nosocomio, que requirieron hospitalización en sala general a cargo del servicio de Clínica Médica debido a infección documentada por cultivos positivos, en el período comprendido entre 1° diciembre de 2013 y 1° diciembre de 2016. El ingreso era desde la Guardia General, la Sala de Hemodiálisis o Consultorio Externo.



Los pacientes seleccionados dializaban 3 veces por semana en sesiones de 4 horas. Fueron excluidos quienes no cumplían con los requisitos antes mencionados, así como aquellos enfermos que realizaban su DC en otra institución o los que presentaron interurrencias en las últimas cuatro semanas (infecciones, hemorragias, eventos cardiovasculares, intervenciones quirúrgicas, quemaduras).

### Recolección de datos

Los pacientes fueron ingresados consecutivamente según la información inicial obtenida de la base de datos del Servicio de Hemodiálisis, con los datos filiatorios de los que requirieron internación. Luego se realizó la revisión completa de historias clínicas suministradas por el archivo central, con los registros bacteriológicos y analíticos correspondientes. Cabe destacar que las historias clínicas pertenecientes a pacientes que ingresaban por la Guardia General, comenzaron a formar parte del actual archivo central después del año 2014. Los datos analíticos previos a la hospitalización fueron consultados al sistema Web Lab, el cual presenta el registro de todos los resultados de laboratorios realizados a los pacientes. En algunos casos fue necesaria la consulta directa al Servicio de Microbiología cuando en la historia clínica no se evidenciaba un registro satisfactorio.

No fueron incluidos pacientes que no figuraban en el sistema de registro hospitalario por inadecuado registro de datos filiatorios o cuya historia clínica se encontraba extraviada o incompleta. Tampoco se consideraron aquellos casos en donde no se analizó el RDW o se hizo de forma incompleta.

Los datos se recabaron en una planilla (*anexo 1*) en la que consta: días de internación, causa de la insuficiencia renal y otros antecedentes personales (diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, infección por VHB, VHC o VIH, trasplante renal, cirrosis hepática y otros), tipo de acceso para DC, tipo y localización de catéter (en caso de tenerlo), antecedente de complicaciones en fístula arteriovenosa (en caso de tenerla), score de Charlson y score de Charlson-edad (*anexo 2*), qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) al ingreso (*anexo 3*) incluyendo frecuencia respiratoria, presión arterial y escala de Glasgow (*anexo 4*), datos analíticos de la internación

y RDW basal (con un rango entre 30 – 45 días previos al ingreso), cultivos realizados y hallazgos microbiológicos, antibioticoterapia empírica instaurada y requerimiento de cambio antibiótico (sea por aislamiento de germen resistente, mala evolución clínica por falta de respuesta o efecto adverso), ajuste antibiótico (racionalización) o cambio por cuestiones de farmacocinética. Además, se consignaron la remoción o no del foco infeccioso (retiro de catéteres o drenaje percutáneo o quirúrgico de colecciones), los días totales de antibiótico, la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, la necesidad de internación en Unidad de Terapia Intensiva y la mortalidad intrahospitalaria. No se recabó acerca de la administración de eritropoyetina, ya que todos los pacientes la reciben durante las sesiones de diálisis.

La totalidad de los datos obtenidos fueron dependientes del registro realizado en la historia clínica por los médicos tratantes. No se estableció redefinición de antecedentes o diagnósticos.

Se evaluaron 154 casos, de los cuales 91 ingresaron al estudio y de los 63 restantes, 14 (22,2% del total que no ingresó) no tuvo aislamiento bacteriológico positivo, 13 (20,6%) se trasplantó de forma exitosa, 11 (17,5%) tenía su historia clínica extraviada o incompleta, 9 (14,3 %) comenzó la hemodiálisis antes de los 6 meses, 8 (12,7%) no se midió el RDW o se midió de forma insuficiente y 8 (12,7%) el motivo de internación fue por causas distintas a enfermedad infecciosa.

### Datos analíticos

Fueron registrados los siguientes parámetros dentro de las primeras 24 horas del ingreso hospitalario: hemoglobina (Hb, 11-16 g/dL varón y mujer), recuento de glóbulos blancos (GB, 4000-9000/mm<sup>3</sup>), velocidad de eritrosedimentación en la primer hora (VES: 1-15 milímetros), proteína C reactiva (PCR: 0,6-5 mg/L), procalcitonina (0,005-0,1 ng/ml).

Los datos analíticos considerados para evaluar *enfermedad infecciosa* (ver luego), fueron *leucocitosis* (recuento leucocitario >12000/mm<sup>3</sup>) o *leucopenia* (recuento leucocitario <4000/mm<sup>3</sup>)<sup>26</sup>, *VES* > 15mm /h, *PCR* > 5 mg/L y *procalcitonina* > 0,1 ng/ml.

En cuanto al RDW, en nuestro centro se informa el RDW-SD (valores normales: varón de 39,9-46,3 fl y mujer de 36,5-50,2 fl) y el RDW-CV (valores normales: varón de 11,9-12,9 % y mujer de 11,6-14,7 %). Se tomó en cuenta el RDW-CV, que es el utilizado en los estudios clínicos existentes. El RDW-CV fue valorado a nivel basal dentro de los 30-45 días anteriores, ya que rutinariamente se les realiza un laboratorio mensual en la consulta nefrológica. A su vez se evaluó el RDW-CV del ingreso y el más alto de la internación. Por otro lado, se calculó el delta (es decir, la diferencia) entre RDW-CV del ingreso con respecto al basal y el del máximo valor alcanzado respecto al basal y al ingreso.

Los equipos usados por nuestro laboratorio central son Sysmex-XT-2000i<sup>TM</sup>, Cobas c501<sup>®</sup> (Roche), Cobas c311<sup>®</sup> (Roche) y Mini VIDAS<sup>®</sup> (Biomérieux). Los valores normales son los mismos para todos los casos.

### Datos bacteriológicos

Las muestras para cultivo fueron obtenidas según los protocolos habituales de la sala de internación de Clínica Médica. Los hemocultivos, a través de venopunción con técnica estéril por personal de enfermería o médico, cambiando de equipo y localización anatómica con cada extracción, un par con un inóculo de 10-20 ml conservados cada uno en 1 ó 2 frascos de medio de cultivo de detección colorimétrica, separados por 10-30 minutos cada punción y antes del inicio de la terapia antibiótica empírica. El procesamiento de la muestra es por método automatizado, a través del equipo BactAlert 3D (Biomérieux). Los retrohemocultivos fueron llevados a cabo bajo las mismas condiciones, por profesional médico, pero realizando la extracción a través de catéter.

En los casos de alta sospecha de sepsis a catéter y dificultad para el recambio de éste, se optó por la técnica del tiempo diferencial de positividad<sup>33</sup>, comparando el tiempo de los frascos de hemocultivos extraídos de sangre periférica con los extraídos a través de la luz del catéter, con una diferencia de al menos 120 minutos de positividad para el retrohemocultivo respecto el hemocultivo.

Se definió *bacteriemia* a la presencia de bacterias en la sangre debido a su hallazgo en hemocultivos y *fungemia* a la de hongos. La bacteriemia persistente fue definida como la presencia de hemocultivos positivos a pesar del tratamiento efectivo según rescate microbiológico<sup>32-33</sup>.

Los urocultivos se colectaron por el propio paciente con la instrucción correspondiente por parte de un profesional o por el propio enfermero en caso de requerir recambio de sonda o talla vesical. Los cultivos de catéteres y recolección de muestras biológicas (piel y partes blandas, esputo, líquido cefalorraquídeo, hueso, humor vítreo, colecciones intrabdominales u en otras localizaciones) fueron llevados a cabo por los distintos médicos especialistas según aplique en cada caso.

### Datos clínicos

Se consideró *enfermedad infecciosa* a la presencia de manifestaciones clínicas y/o analíticas patológicas con algún cultivo microbiológico positivo compatible con dicho cuadro. Estas manifestaciones fueron evaluadas a través del *qSOFA* (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) (*anexo 2*) del ingreso, valorando frecuencia respiratoria (mayor o igual a 22/rpm -respiraciones por minuto-), presión arterial sistólica (menor a 100 mmHg) y estado de conciencia, por medio de la escala de Coma de Glasgow (*anexo 3*). Un *qSOFA* mayor o igual a 2 sugiere una peor evolución y mayor riesgo de mortalidad<sup>31</sup>.

Además, se evaluó si había algún otro signo de respuesta inflamatoria sistémica como: *fiebre* (temperatura corporal >38°C), *hipotermia* (temperatura corporal <35°C), *taquicardia* (frecuencia cardíaca > 100 lpm -latidos por minuto-) y los datos analíticos ya mencionados en el apartado previo de *datos analíticos*<sup>32-34</sup>.

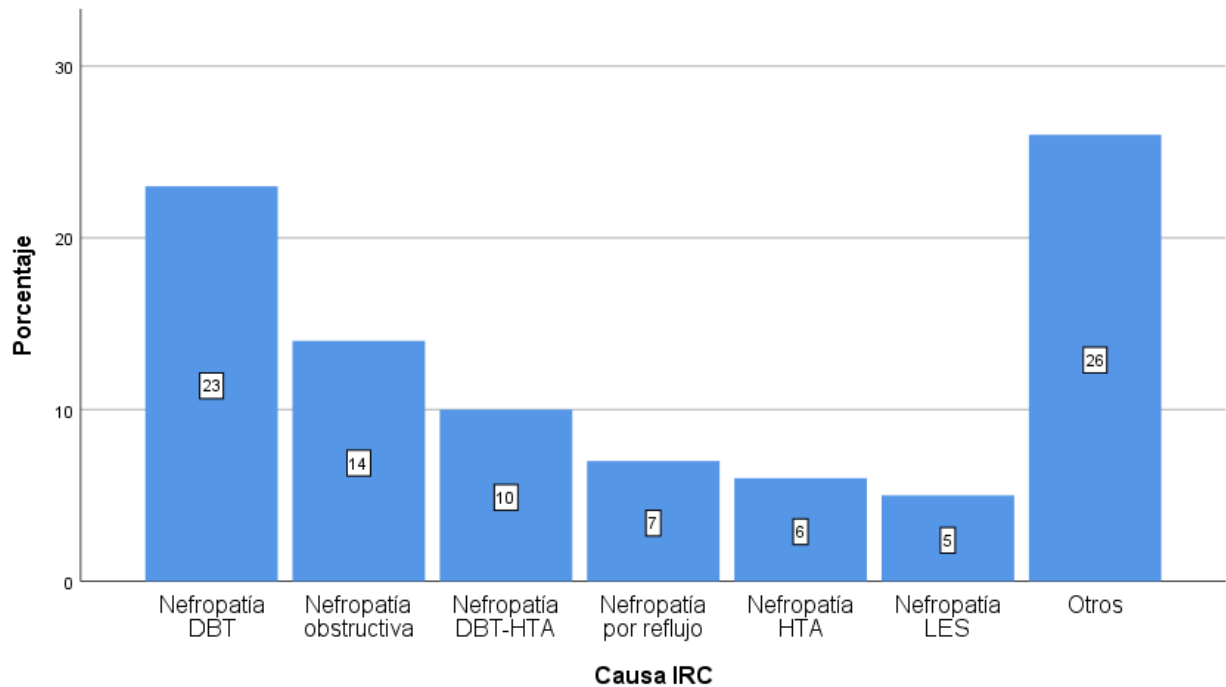
La valoración del diagnóstico de enfermedad infecciosa dependió del registro realizado por el médico tratante en la historia clínica.

