

**Título:**

Evaluación del ancho de distribución de monocitos como coadyuvante en la predicción temprana de sepsis en un hospital de alta complejidad en Colombia

**Autor**

Dr. Dario Fernando Carrillo Romero, Residente de medicina de urgencias y emergencias pontificia Universidad Javeriana

**Tutor (CoAutor)**

Dr. Onofre Casas Castro, Médico especialista en medicina de urgencias y emergencias, Hospital Universitario San Ignacio

**Evaluador:**

Dr. Juan Diego Navarro Sánchez Médico especialista en medicina de urgencias y emergencias, Hospital Universitario San Ignacio

Dr. Leonar Giovanni Aguiar Martinez Medico especialista en medicina interna,  
Hospital Universitario San Ignacio

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para obtener el título de especialista en medicina de urgencias.

Pontificia Universidad Javeriana

Facultad de medicina

Mayo de 2025

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN: .....	5
PALABRAS CLAVE: .....	8
ABSTRACT: .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
KEYWORDS: .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
INTRODUCCIÓN: .....	9
MARCO TEÓRICO: .....	11
Epidemiología de la sepsis .....	11
Evolución del diagnóstico y manejo de la sepsis .....	12
Herramientas para identificar deterioro clínico y muerte por sepsis .....	14
Ancho de distribución de monocitos (ADM): Definición, implicaciones fisiopatológicas y utilidad clínica .....	16
PROBLEMA: .....	19
JUSTIFICACIÓN: .....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: .....	23
OBJETIVOS: .....	24
Objetivo general: .....	24
Objetivos específicos: .....	24
HIPÓTESIS: .....	25
METODOLOGÍA: .....	26
Diseño o tipo de estudio: .....	26
Población de estudio: .....	26
Criterios de inclusión: .....	26
Criterios de exclusión: .....	27

Tamaño muestral: .....	27
Muestreo: .....	28
Variables: .....	28
Plan de recolección de información: .....	31
Análisis estadístico: .....	31
Dificultades y limitaciones del estudio: .....	33
CRONOGRAMA: .....	35
ASPECTOS ÉTICOS: .....	37
PRESUPUESTO: .....	38
RESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS: <b>¡Error!</b>	
<b>Marcador no definido.</b>	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....	49
ANEXOS: .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

**LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS**

Tabla 1. Variables en estudio.....21

## **RESUMEN:**

**Introducción:** Sepsis conlleva una mortalidad tan elevada como del 20-50%, se requieren de un diagnóstico y tratamiento tempranos para mejorar los desenlaces clínicos. Se ha utilizado entre otros, el qSOFA, la procalcitonina y el lactato sérico como herramientas de predicción temprana de sepsis, sin embargo, todas con rendimiento diagnóstico limitado. Por otra parte, algunos biomarcadores hematológicos como el ancho de distribución de los monocitos también muestran identificación precoz para sepsis. Se plantea evaluar la capacidad que tiene el ancho de distribución de monocitos en combinación con otras pruebas en predecir tempranamente la sepsis en enfermos adultos en urgencias.

**Metodología:** Se planea realizar un estudio de prueba diagnóstica a dolientes adultos que consulten con sospecha de sepsis y se les haya realizado un hemograma con anotación del ancho de distribución de monocitos en las primeras 12 horas de ingreso, además de las otras pruebas a estudio, se comprobará la presencia de sepsis a través de sepsis-3. Se utilizará una tabla 2x2 para evaluar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Estos hallazgos serán analizados con estadísticas descriptivas e inferenciales para determinar la precisión diagnóstica de sepsis.

**Resultados esperados:** Evaluar la capacidad predictiva del ancho de distribución de monocitos en combinación con otros biomarcadores o escalas para detección temprana de sepsis. Estos resultados podrían respaldar la elaboración de algoritmos de diagnóstico como parte de la evaluación y manejo inicial de dichos pacientes.

**Discusión:**

Este estudio, evaluó el valor del ancho de distribución de monocitos (ADM) como una herramienta complementaria con la finalidad de identificar sepsis en adultos. Con 349 pacientes, se identificó un ADM > 20% ofrecía una sensibilidad del 77%, pero con una baja especificidad (27%) y un AUC modesto de 0,53. Aunque el ADM, por sí solo, no se asoció significativamente con el diagnóstico de sepsis (OR 0,82; IC 95% 0,44–1,51;  $p = 0,515$ ), su combinación con leucocitos > 12.000 cél/ $\mu$ L sí mostró una relación de (OR 1,83; IC 95% 1,08–3,12;  $p = 0,025$ ), sugiriendo un efecto sinérgico útil.