# Resultados

## Análisis descriptivo

### Población

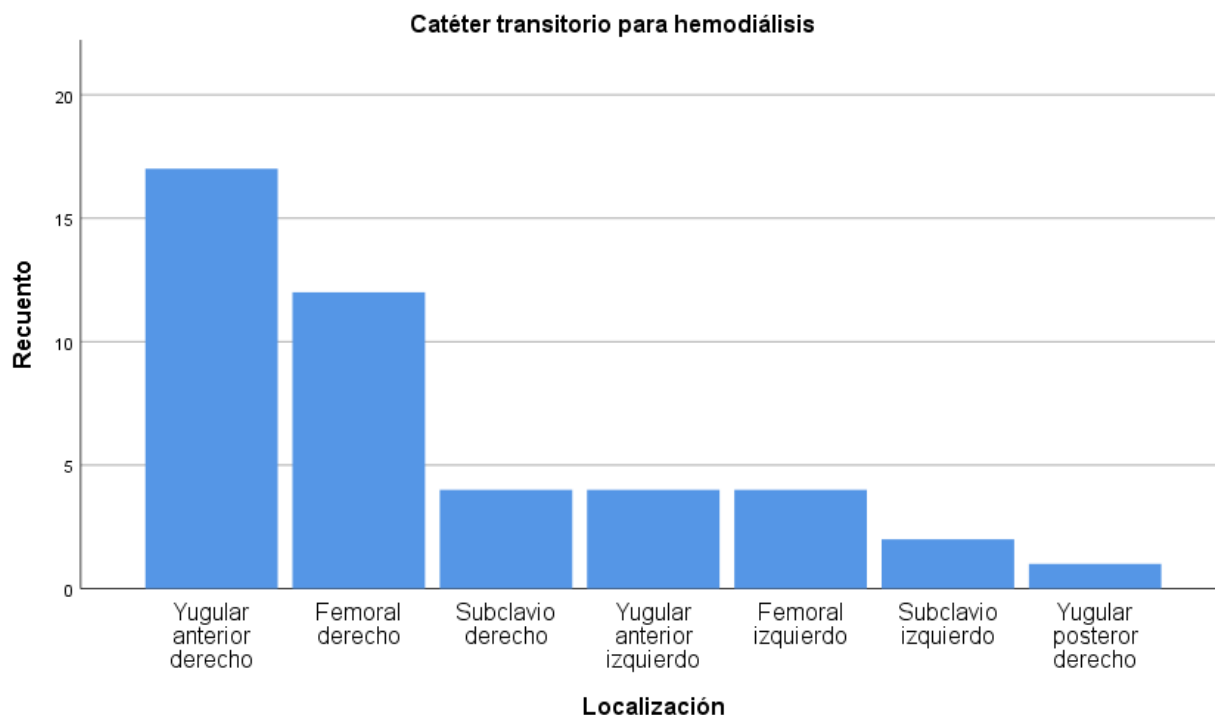
Se evaluaron 91 pacientes de los cuales 38,5% (35) fueron mujeres y 61,5% (56) hombres. La media de la edad fue 46,9 (desvío estándar 14,2) con un mínimo de 18 y un máximo de 80 años. En cuanto a las causas de la insuficiencia renal crónica (IRC), como se observa en el *gráfico 1*, la nefropatía diabética fue la más frecuente con un 25,3% (23), seguida por la nefropatía obstructiva con un 15,4% (14).



*Gráfico 1 – Causas de Insuficiencia Renal Crónica*

*IRC: insuficiencia renal crónica. DBT: diabetes. HTA: hipertensión arterial. LES: lupus eritematoso sistémico*

De la totalidad, el 84,4% (76) tenía realizada fístula arteriovenosa (FAV), la cual era funcionante sólo en 60,5% (46) pacientes. El 41,5% (45) presentaba catéter de diálisis transitorio siendo las localizaciones más frecuentes las altas (sumando la yugular anterior y posterior y la subclavia) (gráfico 2), con un 23,7% (28).



*Gráfico 2 – Localización del catéter transitorio para hemodiálisis distribuida en orden decreciente de frecuencia. De los 44 pacientes en los que se registró, la yugular anterior derecha fue la más frecuente (14,4%), seguida por la femoral derecha (10,2%). No obstante, realizando la sumatoria de las localizaciones altas versus las bajas, las primeras fueron las que predominaron.*

En cuanto a los antecedentes personales (tabla 1), los más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. A su vez, el 15,4% (14) fue trasplantado requiriendo reingresar a DC (diálisis crónica).

ANTECEDENTES PERSONALES	%
Hipertensión arterial	64 (70,3%)
Diabetes mellitus	34 (37,4%)
Trasplante renal	14 (15,4%)
VHC	10 (11%)
Cardiopatía isquémica	10 (11%)
ICC	9 (9%)
Cirrosis hepática	7 (7,7%)
VIH	6 (6,6%)
VHB	4 (4,4%)
Encefalopatía hipertensiva	4 (4,4%)
Epilepsia	4 (4,4%)
Mielomeningocele	3 (3,3%)
ACV	3 (3,3%)
Depresión mayor	2 (2,2%)
Otros	17 (18,7%)

*Tabla 1 – Antecedentes personales. VHC: virus de la hepatitis C. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. VHB: virus de la hepatitis B. ACV: accidente cerebrovascular.*

### Internación

La mayoría estuvo internada entre 7 y 21 días, con una mediana de 11. Hubo una minoría de pacientes que presentó más días de internación con un máximo de 111 así como una pequeña parte que estuvo sólo 3 días.

En cuanto al estado clínico al ingreso, en el 59,3% (54) se constató fiebre, en el 18,7% (7) hipotensión y sólo en el 2,2% (2) hipotermia. La mayoría, como se visualiza en el *gráfico* 3, mostró un qSOFA entre 1 (35,2%) y 2 (33%).

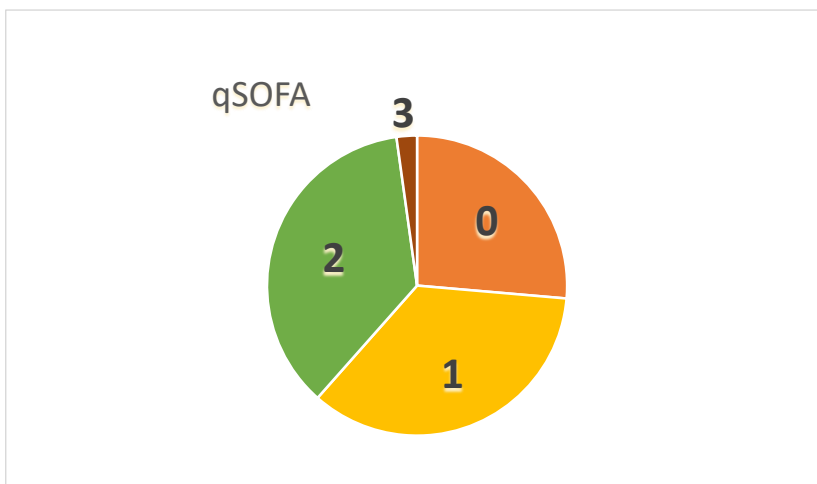


Gráfico 3 – qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment). Los pacientes con un qSOFA de 0 fueron el 26,4% (24), con 1 el 35,2% (32), con 2 el 36,3% (33) y con 3 el 2,2% (2).

Los diagnósticos finales se pueden observar en el gráfico 4. El más frecuente fue la sepsis a catéter (28,6 %), seguido por el shock séptico (18,7 %) y la infección del tracto urinario/urosepsis (15,4%).

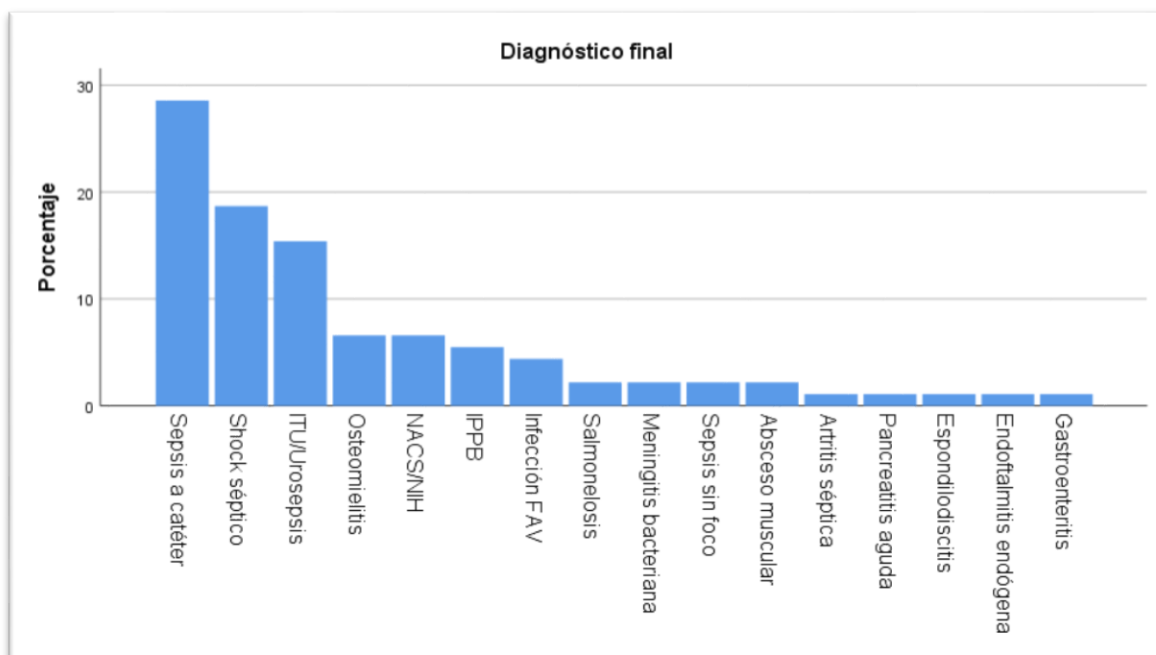


Gráfico 4 – Diagnóstico final. ITU: infección del tracto urinario. NACS/NIH: neumonía adquirida de la comunidad. Neumonía intrahospitalaria. IPPB: infección de piel y partes blandas. FAV: fístula arteriovenosa.