Estos resultados están en sintonía con estudios anteriores como los de Crouser et al. (2020) y Agnello et al. (2020), quienes propusieron el ADM como un biomarcador prometedor. Sin embargo, nuestro estudio encontró una especificidad mucho menor, posiblemente debido a diferencias en la población, criterios diagnósticos o condiciones clínicas al ingreso.

Otros marcadores también fueron evaluados: la proteína C reactiva (PCR) demostró una alta sensibilidad (99%) pero baja especificidad (AUC 0,65), mientras que la procalcitonina mostró lo contrario, con una especificidad del 96% pero baja sensibilidad (6%). Esto refuerza la idea de que ningún biomarcador, por sí solo, es suficiente para un diagnóstico certero, y se necesitan estrategias combinadas (57).

Análisis de Jo et al. (2022) y Malinovska et al. (2023) han reportado mejores desempeños diagnósticos del ADM en otros contextos, con AUC de hasta 0,94. En contraste, nuestro AUC de 0,53 sugiere un rendimiento apenas superior al azar. Este desfase puede explicarse por factores como las características propias de la población colombiana o las variaciones en los puntos de corte y métodos de laboratorio.

Cabe resaltar que, a diferencia de estudios realizados en UCI donde el ADM ha demostrado gran utilidad (Polilli et al., 2021), aquí no se halló correlación en el análisis multivariado. Esto puede deberse a la naturaleza más temprana de la

sepsis en pacientes de urgencias, lo cual limita su eficacia como marcador independiente.

En conclusión, si bien el ADM ha mostrado resultados alentadores en otras investigaciones, su utilidad en nuestro entorno parece más limitada. Aun así, podría desempeñar un papel importante como parte de algoritmos diagnósticos combinados. Es necesario seguir explorando su comportamiento en poblaciones diversas, mediante estudios prospectivos y multicéntricos, y considerar su integración en herramientas basadas en inteligencia artificial para mejorar el triaje automatizado.

A pesar de las limitaciones al diseño retrospectivo y la baja especificidad del ADM, este estudio aporta evidencia valiosa gracias a una muestra representativa, análisis estadísticos rigurosos y comparaciones con múltiples biomarcadores. La investigación futura deberá centrarse en su valor dentro de modelos multimarcadores que optimicen el diagnóstico de sepsis en contextos clínicos reales.

### **Conclusiones:**

En la predicción de sepsis en pacientes adultos en urgencias, el ADM demostró una sensibilidad aceptable pero una especificidad pobre, y no se correlacionó significativamente con el diagnóstico en modelos multivariados. Sin embargo, su combinación con otros biomarcadores, como el recuento leucocitario, puede mejorar el rendimiento diagnóstico. Aunque no se recomienda su uso como prueba independiente, el ADM puede tener un papel complementario en modelos clínicos predictivos.

**PALABRAS CLAVE:**

Monocitos; Sepsis; Biomarcadores; Diagnóstico Precoz; Servicios Médicos de Urgencia.

## INTRODUCCIÓN:

La sepsis representa una de las principales causas de morbilidad, es una carga para el sistema de salud y es un continuo desafío para el personal sanitario (1,2). La incidencia es de 31,5 millones de casos anuales, con aproximadamente 5,3 millones de fallecimientos relacionados (2). En Colombia, la situación no es diferente al resto del mundo, encontrándose altas tasas de incidencia y mortalidad derivadas de la sepsis, esta ocupó los primeros lugares dentro de enfermedades transmisibles en hombres y mujeres para 2020 y 2021, significando una tasa de mortalidad por sepsis que superó el 40%, lo cual subraya la gravedad de esta condición en el sistema de salud (3). A pesar de los avances en el entendimiento y manejo de esta entidad, su identificación temprana y el inicio oportuno de intervenciones terapéuticas siguen siendo vital para mejorar los resultados clínicos y reducir la mortalidad (4,5).

El diagnóstico para sepsis ha experimentado una evolución significativa con la introducción del Consenso Sepsis-3, el cual redefine la sepsis como "respuesta desregulada del huésped a la infección que resulta en disfunción orgánica potencialmente mortal". Según estas directrices, el diagnóstico se basa en la identificación de una infección sospechada o confirmada junto con un aumento en el puntaje de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) de 2 o mayor, indicando disfunción orgánica, lo cual es considerado un marcador clave de severidad. Además, se ha sugerido el uso del qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) como pieza rápida y simplificada para encontrar a los dolientes con mayor riesgo de deterioro clínico y muerte por sepsis (1,6,7). Asimismo, diversos estudios previos han explorado múltiples biomarcadores, procalcitonina, proteína C reactiva, entre otros, y aunque han sido útiles, estos tienen limitaciones y ninguno ha demostrado una sensibilidad y especificidad adecuadas para el diagnóstico temprano en todos los contextos clínicos (8–10).