## Resultados microbiológicos

En la totalidad de los casos se tomaron hemocultivos, de los cuales fueron positivos 58,2%. A su vez, el 27,5% (25) presentó hemocultivos persistentemente positivos. De los gérmenes aislados (*tabla 2 y 3*), el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) fue el mayormente hallado, seguido por el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS).

<b>GERMEN AISLADO</b>	<b>n</b>	
<b>%</b>		
SAMR	22	24,2
SAMS	10	11,0
Grupo KES BLEE	4	4,4
SCN MR	4	4,4
Grupo KES S AMS Nitro Cefalo	2	2,2
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2,2
<i>Salmonella</i>	2	2,2
SCN MS	1	1,1
<i>P. aeruginosa</i> S colistín	1	1,1
<i>E. coli</i> BLEE	1	1,1
<i>E. coli</i> S Cefta Amika PTZ Mero	1	1,1
Enterococo Vanco R	1	1,1
<i>S. maltophilia</i> S Cipro	1	1,1
<i>S. epidermidis</i>	1	1,1
Ningún aislamiento	38	41,8

*Tabla 2 – Aislamientos microbiológicos en hemocultivos – SAMR: Staphylococcus aureus meticilino resistente. SAMS: Staphylococcus aureus meticilino sensible. Grupo KES: grupo comprendido por Klebsiella spp., Enterobacter spp. y Serratia spp. BLEE: bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. SCN MR: Staphylococcus coagulasa negativo meticilino resistente. Grupo KES S AMS Nitro Cefalo: sensible a ampicilina sulbactam, nitrofurantoína y cefalotina. SCN MS: Staphylococcus coagulasa negativo meticilino sensible. P. aeruginosa S colistín: Pseudomona aeruginosa sólo sensible a colistín. E. coli S Cefta Amika PTZ Mero: Escherichia coli sensible a ceftazidima, amikacina, piperacilina tazobactam y meropenem. Enterococo Vanco R: Enterococo vancomicina resistente. S. maltophilia S Cipro: Stenotrophomona maltophilia sensible a cirpofloxacina. S. epidermidis: Streptococcus epidermidis.*

GERMEN AISLADO %	n	
SAMS	4	11,4
SAMR	13	37,1
E. faecalis S ampi	2	5,7
Grupo KES BLEE	1	2,9
S maltophilia S Cipro	1	2,9
SCN MS	1	2,9
E. coli BLEE	1	2,9
Grupo KES S AMS Nitro Cefalo	1	2,9
Citrobacter freundii	1	2,9
S. epidermidis	1	2,9
Ningún aislamiento	9	25,7

Tabla 3 – Aislamientos microbiológicos en hemocultivos persistentemente positivos – SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. Grupo KES: grupo comprendido por *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *Serratia* spp. BLEE: bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. SCN MR: *Staphylococcus coagulasa* negativo meticilino resistente. Grupo KES S AMS Nitro Cefalo: sensible a ampicilina sulbactam, nitrofurantoina y cefalotina. SCN MS: *Staphylococcus coagulasa* negativo meticilino sensible. *P. aeruginosa* S colistín: *Pseudomona aeruginosa* sólo sensible a colistín. E. coli S Cefta Amika PTZ Mero: *Escherichia coli* sensible a ceftazidima, amikacina, piperacilina tazobactam y meropenem. Enterococo Vanco R: Enterococo vancomicina resistente. S. maltophilia S Cipro: *Stenotrophomona maltophilia* sensible a cirpofloxacina. S. epidermidis: *Streptococcus epidermidis*.

Los retrohemocultivos (*tabla 4*) se tomaron en un 38,5% (35) de los pacientes, con resultado positivo en 74,3%, lo cual representa un 28,6 (26) de todos los casos, viéndose como aislamientos más frecuentes el SAMR (37,1%) y SAMS (11,4%).

GERMEN AISLADO	n	
		%
SAMR	13	37,1
SAMS	4	11,4
E. faecalis S ampi	2	5,7
S maltophilia S Cipro	1	2,9
SCN MS	1	2,9
E. coli BLEE	1	2,9
Grupo KES S AMS Nitro Cefalo	1	2,9
Citrobacter freundii	1	2,9
S. epidermidis	1	2,9
Grupo KES BLEE	1	2,9
Ningún aislamiento	9	25,7

Tabla 4 –  
microbiológicos

Aislamientos  
en

retrohemocultivos – SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. Grupo KES: grupo comprendido por *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* y *Serratia spp.* BLEE: bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. E. faecalis S ampi: *Enterococo faecalis* sensible a ampicilina. S. maltophilia S Cipro: *Stenotrophomona maltophilia* sensible a cirpofloxacina. SCN MS: *Staphylococcus coagulasa negativo* meticilino sensible. E. coli BLEE: *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido. Grupo KES S AMS Nitro Cefalo: sensible a ampicilina sulbactam, nitrofurantoína y cefalotina. S. epidermidis: *Streptococcus epidermidis*.

Al 45,1% (41) se le tomó urocultivo con resultado positivo en 46,3% (19) (20,6% de la totalidad de pacientes estudiados), asilándose con mayor frecuencia gérmenes del grupo KES BLEE (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *Serratia* spp. productoras de betalactamasa de espectro extendido) en el 9,8% (tabla 5).

GERMEN AISLADO	n	%
Grupo KES BLEE	4	9,8
Grupo KES S AMS Nitro Cefalo	2	4,9
<i>E. faecalis</i> S ampi	2	4,9
<i>E. Coli</i> S Nitro Cefalo Cefuro Ampi Cipro	2	4,9
<i>E. coli</i> BLEE	2	4,9
<i>E. Coli</i> S Cefta Amika PTZ Mero	1	2,4
<i>P. aeruginosa</i> S colistín	2	4,9
<i>P. aeruginosa</i> S Mero PTZ Cirpo Cefta	1	2,4
<i>S. maltophilia</i> S Cipro	1	2,4
<i>A.baumannii</i>	1	2,4
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,4
Ningún aislamiento	22	53,1

Tabla 5 – Aislamientos microbiológicos en urocultivos – Grupo KES: grupo comprendido por *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *Serratia* spp. BLEE: bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. Grupo KES S AMS Nitro Cefalo: sensible a ampicilina sulbactam, nitrofurantoína y cefalotina. *E. faecalis* S ampi: *Enterococo faecalis* sensible a ampicilina. *E. coli* S Nitro Cefalo Cefuro Ampi Cipro: *Escherichia coli* sensible a nitrofurantoína, cefaloxina, cefuroxima, ampicilina y ciprofloxacina. *E. coli* BLEE: *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido. *E. coli* S Cefta Amika PTZ Mero: *Escherichia coli* sensible a ceftazidima, amikacina, piperacilina tazobactam y meropenem. *P. aeruginosa* S colistín: *Pseudomona aeruginosa* sensible a colistín. *P. aeruginosa* S Mero PTZ Cipro Cefta: *Pseudomona aeruginosa* sensible a meropenem, piperacilina tazobactam, ciprofloxacina y ceftazidima. *S. maltophilia* S Cipro: *Stenotrophomona maltophilia* sensible a cirpofloxacina. *A. Baumannii*: *acinetobacter baumannii*

En el 34,1% (31) se realizó cultivo de catéter de hemodiálisis, con un resultado positivo en 64,5%, correspondiente a un 22% (20) del total. Se aislaron con mayor frecuencia SAMR y SAMS (tabla 6).

GERMEN AISLADO	n	
%		
SAMR	8	25,8
SAMS	7	22,6
Grupo KES BLEE	2	6,5
P. aeruginosa S colistín	1	3,2
Enterococo Vanco R	1	3,2
Citrobacter freundii	1	3,2
Ningún aislamiento	11	35,5

Tabla 6 – Aislamientos microbiológicos en cultivo de catéter – SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. Grupo KES: grupo comprendido por *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *Serratia* spp. BLEE: bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. P. aeruginosa S colistín: *Pseudomona aeruginosa* sólo sensible a colistín. Enterococo Vanco R: *Enterococo vancomicina* resistente.

En cuanto a los cultivos de piel y partes blandas, se hicieron en el 12,1% (11) de pacientes, siendo positivos en el 90,9%, correspondiente al 11% (10) del total (tabla 7). Se halló mayormente SAMS, SAMR y en tercer lugar *Pseudomona aeruginosa*.

GERMEN AISLADO	n	
%		
SAMS	3	27,3
SAMR	3	27,3
P. aeruginosa S colistín	2	18,2
SCN MR	1	9,1
E. coli BLEE	1	9,1
Negativo (ningún aislamiento)	1	9,1

Tabla 7 – Aislamientos microbiológicos en cultivo de piel y partes blandas – SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino. P. aeruginosa S colistín: *Pseudomona aeruginosa* sólo sensible a colistín. SCN MR: *Staphylococcus coagulasa* negativo meticilino resistente. E. coli BLEE: *Escherichia coli* productora de betalactamasa de espectro extendido.

En el 26,4% (24) de casos se tomaron otros cultivos (*tabla 8*) que fueron positivos en 70,8% (17), lo cual es 18,7% de la totalidad de pacientes.

<b>OTROS CULTIVOS</b>		
Óseo	5	5,5
Colección vertebral	2	2,2
LCR	4	4,4
Humor vítreo	2	2,2
Colección intraabdominal	3	3,3
Espudo	3	3,3
BAL	1	1,1
Coprocultivo	2	2,2
Líquido articular	1	1,1
Colección de FAV	1	1,1

*Tabla 8 – Otros cultivos. LCR: líquido cefalorraquídeo. BAL: lavado broncoalveolar. FAV: fístula arteriovenosa.*

### Resultados de laboratorio

En la *tabla 9* se observan las características de los parámetros analíticos de los pacientes.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desvío estándar</b>
VES ingreso (mm/h)	66	82,6	38,6
PCR ingreso (mg/L)	58	146,5	122,8
Procalcitonina ingreso (ng/ml)	17	28,5 Mediana 5,9	40,9 Intervalo Intercuartil 2,1-42,1
Glóbulos blancos ingreso (/mm <sup>3</sup> )	91	11749,2	7590,6
RDW basal (%)	91	15,16	1,59
RDW ingreso (%)	91	15,79	2,03
RDW máximo valor (%)	91	16,5	2,4

*Tabla 9 – Resultados analíticos. El dosaje de procalcitonina fue evaluado a través de la mediana, debido a la n más baja y a la mayor amplitud en la diferencia de los distintos valores.*

Como se observa, la media del RDW basal de los pacientes fue de 15,16 (DS 1,59) encontrándose por encima del límite superior normal en el 58,2% de los hombres (53 individuos) y en 22% de mujeres (20 pacientes). Las medias de los RDW según género y porcentaje de pacientes con elevación por encima del límite superior normal se ven en la siguiente tabla (*tabla 10*).

	<b>Género</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>%</b>
<b>RDW basal</b>	Femenino	35	15,29	1,50	22
	Masculino	56	15,08	1,65	58,2
	Femenino	35	16,08	2,16	26,3

<b>RDW ingreso</b>	Masculino	56	15,61	1,96	60,4
--------------------	-----------	----	-------	------	------

Tabla 10 – Medias de RDW basal e ingreso y porcentaje de pacientes en quienes hubo aumento respecto al límite superior de la normalidad según el género.

### Intervenciones terapéuticas

La mayoría recibió antibioticoterapia empírica (*gráfico 5*). Como se evidencia en el *gráfico 6*, el esquema más utilizado (73,8%) fue el de vancomicina en asociación a otro antibiótico de amplio espectro (piperacilina-tazobactam, carbapenem, cefalosporina de 3° ó 4° generación, colistín o aminoglucósido). Dicho fármaco no se utilizó en primera instancia en un 21,4% y se indicó en forma aislada sólo en el 1,1%. Se aplicaron esquemas para cubrir gérmenes de la comunidad en un 8,3%.

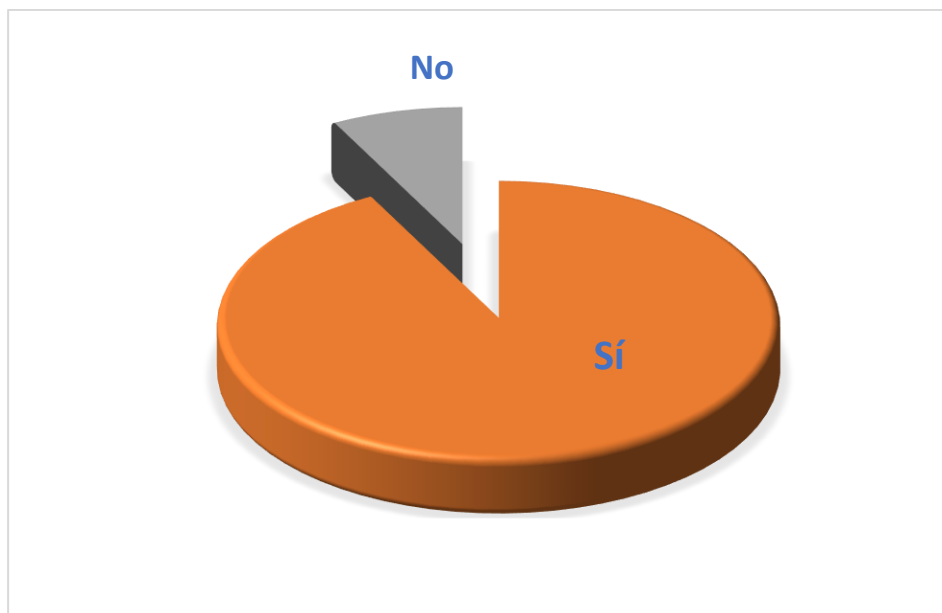
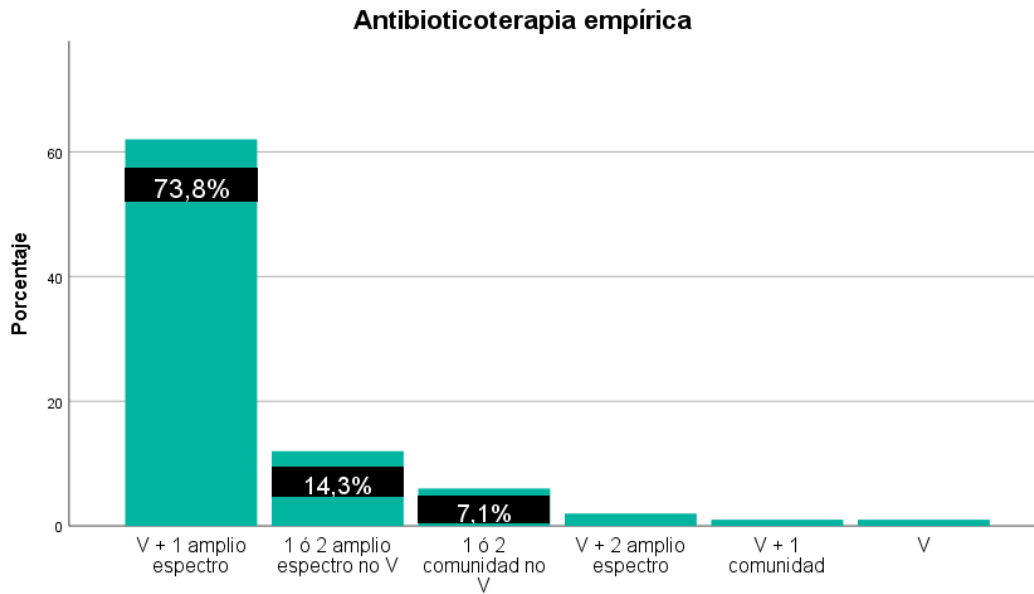


Gráfico 5 – Antibioticoterapia empírica. Sí: 92,3%. No: 7,7%





*Gráfico 6 – Esquemas antibióticos. V: vancomicina.*

En cuanto al cambio de antibiótico (*gráfico 7*), el mismo se llevó a cabo en el 69,2% (63) de casos. De éstos, hubo requerimiento de dicho cambio en 35% (22), correspondiente al 24,2% del total, debido a aislamiento de germen resistente y falta de respuesta clínica, tal como se muestra en el gráfico. En ningún caso de fue por presencia de efecto adverso. El resto de las modificaciones, fueron llevadas a cabo por racionalización (ajuste según el antibiograma) en un 63,5% (40) y por razones de farmacocinética para continuar el tratamiento vía oral sólo en el 1,6% (1).

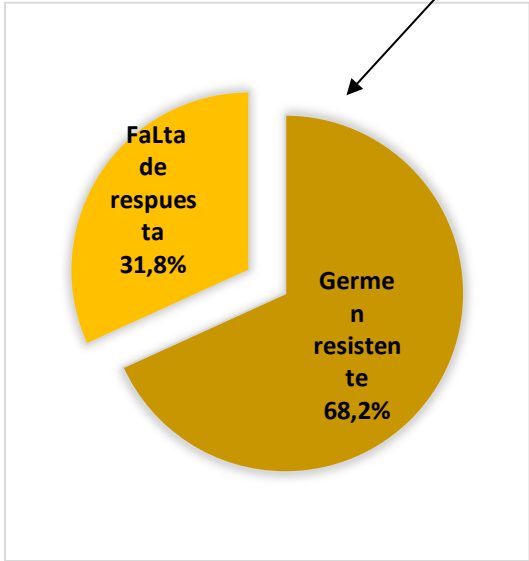
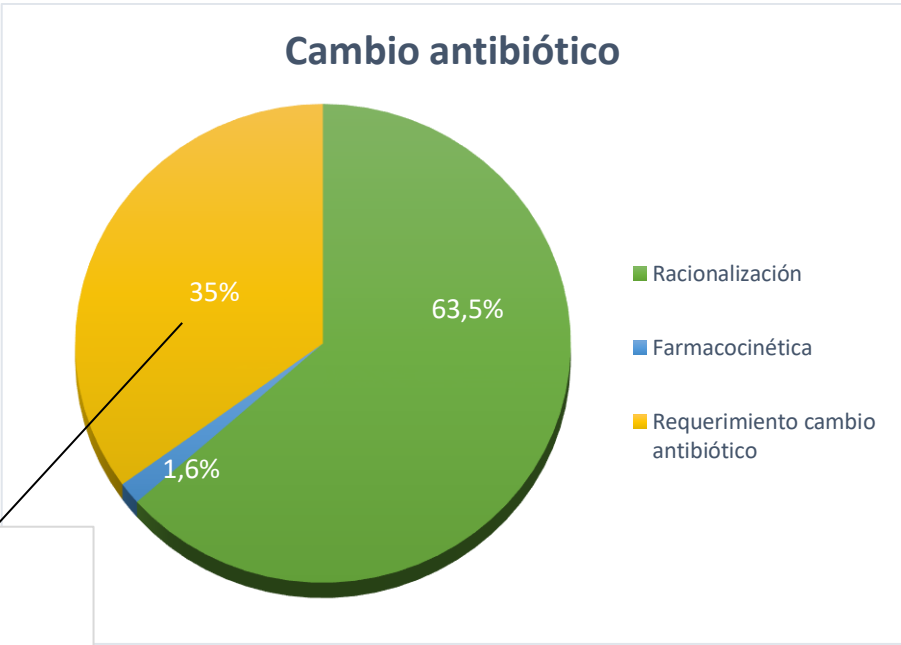
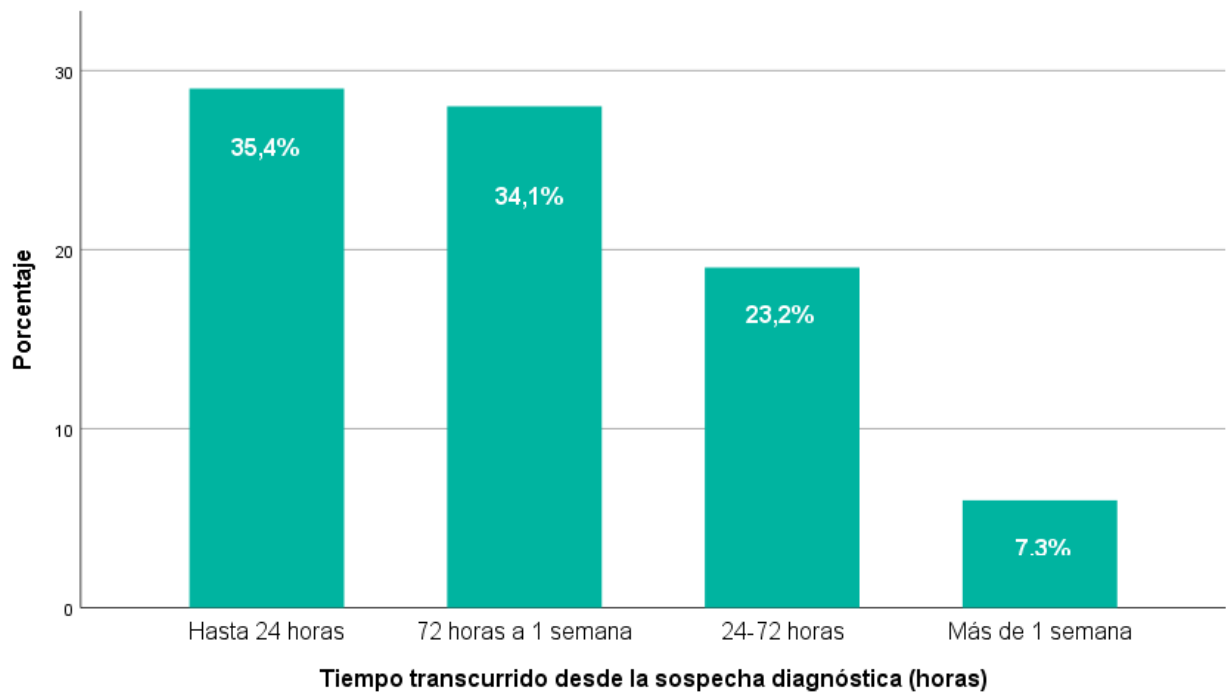