El problema radica en que, a pesar de la disponibilidad de estas herramientas diagnósticas, la identificación temprana de sepsis sigue siendo un desafío considerable. Las limitaciones del qSOFA, como su baja sensibilidad en ciertos escenarios clínicos, recalcan la necesidad de identificar y validar nuevas pruebas diagnósticas que puedan complementar las herramientas existentes y mejorar la precisión diagnóstica en los inicios de la patología (11). El ancho de distribución de monocitos (ADM, o MDW en inglés) ha emergido como un posible biomarcador de identificación debido a su capacidad para reflejar la activación y diferenciación de los monocitos durante la respuesta inflamatoria (12,13). El ADM mide la variabilidad en el tamaño de monocitos y se ha sugerido que puede reflejar cambios en la respuesta inmune del huésped (14). Sin embargo, esta capacidad del ADM para predecir de manera temprana la sepsis en adultos que consultan a urgencias aún no ha sido completamente establecida (15,16), y entendiendo que mejorar las estrategias diagnósticas podría tener un impacto positivo para costos y atención, se plantea una necesidad crítica de investigación en este campo. De ese modo, el objetivo es evaluar la capacidad de ADM en combinación con otros biomarcadores y escalas clínicas, para predecir tempranamente la sepsis en adultos que consultan a urgencias con sospecha de sepsis.

## **MARCO TEÓRICO:**

Mediante una búsqueda de la literatura a través de bases de datos científicas PubMed, Scopus y Google Scholar, utilizando términos MeSH "sepsis", "monocyte distribution width", y "early diagnosis". Se revisaron e incluyeron estudios recientes y relevantes, publicaciones revisadas por pares, y metaanálisis. La selección se basó en la relevancia, calidad metodológica y actualidad. A continuación, se presenta la revisión del tema a investigar.

### **Epidemiología de la sepsis**

Sepsis representa una problemática de salud pública, con una incidencia en constante aumento y una carga significativa de morbimortalidad. Afecta a 18 millones de personas cada año en todo el mundo, presenta incidencia de 66 a 300 casos por 100,000 personas en países desarrollados (17,18), es responsable de una proporción significativa de ingresos hospitalarios y gastos en salud; en Estados Unidos, representa aproximadamente el 6% de todas las hospitalizaciones, y los costos relacionados con su manejo pueden alcanzar hasta 62 mil millones de dólares anuales. Además, el costo de tratar a un paciente con sepsis puede variar significativamente dependiendo del momento del diagnóstico, siendo considerablemente mayor cuando la sepsis no es identificada al ingreso (19). Tiene una mortalidad promedio mayor del 30% y se estima que cada año se presentan hasta cinco millones de muertes. Los estudios son escasos y no se encuentra mucha información sobre todo respecto a países de ingresos medios y bajos (17,18). Dentro de los estudios realizados en Latinoamérica, se menciona lo siguientes; en Brasil, la incidencia fue 29.6%, y la mortalidad 55.7% (20). En Argentina, presenta incidencia de 27.9% en la UCI, con una mortalidad asociada del 45.5% (21). En Colombia, estudios locales sugieren una prevalencia similar, alta mortalidad debido con la detección tardía y tratamiento subóptimo, un estudio

realizado en Colombia, describió 826 pacientes con sepsis, 51% de inicio en la comunidad, 44% UCI, y 5% de la internación hospitalaria, las infecciones intrabdominales fueron el diagnóstico más usual en un 18.6%, seguido de neumonía adquirida en los centros hospitalarios con 17%, y neumonía adquirida en la sociedad en un 12.4% (22).

También se asocia con un peso económico importante, incluyendo costos directos e indirectos relacionados con la atención y pérdida de días laborales. En los Estados Unidos, por ejemplo, la sepsis es responsable de aproximadamente \$24 mil millones en costos hospitalarios directos cada año, representando el mayor gasto de cualquier condición médica tratada en hospitales (23). Esta creciente carga de la sepsis muestra el apuro por mejorar la detección, el diagnóstico y el manejo (17).

### **Evolución del diagnóstico y manejo de la sepsis**

La sepsis como el choque séptico son una de las condiciones que más frecuentemente llegan a la UCI; un análisis de datos a nivel mundial ha revelado que aproximadamente el 30% de todos los ingresos a la UCI están relacionados con sepsis o choque séptico (24), de igual forma lo describe Machado et al. en su estudio, en donde la relaciono con el 27% de las admisiones en UCI (20), esta elevada prevalencia en las UCI se debe a la naturaleza grave de esta condición, lo cual aumenta la demanda de una atención especializada, el choque séptico representa hasta el 62% de las causas de choque (25). Los conceptos relacionados con la sepsis han venido evolucionando en los últimos años. En el *consenso para SEPSIS-1* (26) se consideró a la sepsis como “una condición en donde existe respuesta inflamatoria sistémica frente a una infección”, en este documento se establecieron las primeras concepciones al respecto: SIRS

(síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis severa, choque séptico, hipotensión inducida por la sepsis y síndrome de disfunción multiorgánica.