Gráfico 7 – Cambio de antibiótico. Abajo a la izquierda se evidencia las causas del requerimiento de cambio de antibiótico

La media de los días de antibióticos fue de 12,9 (DS 14,3) y la mediana de 9 (intervalo intercuartil 6-14), con un mínimo de 2 y un máximo de 111. La mayoría inició esta terapia en las primeras 24 horas desde el comienzo de la sintomatología (35,4%) y entre las 72 horas y la semana (34,1%), como se visualiza en el gráfico 8.



*Gráfico 8 – Tiempo entre la sospecha diagnóstica y el inicio de la antibioticoterapia*

En lo que respecta a la remoción del foco infeccioso, el 56% de los pacientes presentó catéter transitorio infectado responsable del cuadro clínico o alguna colección plausible de drenaje percutáneo o quirúrgico, realizándose la remoción en casi la totalidad de estos casos (96%). De los pacientes que tenían catéter de diálisis (45), el mismo fue removido en 82,2% (37) lo cual se corresponde con el 31,4% del total.

Sólo el 19,8% (18) recibió transfusión de glóbulos rojos durante la internación.

## Evolución

El 84,6% (77) fue dado de alta hospitalaria. De los pacientes a quienes no se le indicó la misma, el 2,2% (2) se fugó o firmó alta voluntaria y 13,2% (12) falleció. El 22% (20) requirió internación en Unidad de Terapia Intensiva. El 64,9% (59) no finalizó el tratamiento antibiótico durante la intención, debido a óbito, finalización en hemodiálisis o ambulatoria (gráfico 9). En 1, 1% (1) no se obtuvo tal dato.

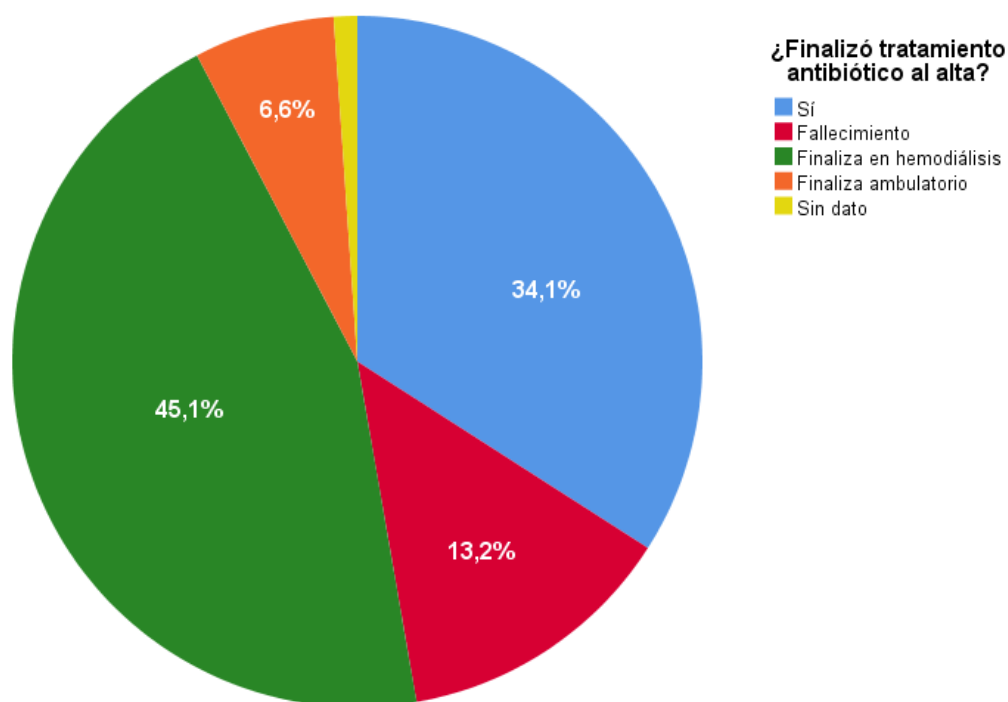


Gráfico 9 – Finalización o no de la antibioticoterapia

## Análisis inferencial

Se realizó el cálculo de los deltas RDW: ingreso-basal, máximo-basal y máximo-ingreso. La distribución de las muestras para los RDW y deltas RDW no fue normal, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo cual se utilizaron pruebas no paramétricas.

La asociación de variables categóricas mediante la prueba de la U de Mann Whitney y cuantitativas con el coeficiente de correlación de Spearman se muestra en la *tabla 11*.

Se relacionaron los RDW y los deltas RDW con las variables mortalidad, bacteriemia, hemocultivos positivos a cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos, qSOFA al ingreso >2, requerimiento de cambio de antibiótico, internación en Unidad de Terapia Intensiva, antibioticoterapia <24 horas y días de internación.

No se encontró relación estadísticamente significativa al asociar RDW ingreso, máximo o deltas con hemocultivos positivos a bacilos Gram negativos, qSOFA al ingreso >2, internación en Terapia Intensiva y antibioticoterapia < 24 horas.

La comparación entre las medias de RDW basal con respecto al ingreso de la internación por infección fue estadísticamente significativo ( $p=0,047$ ).

	<i>Óbito</i>	<i>Bacteriemia</i>	<i>Requerimiento cambio antibiótico</i>	<i>Días de internación</i>
<i>RDW ingreso</i>	p valor 0,47	p valor 0,33	p valor 0,51	Rho Spearman 0,06
				p valor 0,54
<i>RDW máximo</i>	p valor 0,008	p valor 0,77	p valor 0,02	Rho Spearman 0,33
				p valor 0,001
<i>Delta ingreso-basal</i>	p valor 0,69	p valor 0,04	p valor 0,27	Rho Spearman -0,14
				p valor 0,16
<i>Delta máximo-basal</i>	p valor 0,025	p valor 0,13	p valor 0,09	Rho Spearman 0,33
				p valor 0,001
<i>Delta máximo-ingreso</i>	p valor 0,004	p valor 0,76	p valor 0,18	Rho Spearman
				p valor 0,17

Tabla 11 - Asociación RDW y deltas RDW con mortalidad, bacteriemia, requerimiento de cambio antibiótico y días de internación. Rho Spearman: coeficiente de correlación de Spearman.

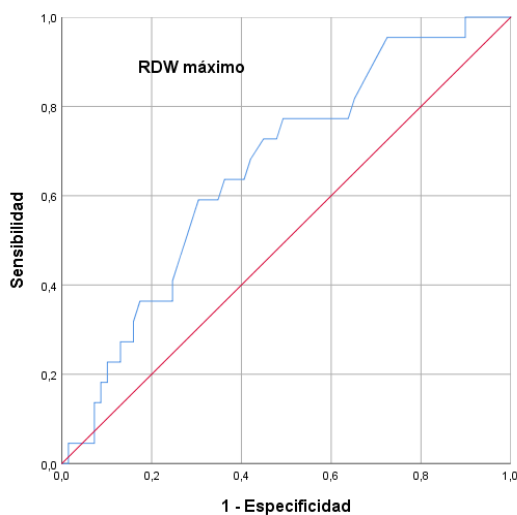
### **RDW y bacteriemia**

En relación con bacteriemia, el delta RDW ingreso-basal mostró un p valor significativo ( $p=0,04$ ), no así con el RDW absoluto del ingreso ( $p=0,33$ ). Con curvas ROC, dicho delta presentó para un valor de corte=0,05 una sensibilidad de 71% y una especificidad del 39%. A su vez, el delta RDW máximo-ingreso para una cifra=-0,35 evidenció una sensibilidad del 75% y una especificidad de 36% para predecir bacteriemia. En cuanto a los RDW ingreso y máximo, la sensibilidad fue de 73 y 67% y la especificidad de 34 y 36%, con valores de 14,5 y 15,2, respectivamente.

Por otro lado, al aplicar chi cuadrado según valores de mejor sensibilidad y especificidad de RDW y deltas, se halló asociación estadística entre delta máximo-basal y hemocultivos positivos a SAMR ( $p=0,012$ ).

### **RDW y requerimiento de cambio antibiótico**

En cuanto al requerimiento de cambio de antibiótico, fue significativo asociado al RDW máximo, tanto por U de Mann Whitney ( $p=0,02$ ) como al aplicar chi cuadrado ( $p=0,016$ ). Al realizar la curva ROC (*gráfico 11*) se encontró una sensibilidad del 77% y una especificidad del 51% para un valor de RDW máximo=15,6%, como predictor de requerimiento de cambio antibiótico. A su vez, el delta máximo basal, mostró una especificidad de 86% pero una especificidad del 40% para un corte de 0,45. No hubo relación estadística con otros valores del RDW o deltas.



*Gráfico 11 – Curva ROC RDW máximo respecto a requerimiento de cambio de antibiótico.*

### **RDW y días de internación**

Los días de internación presentaron valor estadístico muy significativo con RDW máximo, delta máximo-basal (ambas  $p=0,001$ ).

### **RDW y mortalidad**

Se evidenció importante significación estadística entre mortalidad y RDW máximo valor y alta ( $p=0,008$  y  $p=0,003$ , respectivamente) y delta RDW máximo-basal y máximo-ingreso ( $p=0,025$ ,  $p=0,004$ , respectivamente).

Se calculó mediante curva ROC (*gráfico 12 a, b y c*) el punto de corte para predecir mortalidad con el valor de RDW máximo alcanzado en la internación, siendo el mismo de 16,5%, con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 69%. El AUC (área bajo la curva) fue de 0,74. El valor predictivo positivo para muerte de presentar un RDW menor a 16,5% durante la internación es de 25,5% (IC 95% 10,2-43,8%), mientras que el valor predictivo negativo es de 94,7% (IC 95% 88-100%).

Para el delta RDW máximo-ingreso, el valor fue de 0,15 con una sensibilidad de 83% y especificidad de 68% y el AUC fue de 0,76.

En cuanto al delta RDW máximo-basal, el punto de corte fue de 1,75, con una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 68%. El AUC fue de 0,70.

En pacientes con RDW máximo durante la internación con cifras iguales o mayores 16,5, el riesgo estimado de fallecer según el OR (Odds Ratio) fue de 6,4 en pacientes (IC 95% 1,6-26,01).



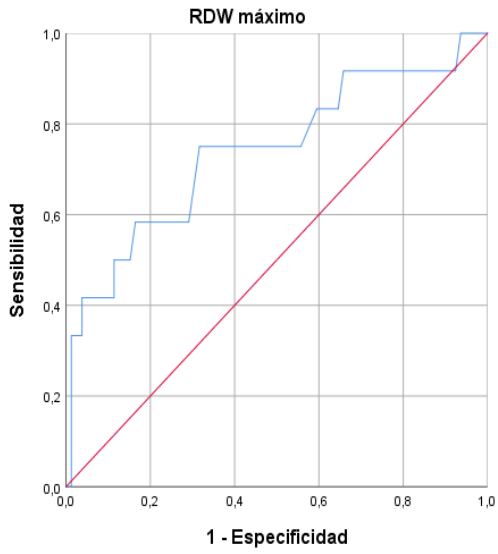


Gráfico 12 a – Curva ROC para valor RDW máximo para predecir mortalidad

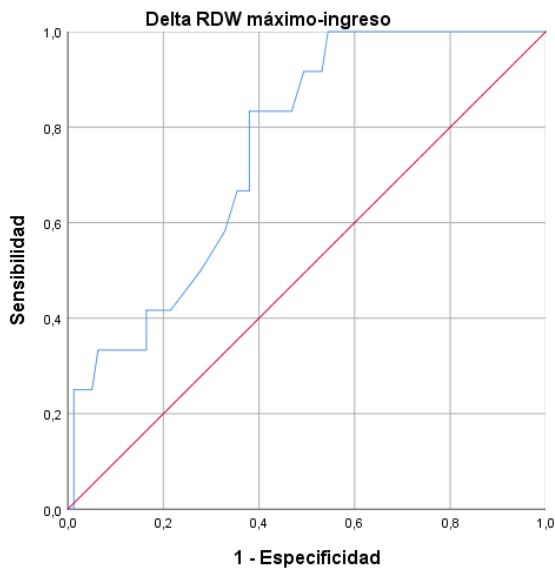


Gráfico 12 b – Curva ROC delta RDW máximo-ingreso para predecir mortalidad

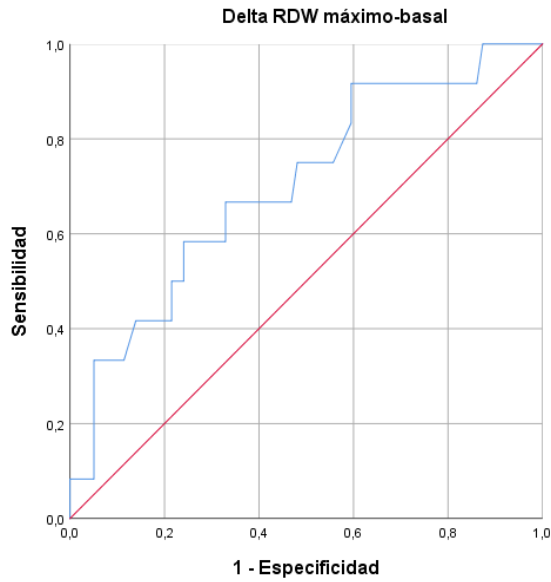


Gráfico 12 c – Curva ROC delta RDW máximo-basal para predecir mortalidad

Además, tomando los puntos de corte mencionados arriba para el RDW máximo y delta RDW máximo-basal, se crearon variables categóricas a partir de las cuales se realizaron pruebas de chi-cuadrado con mortalidad intrahospitalaria (tabla 12).

	<i>Chi cuadrado</i>
<i>RDW máximo: 16,5%</i>	<b>p valor 0,004</b>
<i>Delta RDW máximo-basal: 1,75</i>	<b>p valor 0,024</b>
<i>Delta RDW máximo-ingreso: 0,15</i>	<b>p valor 0,003</b>

Tabla 12 – Chi cuadrado, RDW/mortalidad con puntos de corte para RDW máximo, delta máximo-basal y delta máximo-ingreso.

## RDW vs otros marcadores de inflamatorios y mortalidad

Con respecto al momento del ingreso, si se comprara la curva ROC de RDW ingreso con otros parámetros analíticos marcadores de inflamación como leucocitosis, VES y PCR con relación a la posibilidad de predecir mortalidad, se evidencia sensibilidad similar y especificidad menor del primero (*gráfico 13*). Por otro lado, al observar la evolución de la internación, todos estos parámetros tienen menor sensibilidad que el valor absoluto del RDW máximo y los deltas máximo-basal y máximo ingreso, siendo la especificidad bastante similar, levemente superior para leucocitosis (*tabla 13*).

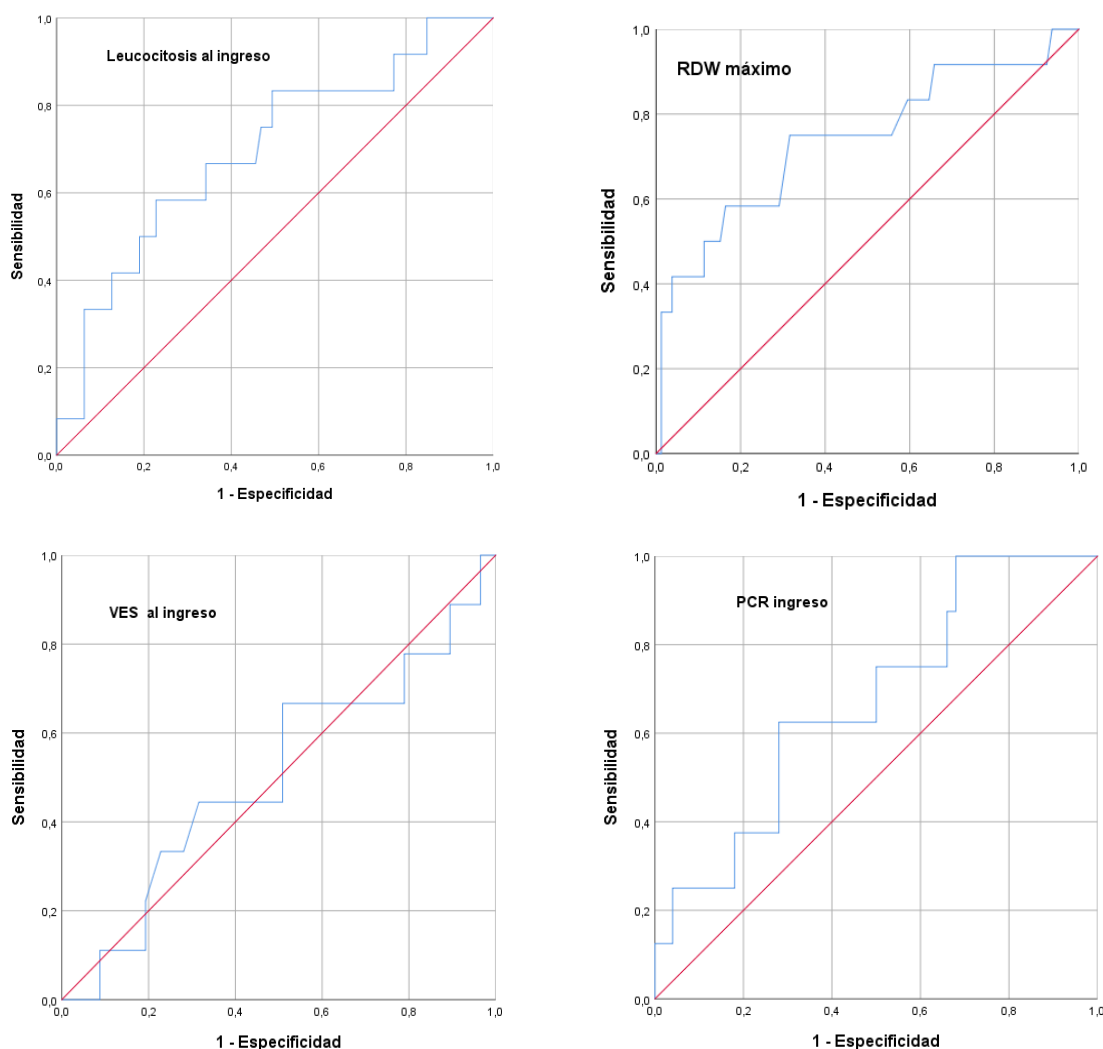


Gráfico 13 – Marcadores de inflamación al ingreso con relación a mortalidad. Puntos de corte, sensibilidad (S), especificidad (E). Leucocitosis: 11565  $\text{cél}/\text{mm}^3$  S 67% y E 66%. RDW máximo: 16,5, S 75% y E 68%. VES: 81,5  $\text{mm}/\text{h}$ , S 66% y E 50%. PCR: 200,9  $\text{mg}/\text{L}$ , S 62% y E 72%.

	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>
<i>Leucocitosis ingreso: 11.565 cél/mm<sup>3</sup></i>	67%	66%
<i>VES ingreso: 81,5 mm/h</i>	66%	50%
<i>PCR ingreso: 200,9 mg/L</i>	62%	72%
<i>RDW delta ingreso-basal: 0,30</i>	50%	47%
<i>RDW máximo-basal: 1,75</i>	67%	68%
<b><i>RDW máximo-ingreso: 0,15</i></b>	<b>83%</b>	<b>62%</b>
<b><i>RDW máximo: 16,6</i></b>	<b>75%</b>	<b>69%</b>

*Tabla 13 – Sensibilidad y especificidad de marcadores inflamatorios y RDW al ingreso y durante la evolución para predecir mortalidad. Puntos de corte: leucocitosis 11.565 cel/mm<sup>3</sup>, VES 81,5 mm/h, PCR 200,9 mg/L, delta RDW ingreso-basal 0,30, delta RDW máximo-basal 1,75, delta RDW máximo-ingreso 0,15, RDW máximo 16,5.*

### **Leucocitosis**

La asociación del recuento leucocitario a mortalidad fue estadísticamente significativa con un p valor=0,03 así como para requerimiento de cambio antibiótico con una p=0,009.