En el *consenso para SEPSIS-2* (27), se mantuvieron las definiciones de sepsis severa, choque séptico y disfunción orgánica múltiple. Se modificó la definición de sepsis como una condición en donde “existe una infección probable o confirmada que se acompaña de manifestaciones sistémicas”, ampliando así los signos y síntomas limitados previamente a SIRS, buscando establecer de forma más precisa la respuesta del huésped a la infección y así definir pronóstico y mortalidad. De esta manera se planteó el sistema PIRO (predisposición, infección, respuesta y disfunción orgánica) tratando de estratificar la sepsis según el riesgo de que un paciente curse con una mala evolución clínica o tenga menos probabilidad de responder a la terapia.

Finalmente, en la versión de *consenso para SEPSIS-3* (1), se definió como un “trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección”, en este se buscó diferenciar sepsis de infección no complicada y tiene en cuenta a la infección como disparador de una cadena de respuesta de sucesos fisiopatológicos por parte del huésped (fisiopatología que aún siguen en investigación), además se eliminaron los conceptos de SIRS y sepsis severa, utilizando la puntuación SOFA (6) como determinante de mortalidad, escala de seguimiento y evaluación de compromiso orgánico, asimismo surgió el QSOFA, una escala que le sugiere al clínico sospechar sepsis, con la ventaja de ser rápida y sin requerimiento de laboratorios, tiene en cuenta parámetros como frecuencia respiratoria > 22 rpm, alteración del sensorio con un puntaje Glasgow  $\leq 14$  y PAS < 100mmHg, prediciendo mayor riesgo de mortalidad cuando dos de estas tres variables están presentes, indicando la necesidad de ampliar estudios y ofrecerle más atención al paciente, aunque con un rendimiento que no ha superado otras herramientas como SIRS, NEWS (National Early Warning Score) o MEWS (28). La definición de choque

séptico además se refiere en este consenso, a enfermos con sepsis y mayor riesgo de morir, incluyendo trastornos circulatorios y celulares/metabólicos, aplicando en esta ocasión el concepto de *hipoperfusión tisular* a través del ácido láctico como determinante de choque sin darle un único valor a la presión arterial.

Por otra parte, las directrices actuales sobre el abordaje enfatizan la relevancia de identificar rápidamente y dar tratamiento rápido para mejorar los desenlaces y reducir la morbimortalidad asociada. Se ha demostrado que la implementación de protocolos, como el "paquete de resucitación" y el "paquete de manejo" recomendados por la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (SSC), puede mejorar significativamente los resultados.

El estudio realizado por Levy et al., el cual mostró que la adherencia a los paquetes de sepsis se relacionan con una reducción de la mortalidad que fue desde el 37% hasta el 30.8% tras la implementación de los paquetes de SSC en las primeras 6 horas de tratamiento (29). Otro estudio realizado en Estados Unidos mostró que la implementación de un lineamiento estandarizado en el abordaje resultó en una reducción de la mortalidad del 23.3% al 19.3% (30). Estos protocolos incluyen medidas clave como la colocación de antibióticos, la optimización de la reanimación con cristaloides y el soporte hemodinámico, el monitoreo cuidadoso de variables estáticas y los parámetros de laboratorio, la identificación de la fuente de la infección. Además, se ha destacado la importancia de la coordinación interdisciplinaria entre equipos de atención, incluyendo médicos de urgencias, médicos intensivistas, enfermeras, para garantizar la implementación efectiva de estos protocolos y mejorar los resultados del paciente (4).

### **Herramientas para identificar deterioro clínico y muerte por sepsis**

En el contexto de la sepsis, es crucial contar con herramientas clínicas validadas que permitan detallar rápida y precisamente a los pacientes con mayor riesgo de deterioro clínico y muerte. La combinación de estos instrumentos puede ayudar a los clínicos a identificar a los pacientes con más susceptibilidad de malos resultados, lo que facilita el desarrollo oportuno de medidas terapéuticas y mejora los resultados del paciente. A continuación, se mencionan algunas: Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), evalúa variables fisiológicas y de comorbilidad (31), qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) determina 3 criterios clínicos: Glasgow, hipotensión y frecuencia respiratoria (1). Estudios han demostrado que un puntaje qSOFA  $\geq 2$  tiene malos resultados en pacientes con infecciones sospechadas o confirmadas, Seymour et al. analizó datos de más de 700,000 pacientes y encontró que un puntaje qSOFA  $\geq 2$  era predictivo de mortalidad, destacando la utilidad de esta herramienta para identificar pacientes en riesgo de sepsis fuera de la UCI (32). Además, Freund et al. validó el puntaje qSOFA en servicios de urgencias y encontró que un puntaje qSOFA  $\geq 2$  se asociaba con una mayor probabilidad de mortalidad hospitalaria (11). Y aunque esto ha apoyado su uso como herramienta de identificación temprana de sepsis, otros estudios más recientes vienen demostrando sus grandes limitaciones, por ejemplo, un estudio que comparó qSOFA, SIRS y NEWS mostró que el NEWS tenía un mejor rendimiento en detección temprana en comparación con qSOFA y SIRS (33). Este tipo de estudios ha motivado a que las últimas guías SSC no recomienden el uso exclusivo de esta herramienta en la valoración de pacientes con sepsis (28). Biomarcadores genéticos, algunos estudios han investigado el deterioro clínico y muerte por sepsis. Por ejemplo, estudios han identificado polimorfismos genéticos de la familia de las citoquinas proinflamatorias como, IL-1 (interleucina-1) e IL-6 (interleucina-6), TNF (factor de necrosis tumoral). También en genes Toll-like receptor (TLR), tanto en TLR2 como TLR4, relacionándose con una susceptibilidad aumentada a infecciones bacterianas y sepsis. Por otra parte, la Proteína C reactiva (PCR), la cual tradicionalmente se ha usado como biomarcador clínico, también se ha identificado que existen variantes

genéticas que afectan los niveles de PCR (34–36). Biomarcadores hematológicos, estos han sido objeto de un interés creciente en el hallazgo y tratamiento. Entre los biomarcadores más estudiados se encuentran el lactato, el ancho de distribución de glóbulos rojos y monocitos, la procalcitonina y el recuento de plaquetas. El *lactato* se utiliza ampliamente siendo un indicador de hipoperfusión tisular y determina peor pronóstico en pacientes (12). El *ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW)* ha sido identificado como un predictor de mortalidad, reflejando la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos, que puede ser un indicador de estrés oxidativo y disfunción eritrocitaria (37). La *procalcitonina* actúa como marcador específico de infección bacteriana, con estudios que demuestran su utilidad para predecir gravedad (38). Asimismo, el recuento de plaquetas se ha utilizado como biomarcador, la trombocitopenia se asocia con peores resultados en sepsis, indicando una respuesta inflamatoria severa y consumo de plaquetas en el proceso de coagulación (39).

#### **Ancho de distribución de monocitos (ADM): Definición, implicaciones fisiopatológicas y utilidad clínica**

- **Definición:** El ADM muestra la variabilidad en el tamaño de los monocitos circulantes en la sangre periférica. Este se calcula mediante la medición de la heterogeneidad de tamaño de los monocitos y se expresa como el coeficiente de variación del volumen de los monocitos. Los valores normales del ADM generalmente se encuentran en el rango de 20 a 24 unidades (U), sin embargo, un estudio realizado en donantes sanos de componentes hematológicos encontró un rango del ADM entre 15-21 U (40). Se cree que el aumento en el ADM puede reflejar la evidencia de una respuesta inflamatoria y la activación de monocitos en la sepsis y otras condiciones inflamatorias.

- **Implicaciones fisiopatológicas:** el ADM se propone como un biomarcador en detección temprana de sepsis. Esto es plausible bajo la explicación dada por el escenario de sepsis en donde existe una respuesta inflamatoria desregulada del huésped ante una infección, resultando en una disfunción multiorgánica potencialmente mortal; los monocitos actúan en la respuesta inmune innata, reflejan la respuesta inflamatoria desregulada de la sepsis a través de su activación y expansión. El ADM al medir la variabilidad en el tamaño de los monocitos, la cual aumenta en inflamación sistémica, refleja cambios morfológicos y funcionales de estas células, como alteraciones en la expresión de marcadores de superficie, actividad fagocítica y producción de mediadores inflamatorios, se cree que estos cambios pueden ser indicativos de una respuesta inmune activa y, por tanto, de un estado séptico inminente (15,41), además parece que el aumento del ADM puede estar asociado con una mayor producción de citoquinas proinflamatorias y una respuesta inmunitaria desregulada (42).
- **Utilidad clínica:** Su utilidad clínica del ADM en el contexto de la sepsis radica en su capacidad para detectar la sepsis de manera temprana y con precisión. Es un predictor independiente y confiable de sepsis, además supera a otros biomarcadores tradicionales como la procalcitonina y la proteína C reactiva (16,43). Otros ensayos han demostrado que niveles elevados de ADM se asocian con mayor riesgo de sepsis, así como con la severidad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes sépticos, por lo que podría ser útil para monitorear la respuesta al tratamiento y predecir el pronóstico de la sepsis. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para validar y establecer la utilidad clínica del ADM en la práctica clínica rutinaria como un biomarcador independiente o combinado con otros marcadores séricos y herramientas de evaluación clínica en la sepsis (13).