### **Análisis bivariado y regresión logística**

Se estudió la asociación con mortalidad en el análisis bivariado con las siguientes variables: leucocitosis, VES, PCR, procalcitonina, hemoglobina, ácido láctico, qSOFA, Charlson score y Charlson score con edad, RDW ingreso, RDW máximo valor, delta RDW ingreso-basal, género, diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica, VHC, VHB, VIH, trasplante renal, rechazo de trasplante renal, hipotermia al ingreso, hipotensión al ingreso, presencia de catéter de diálisis, remoción de catéter, hemocultivos positivos, hemocultivos positivos de forma persistente, requerimiento de cambio antibiótico, gérmenes resistentes y bacteriemia, siendo sólo significativo para leucocitosis, RDW máximo, requerimiento de cambio antibiótico (tabla 14).

<b>Análisis bivariado con mortalidad</b>	
RDW máximo	P=0,007
Requerimiento cambio antibiótico	P=0,035
Leucocitosis al ingreso	P=0,030

*Tabla 14 – Análisis bivariado con mortalidad de los resultados estadísticamente significativos*

Se realizó una regresión logística binaria incluyendo los parámetros que tuvieron resultados estadísticamente significativos en el análisis bivariado (recuento de leucocitos, requerimiento de cambio de antibióticos y valores de RDW máximo) constatándose que persiste la asociación estadística ( $p= 0,004$ ) para la predicción de mortalidad por el valor de RDW máximo, siendo la estimación de riesgo de 1,46 (IC95% 1,13-1,88).

## Discusión

Los resultados del presente estudio permiten inferir que: 1) el RDW está elevado de forma basal en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, a expensas del género masculino, en quienes en el 58,2% estaba aumentado; 2) el mismo se incrementa aún más ante un estado inflamatorio como la infección, tal como se evidenció al ingreso, en donde dicho evento estresante tuvo un impacto en el aumento del delta RDW ingreso-basal, 3) este incremento fue significativamente mayor en los pacientes con bacteriemia y 4) existe una asociación entre el máximo nivel de dicha elevación y la mortalidad.

Es sabido que el RDW es mucho más que el reflejo de la anisocitosis de los glóbulos rojos. El mismo es un predictor independiente de morbimortalidad y se encuentra elevado en múltiples trastornos en los que subyace un estado proinflamatorio y disfunción endotelial<sup>7-15</sup>, por lo que brinda información sobre la posible evolución que puede tener un paciente. Esto ha sido estudiado en entidades como las enfermedades cardiovasculares, tromboembolismo e hipertensión pulmonar, sepsis y shock séptico<sup>16-22</sup>, pero se encuentra menos claro en la insuficiencia renal.

En la literatura existen diversos trabajos en los que se demuestra la asociación entre el RDW elevado y la IRC, lo cual fue descrito por primera vez por Docci y colaboradores en un estudio preliminar (publicado en el año 1989)<sup>10</sup>. Por otro lado, fue demostrada la relación entre altos niveles de RDW, el desarrollo de falla renal aguda y mortalidad en pacientes en Unidad Coronaria<sup>24</sup>. En cuanto a los pacientes con IRC, el grupo de Hsieh (Taiwan), estudió pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio 3-5 (National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)<sup>30</sup> y demostró una asociación entre elevación del RDW basal y muerte de modo independiente a otras covariables, proponiendo considerarlo como factor de riesgo no tradicional para mortalidad<sup>28</sup>.

No obstante, existe escasa bibliografía acerca de elevación de RDW y mortalidad en individuos con insuficiencia renal crónica en estadio dialítico. Al respecto, se encuentran estudios para diálisis peritoneal<sup>29</sup> en los que se ha observado que el incremento del RDW puede ser un potencial predictor de la mortalidad cardiovascular en esta población. En

relación con pacientes en hemodiálisis, Sičaja y colaboradores (Croacia) observaron de forma prospectiva 100 casos durante un año evaluando todas las causas de mortalidad, concluyendo que el RDW podría ser un predictor independiente para las mismas en sujetos en diálisis crónica<sup>27</sup>.

A su vez, Chen X. y colaboradores (China) publicaron un trabajo prospectivo con 356 pacientes con IRC, en hemodiálisis (por un período mayor a 3 meses), con sesiones trisemanales de 4 horas aproximadamente, con un seguimiento de 2 años y el objetivo de estudiar la relación entre RDW y mortalidad<sup>25</sup>. El rango de RDW fue de 13-20.4% con un promedio de 15,14%. El 67,7% tuvo valores por encima de lo normal (14,4%). A través del análisis de multivariantes del RDW (OR 1.34, IC 95% -1.04–1.71, p=0.021), se evidenció que es un factor independiente predictor de todas las causas de mortalidad. Además, con la curva ROC se determinó un valor de corte de 15% con una sensibilidad de 73,2% y especificidad del 53,1% (el AUC fue 0.6487, IC 95% - 0.5714–0.7260) para mortalidad.

Por otra parte, se encuentra el ensayo de Tania y colaboradores (EEUU), en el que de modo retrospectivo se observaron por 4 años a 109.675 pacientes en hemodiálisis crónica mostrando que el aumento del RDW es un predictor de mortalidad<sup>23</sup>.

En nuestro trabajo, el RDW basal promedio fue de 15,16 (DS 1,59), el del ingreso de 15,79% (DS 2,03) y el máximo valor de 16,5% (DS 2,4). Al relacionar bacteriemia con RDW-ingreso no se obtuvo una p estadísticamente significativa. Por el contrario, al asociar delta RDW ingreso-basal con bacteriemia, si fue significativo (p=0,04). Se puede inferir así que si bien la media de RDW basal de la población es elevada, el cambio de tal valor (la magnitud del mismo) podría estar implicado en el stress nuevo del paciente (la infección) al momento inicial, y ese incremento es mayor al existir bacteriemia.

A su vez, al analizar la evolución, se observa que la asociación del RDW máximo y del delta máximo-ingreso respecto a mortalidad se evidenció una asociación estadísticamente significativa (p=0,008 y p=0,004). Por el contrario, se muestra que los valores de RDW basal y delta RDW ingreso-basal no se relacionan significativamente con la mortalidad, mostrando la importancia del cambio de los valores como consecuencia de la nueva interurrencia infecciosa en la predicción de mayor riesgo de mortalidad. Podemos interpretar que la

mortalidad se asocia más al modo en que cada organismo responde a la noxa infecciosa en el transcurso de la internación (y no al momento inicial).

Al realizar la curva ROC para RDW máximo vemos que el valor de corte para predecir mortalidad es de 16,5 con una sensibilidad de 75% y una especificidad del 69% y un Odds Ratio de 6,48 (IC 95% 1,6-26,01). Para el delta máximo-ingreso fue de 0,15, con una sensibilidad de 83% y una especificidad del 68%.

La patogenia del incremento de RDW en pacientes en diálisis es compleja y no está del todo establecida. No queda claro si es un factor de riesgo en sí mismo o un epifenómeno relacionado a anormalidades biológicas y metabólicas subyacentes. Como se ha dicho, el RDW refleja anemia y deficiencia de nutrientes relacionados con ésta, así como anormal producción de eritropoyetina o disminución de la sensibilidad a la misma, función renal alterada, acortamiento de los telómeros, hipoxia, stress oxidativo, disfunción endotelial, inflamación, malnutrición, envejecimiento, trombosis, incremento de la fragmentación eritrocitaria, etc. Todas estas condiciones están presentes en pacientes en diálisis, influyendo en la eritropoyesis y la supervivencia de eritrocitos, lo que conduce a un aumento de RDW<sup>22-24,28</sup>.

Entre las limitaciones del presente trabajo, encontramos que al ser un estudio observacional, no se puede establecer relación causal entre RDW y mortalidad. Por otro lado, es un trabajo unicéntrico y con una muestra de pacientes pequeña, lo que genera dificultades para generalizar los resultados obtenidos. Además, no se llevaron a cabo ciertos ajustes para homogeneizar la población como dosaje de transferrina, hierro, ácido fólico, vitamina B12, eritropoyetina ni se tuvo en cuenta el antecedente de tabaquismo. A su vez, hay que tener en cuenta los pacientes que fueron transfundidos con glóbulos rojos o con antecedente de enfermedades oncológicas, cirrosis, cardiovasculares, entre otras, que pueden ejercer un efecto en el valor del RDW, lo cual se intentó individualizar en cada paciente a través del RDW basal.



## Conclusiones

Entre los resultados más significativos hallados en el presente trabajo, es importante mencionar el impacto negativo que tiene el aumento del RDW en distintos momentos de la internación en la población de pacientes insuficientes renales crónicos en hemodiálisis trisemanal que ingresan a sala general por infecciones, evidenciando una fuerte asociación a mala evolución y muerte. Podríamos mencionar distintas etapas.

- Al ingreso, la importancia estadística del delta ingreso-basal y bacteriemia (y no del valor aislado del RDW ingreso, que no mostró asociación significativa).
- En la evolución, la asociación entre requerimiento de cambio antibiótico, días de internación y mortalidad con RDW máximo.
- Y la mortalidad, que además de presentar relación estadísticamente significativa con RDW máximo, también la muestra con el grado de ascenso de éste (delta RDW) durante la evolución.

Por otra parte, entre otros resultados relevantes, al comparar el RDW con otros indicadores de inflamación (leucocitosis, VES, PCR), observamos mayor sensibilidad del RDW.

Observamos que los valores de ingreso de RDW están por encima del límite superior de lo normal en la mayoría de los pacientes, pero que su incremento durante la internación puede ser considerado como un factor predictor de mortalidad independiente en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

El dosaje de RDW es una prueba simple, económica y ampliamente disponible, lo cual es de gran implicancia clínica para evaluar el pronóstico y la elección del tratamiento en pacientes en diálisis crónica con interurrencias como las infecciones.

Encontramos que el valor máximo de RDW durante la internación menor a 16,5% presentó un valor predictivo negativo del 95% para predecir mortalidad, si bien debemos tomar estos datos con cautela ya que el número de casos en este trabajo puede ser insuficiente para establecer un punto de corte de RDW a partir del cual hay una asociación significativa con mortalidad que sea trasladable a la práctica diaria.