## **PROBLEMA:**

Sepsis representa una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. A nivel global, afecta a más de 48,9 millones de personas cada año y constituye el 20% de todas las muertes (44). En América Latina, la situación es igualmente alarmante, con tasas de mortalidad que pueden llegar al 40% (20). Sigue siendo todo un desafío su diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico tradicionalmente depende de criterios clínicos y biomarcadores que, aunque útiles, presentan limitaciones en su capacidad para detectar la sepsis en sus etapas iniciales (38,45). Lo cual es particularmente problemático para urgencias, donde el hallazgo rápido y preciso de la sepsis es esencial para mejorar los resultados clínicos. El ADM ha emergido como un posible biomarcador que podría llenar este vacío. Sin embargo, la evidencia sobre su eficacia en la práctica clínica sigue siendo limitada y contradictoria. Algunos estudios sugieren que el ADM podría ser indicador prometedor para la identificación temprana de sepsis, proporcionando una ventaja sobre los biomarcadores actuales (16,46), mientras que otros estudios no han evidenciado una asociación representativa (47).

La controversia y los vacíos de conocimiento existentes sobre el beneficio del ADM en el diagnóstico de sepsis subrayan la necesidad de investigaciones adicionales. En particular, es crucial evaluar su capacidad predictiva en el contexto de urgencias, donde se requiere de toma de decisiones rápidas. Además, el impacto del uso del ADM sobre los costos y los resultados en entornos reales no ha sido ampliamente estudiado, lo que deja una importante área de incertidumbre. Hasta ahora se ha propuesto la integración del ADM en algoritmos diagnósticos junto con otros biomarcadores y criterios clínicos, pero los resultados han sido inconclusos (48,49). Esto plantea preguntas críticas sobre la validez de este enfoque y si la incorporación del ADM realmente mejora la precisión diagnóstica y los resultados clínicos. Específicamente, aún no se ha determinado si el ADM

puede reducir significativamente la mortalidad y la morbilidad asociadas con la sepsis en el entorno de urgencias.

En resumen, aunque el ADM presenta un potencial significativo como biomarcador de identificación temprana de sepsis, sobre todo en combinación con otros biomarcadores o escalas, existen importantes vacíos de conocimiento que deben ser abordados. La presente investigación se propone aportar información para llenar estos vacíos, evaluando la capacidad predictiva del ADM en combinación con otras pruebas, esto con el fin de mejorar el diagnóstico y manejo temprano.

## **JUSTIFICACIÓN:**

La evaluación y diagnóstico de la sepsis de manera temprana es importante dado que es una causa frecuente de morbilidad, siendo responsable de 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes anuales, siendo el 19.7% de todas las muertes globales (44). Se han planteado múltiples herramientas de predicción de deterioro clínico de un paciente con sepsis, pero ninguna es completamente predictiva y la evaluación integral de este tipo de pacientes, debe ser fundamental (4). Conviene realizar una investigación sobre el ADM, para determinar la detección temprana de la sepsis, así como la de otros biomarcadores usados comúnmente en sepsis, lo que podría ayudar con los resultados clínicos y bajar los costos.

La relevancia social de esta investigación parte del hecho que la sepsis afecta a pacientes de todas las edades, pero es particularmente devastadora en poblaciones vulnerables, como los ancianos y aquellos con enfermedades crónicas. En América Latina, la incidencia es alta, con una mortalidad en salas de UCI que puede superar el 40% en algunos estudios (20). Los resultados de esta investigación podrían beneficiar directamente a estos pacientes y mejorar la práctica clínica, reduciendo así las tasas de mortalidad y aumentando la calidad de la atención médica. El diagnóstico temprano de sepsis es crucial para la implementación de intervenciones. Sin embargo, los métodos diagnósticos actuales, tales como la procalcitonina, el lactato, o el mismo qSOFA, no siempre son efectivos para detectar la sepsis en sus primeras etapas (38). Este estudio podría validar el uso del ADM y/o de otros biomarcadores de uso común en sepsis como herramientas complementarias en este contexto, mejorando la precisión diagnóstica en el entorno de urgencias. El valor teórico de esta investigación radica en su capacidad de llenar un vacío en el conocimiento, o al menos complementar la realidad científica disponible sobre ADM y/o otros biomarcadores de sepsis como coadyuvante en el diagnóstico temprano de sepsis. Además, si los

resultados son positivos, se podrían establecer nuevos protocolos de diagnóstico y tratamiento, redefiniendo las prácticas clínicas y proporcionando una base para futuras investigaciones (50).

Este estudio se realizará a través de la metodología de estudios de pruebas diagnósticas, y de acuerdo con los resultados, se podría plantear la validación de estos, para corroborar la utilidad de las pruebas y así fortalecer la evidencia científica necesaria para el ajuste de guías de práctica clínica. Por otra parte, este estudio es viable debido al acceso a datos clínicos de alta calidad provenientes del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) en Bogotá D.C. El equipo investigador cuenta además con los medios y la experiencia para realizar la investigación, lo que asegura resultados confiables.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la capacidad que tiene el ADM en combinación con otros biomarcadores o escalas en predecir tempranamente la sepsis en adultos que consultan a urgencias?

<b>P (population)</b>	Pacientes adultos que consultan a urgencias con sospecha de sepsis
<b>I (Intervention)</b>	Prueba índice ancho de distribución de monocitos (ADM, o MDW en inglés) y combinación con otros biomarcadores: leucocitos anormales, plaquetas anormales, SIRS, qSOFA, PCR y procalcitonina
<b>C (Comparator)</b>	Prueba de referencia, es decir sepsis confirmada por criterios diagnósticos de sepsis-3
<b>O (Outcome)</b>	Sepsis

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo general:**

Evaluar la capacidad que tiene el ADM en combinación con otros biomarcadores o escalas (leucocitos anormales, plaquetas anormales, SIRS, qSOFA, PCR y procalcitonina) en predecir tempranamente la sepsis en pacientes adultos que consultan a urgencias con sospecha de sepsis.

### **Objetivos específicos:**

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.
- Determinar el valor del ADM en pacientes adultos que consultan a urgencias con sospecha de sepsis.
- Describir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, Likelihood ratio (+), Likelihood ratio (-), exactitud y odds ratio diagnóstico del ADM en pacientes atendidos en nuestra institución con sospecha de sepsis en urgencias.
- Comparar el desempeño del ADM en combinación con leucocitos anormales, plaquetas anormales, SIRS, qSOFA, PCR y procalcitonina en la predicción temprana de sepsis.

## **HIPÓTESIS:**

**H0 – nula:** El ADM en combinación con otros biomarcadores o escalas no tiene una adecuada capacidad de predicción temprana de sepsis en pacientes adultos que consultan a urgencias con sospecha de sepsis.

**H1 – alterna:** El ADM en combinación con otros biomarcadores o escalas tiene una adecuada capacidad de predicción temprana de sepsis en pacientes adultos que consultan a urgencias con sospecha de sepsis.

## **METODOLOGÍA:**

### **Diseño o tipo de estudio:**

Estudio retrospectivo, de corte transversal para evaluación de prueba diagnóstica.

### **Población de estudio:**

- **Población de referencia o ámbito del estudio:** A desarrollar en el servicio de urgencias del HUSI, ubicado en Bogotá D.C. (Colombia), que para el 2017 ofrecía la atención en un promedio mensual de 13 mil personas en las unidades de urgencias.
- **Población de estudio o diana:** serán pacientes adultos (mayores de 18 años) que hayan ingresado al servicio de urgencias del HUSI con sospecha de sepsis durante el periodo del estudio, y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos.

### **Criterios de inclusión:**

- Adultos ( $\geq 18$  años) que hayan ingresado al servicio de urgencias del HUSI con sospecha diagnóstica de sepsis, septicemia o choque séptico que hayan sido estudiados en la institución.
- Toma de una muestra de sangre en donde se haya procesado un hemograma en las primeras 12 horas del ingreso al servicio de urgencias, con estudio procesado en el DxH 900 hematology analyzer - Beckman Coulter, el cual informa el ADM en los resultados del estudio.
- Haber completado los estudios necesarios para corroborar el estado de sepsis, durante la hospitalización.

### **Criterios de exclusión:**

- Paciente con registros incompletos de la historia clínica (cualquier situación que limite la posibilidad de confirmar el diagnóstico de sepsis durante su estancia).
- Pacientes en estado de embarazo.
- Pacientes con diagnóstico conocido de enfermedades hematológicas , cáncer, o haber recibido trasplante de medula ósea.
- Falla técnica que implicara el no informe del parámetro ADM (por ejemplo, por falta en la calibración técnica de la máquina que procesa la muestra de sangre en el laboratorio).
- Muerte intrahospitalaria por causa diferente a sepsis o choque séptico, antes de establecer un diagnóstico confirmatorio de sepsis.

### **Tamaño muestral:**

Tamaño de muestra sujeto a la fórmula de estudios para pruebas diagnósticas propuesta por Velasco Rodríguez (51), con la cual se buscan estimar sensibilidad o especificidad, y está definida así:

$$N = \frac{4(Z\alpha)^2(pq)}{IC^2}$$

Donde:

- **N** tamaño de muestra requerido,
- **Z $\alpha$**  valor de la distribución normal para un nivel de confianza del 95% (1.96),
- **p** sensibilidad esperada de la prueba (0.70),
- **q** = 1 - p (0.30),
- **IC** amplitud máxima aceptable del intervalo de confianza ( $\pm 10\%$ , es decir, 0.10).