Son necesarios más estudios de tipo prospectivo y multicéntricos en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis para poder establecer conclusiones generalizables a toda la población.

## Referencias Bibliográficas

1. Marinovich S, Lavorato C, Bisigniano L, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi: Registro Argentino de Diálisis Crónica 2016 Informe 2017. Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) Sociedad Argentina de Nefrología (SAN). 2017; consultado en agosto de 2018. URL disponible en: <http://san.org.ar/2015/interesgeneral-documentos-registrodialisis.php>
2. Pérez Escobar M, Herrera Cruz N, Pérez Escobar E, et al.: Comportamiento de la mortalidad del adulto en hemodiálisis crónica. *Rev. Arch Med Camagüey*. 2017;21(1).
3. Al Wakeel S, Mitwalli A, Al Mohaya S., Abu-Aisha H, Tarif N, Ghulam H, et al.: Morbidity and Mortality in ESRD Patients on Dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2002; 13(4):473-477.
4. Fariñas M, García Palomo J, Gutiérrez Cuadra M: Infecciones asociadas a los catéteres utilizados para la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Universidad de Cantabria. Elsevier. 2008; 26(8):481-536.
5. Aguinaga A, Del Pozo JL: Infección asociada a catéter en hemodiálisis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Área de Enfermedades Infecciosas. Universidad de Navarra. Rev. Nefro Plus*. 2011; 4(2):1-10.
6. Ibeasa J, Roca-Teyb R, Vallespínc J, Morenod T, Moñuxe G, Martí-Monrós A, et al.: Guía clínica española del acceso vascular para hemodiálisis. *NEFROLOGIA-Revista de la Sociedad Española de Nefrología*. 2017; 37(1):1-177.
7. Clifton P, Titcomb Jr: Red blood cell distribution width an underappreciated marker for increased mortality. *ON THE RISK*. 2017; 33:1.
8. Vaya A, Alis R, Suescun M, Rivera L, Murado J, Romagnoli M, et al. Association of erythrocyte deformability with red blood cell distribution width in metabolic diseases and thalassemia trait. *Clin Hemorheol Microcirc*. Año: 2015;61(3):407-415.
9. Chen et al.: The utility of red cell distribution width to predict mortality for septic patients visiting the emergency department. *Medicine*. 2016; 95:24(e3692).
10. Tekce H, Tekce B, Aktas G, Tanrisev M, Sit M: The Evaluation of Red Cell Distribution Width in Chronic Hemodialysis Patients. *International Journal of Nephrology*. 2014, Art ID 754370, 6.
11. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB, et al.: Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2011; 39: 1913-1921.
12. Patell H H, Patell H R, Higgins J: Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease. *Am J Hematol*. 2015; 90(5): 422–428.

13. Tiffany MNO, Canales C, Yeh D, Hou PC, Belcher D, Quraishi SA: Elevated red cell distribution width at initiation of critical care is associated with mortality in surgical intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*. 2016; 34:7-11.
14. Hank G, Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Mortality & Morbidity Implications. 2014; consultado en julio 2018. URL disponible en <http://www.insureintell.com/red-blood-cell-distribution-width-rdw-mortality-morbidity-implications>.
15. Perlstein T, Weuv eJ, Pfeffer M, Beckman J: Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort: NHANES III: RDW and mortality risk. *Arch Intern Med*. 2009; 169(6): 588–594.
16. Ani C, Ovbiagele B: Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci*. 2009, 277:1 03–108.
17. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ: Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2009, 104:868–872.
18. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sanchez-Mas J: Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2009, 11:840–846.
19. Sangoi MB, Da Silva SH, Da Silva JE, Moresco RN: Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011, 146:278–280.
20. Ye Z, Smith C, Kullo IJ: Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol*. 2011, 107:1241–1245.
21. Kim et al.: An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care*. 2013; 17R: 28:2.
22. Ju X, Wang F, Wang L, Wu X, Jiang T, You D, et al.: Dynamic Change of Red Cell Distribution Width Levels in Prediction of Hospital Mortality in Chinese Elderly Patients with Septic Shock. *Chinese Medical Journal*. 2017;130(10).
23. Tania V, Streja E, Molnar M, Rhee C, Moradi H, Soohoo M: Red Cell Distribution Width and Mortality in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):110–121.
24. Yoon H, Sung S, Hwang H, Chung S, Yang C, Shin S, et al.: Progressive rise in red blood cell distribution width predicts mortality and cardiovascular events in end stage renal disease patients: PLOSONE. 2015, DOI:10.1371/journal.pone.0126272.
25. Chen X, Shen B, Liu Z, Lv W, Cao X, Yu J, et al.: The Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Blood Purif*. 2016; 42:314–321.

26. Hua Y, Liua H, Fua S, Wanb J, Lia X: Red Blood Cell Distribution idth is an Independent Predictor of AKI and Mortality in Patients in the Coronary Care Unit. *Kidney Blood Press Res.* 2017; (42):1193-1204.
27. Sićaja M, Pehar M, Đerek L, et al.: Red Blood Cell Distribution Width as a Prognostic marker of mortality in patients on Chronic Dialysis: a single center, prospective longitudinal study. *Croat Med J.* 2013;54(1):25-32.
28. Hsieh Y, Chang C, Kor C, Yang Y, Wen Y, Chiu P: The Predictive Role of Red Cell Distribution Width in Mortality among Chronic Kidney Disease Patients. *PLoS One* 2016; 11:e162025.
29. Peng F, Li Z, Zhong Z, Luo Q, Guo Q, Huang F, Yu X et. al.: An increasing of Red Blood Cell Distribution Width was associated with cardiovascular mortality in patients on Peritoneal Dialysis. *International Journal of Cardiology.* 2014.(176):1379–1381.
30. Levey A, Coresh J, Balk E, Kausz A, Levin A, Steffes M, et al.: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. URL disponible en: <http://annals.org/aim/fullarticle/716575>.
31. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, 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):762-774;801-810.
32. Campuzano M.G. La clínica y el laboratorio. Medellín. Editorial Edimeco; 2007.
33. Rodríguez J.C., Díaz M., Larrosa E.N., Marín A.M. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEMIC) 2017. Consultado en agosto 2018. URL disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia62.pdf>.
34. Goldman L., Schafer A. Cecil y Goldman Tratado de Medicina Interna. 24°ed. Barcelona. Editorial Elsevier; 2013.
35. Videtta W, Díaz M.F., Nosti C. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. *Terapia Intensiva.* 5°ed. Buenos aires. Editorial Panamericana; 2015.
36. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(12):1234-40.

# Anexos

## Anexo 1

### Planilla recolección datos

<b>Datos personales</b>					
Nombre y Apellido					
Género	Femenino	Masculino			
Fecha de nacimiento					
Edad					
Número de historia clínica					
DNI					
Causa IRC					
Acceso de diálisis	FAV	Funcionante	No funcionante	Complicaciones	
				Sí	No
	Catéter	Tipo	Localización		
Antecedentes personales	Trasplante renal	Diabetes mellitus	Hipertensión arterial	Cardiopatía isquémica	ICC
	Cirrosis	VHB	VHC	VIH	Otros
Score de Charlson					
<b>Datos clínicos del ingreso</b>					
QSOFA ingreso	0	1	2	3	
Fiebre al ingreso	Sí		No		
Hipotermia al ingreso	Sí		No		
Hipotensión al ingreso	Sí		No		

<b>Datos de laboratorio</b>			
Recuento de leucocitos al ingreso			
VES al ingreso			
PCR al ingreso			
Procalcitonina al ingreso			
Hemoglobina al ingreso			
RDW CV basal			
RDW CV al ingreso			
RDW CV máximo valor			
RDW CV alta			
Delta RDW ingreso basal			
Delta RDW máximo ingreso			
<b>Datos microbiológicos</b>			
Hemocultivos	Sí	No	Aislamiento
Retrohemocultivos	Sí	No	Aislamiento
Hemocultivos positivos persistentes	Sí	No	Aislamiento
Cultivo de punta de catéter	Sí	No	Aislamiento
Urocultivo	Sí	No	Aislamiento
Cultivo de partes blandas	Sí	No	Aislamiento
Otros	Sí	No	Cuál Aislamiento
<b>Intervenciones terapéuticas y evolución</b>			
Antibioticoterapia empírica	Sí	No	Cuál

Tiempo para el inicio del tratamiento	24 horas	24-72 horas	72 horas-1 semana	Más de 1 semana		
Cambio antibiótico	Sí	No	Requerimiento de cambio antibiótico	Resistencia del germen Mala evolución Efecto Adverso		
			Ajuste al antibiograma			
			Farmacocinética			
Si hubo cambio, ¿cuál fue?						
Transfusión de glóbulos rojos	Sí	No				
Remoción de foco	Sí	Retiro de catéter	Drenaje percutáneo	Drenaje quirúrgico	No	No corresponde
Días totales de antibiótico						
Días totales de internación						
Requerimiento de cuidados críticos						
Finalización del tratamiento antibiótico						
Fuga/Alta voluntaria						
Muerte						
Diagnóstico final						



## Anexo 2

Charlson comorbidity index (CCI) scoring	
1	Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva Enfermedad vascular cerebral Enfermedad vascular periférica Demencia Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad del tejido conectivo Úlcera péptica Enfermedad hepática leve Edad*
2	Diabetes Hemiplejía Enfermedad renal moderada-severa Diabetes con daño orgánico terminal Tumor sólido Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada-severa
4	Tumor sólido metastásico SIDA

Índice de comorbilidad de Charlson. \*Edad: a partir de los 40 años, se suma un punto por década. Adaptado de Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(12):1234-40<sup>36</sup>.

### Anexo 3

<b>qSOFA Criterios</b>		<b>Puntos</b>
Frecuencia respiratoria	$\geq 22$ rpm	1
Estado mental	GCS $< 15$	1
Presión arterial sistólica	$< 100$ mmHg	1

*Criterios qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment). GCS: Glasgow coma scale (escala de Glasgow). Adaptado de The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)<sup>31</sup>.*

Anexo 4

<b>Escala de coma de Glasgow – GCS (Glasgow coma scale)</b>		
<b>Prueba</b>	<b>Respuesta</b>	<b>Puntuación</b>
Apertura ocular	Espontánea	4
	Al estímulo verbal	3
	Al estímulo doloroso	2
	Ninguna	1
Respuesta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Inapropiada	3
	Incomprensible	2
	Nula	1
Respuesta motora	Obedece órdenes	6
	Localiza dolor	5
	Retirada al dolor	4
	Al dolor, flexión inapropiada	3
	Extensión al dolor	2
	Nula	1

*Escala de coma de Glasgow<sup>35</sup>.*