Sustituyendo los datos en la fórmula, se requiere un tamaño de muestra mínimo **322 participantes** con sospecha de sepsis para evaluar el rendimiento diagnóstico del ADM.

**Muestreo:**

Se realizará un muestreo no probabilístico, por conveniencia, en donde se escogerán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión entre febrero de 2022 y mayo de 2024, hasta completar el tamaño de muestra calculado.

**Variables:**

Tabla 1. Variables en estudio

Nombre de la Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
<b>Variables demográficas</b>			
Edad	Cuantitativa, continua	Razón	Años, de 18 a 110
Sexo	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	0. Femenino 1. Masculino
Peso	Cuantitativa, continua.	Razón	kg
<b>Características clínicas de ingreso</b>			
Presión arterial sistólica	Cuantitativa, continua.	Razón	mmHg
Presión arterial diastólica	Cuantitativa, continua.	Razón	mmHg
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa, continua.	Razón	Latidos por minuto

Frecuencia respiratoria	Cuantitativa, continua.	Razón	Respiraciones por minuto
Saturación de oxígeno	Cuantitativa, continua.	Razón	%
<b>Pruebas de laboratorio</b>			
Leucocitos	Cuantitativa, continua.	Razón	Células por microlitro (cél/ $\mu$ L)
Plaquetas	Cuantitativa, continua.	Razón	Miles de plaquetas por microlitro (mil/ $\mu$ L)
Ácido láctico	Cuantitativa, continua.	Razón	Milimoles por litro (mmol/L)
Proteína C reactiva	Cuantitativa, continua.	Razón	Miligramos por litro (mg/L)
Procalcitonina	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Nanogramos por mililitro (ng/mL)
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Diabetes mellitus	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Enfermedad cardiovascular	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Enfermedad cerebrovascular	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Enfermedad vascular periférica	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Enfermedad renal crónica	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Cirrosis hepática	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
<b>Desenlaces</b>			

Estancia en urgencias	Cuantitativa, discreta.	Razón	Días
Estancia en hospitalización	Cuantitativa, discreta.	Razón	Días
Estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI)	Cuantitativa, discreta.	Razón	Días
Muerte	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
<b>Diagnóstico de sepsis</b>			
Ancho de distribución de monocitos	Cuantitativa Continua	Razón	Valor absoluto en Femtolitros (fL)
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Quick SOFA	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Puntaje escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) al ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo.	Cuantitativa discreta	Razón	Puntaje total
Tipo de infección asociada a la sepsis	Cualitativa Categórica	Nominal	Clasificación según el sitio de infección
Aislamiento de germen asociado a la sepsis	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No
Tipo de germen asociado a la sepsis	Cualitativa Categórica	Nominal	Hongos. Virus. Bacterias.
Diagnóstico de sepsis	Cualitativa, dicotómica.	Nominal	Si/No

Se señalan en color amarillo, las variables dependientes.

### **Plan de recolección de información:**

El residente recolectará la información pertinente para este trabajo de investigación, esta información será extraída de las historias clínicas de los individuos que ingresen al servicio de urgencias con sospecha de sepsis, a través de la utilización de un código CIE-10 relacionado con infecciones, sepsis, choque séptico o septicemia, se identificarán los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Una vez detectados los pacientes candidatos a incluir en esta investigación, se procederá a la evaluación de historias clínicas en el sistema de historia clínica electrónica institucional (SAHI) estos datos se integrarán a un instrumento de recolección de elaboración propia (ver anexo). Para garantizar la calidad de la información se menciona el uso estricto de los criterios de inclusión y exclusión, un instrumento de recolección de datos que permita la recolección consistente y estandarizada de las variables establecidas, una adecuada capacitación de las personas (por ejemplo, estudiantes u otros residentes) que apoyen en la recolección de datos. Esta información se registrará en un formato de Excel, en donde se construirá la base de información, para su posterior detalle estadístico.

### **Análisis estadístico:**

Realizar un análisis descriptivo de las variables escogidas del siguiente modo: las *variables cualitativas* serán presentadas mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las *variables cuantitativas* en medidas de tendencia central y dispersión; media y desviación estándar para los datos con distribución normal, y mediana y rango intercuartílico para los que no tengan una distribución normal, la normalidad se evaluará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para un nivel de significancia del 5% ( $p < 0.05$ ). Para el análisis principal, se calcularán los

valores del ADM y luego se categorizarán los datos lo descrito en la evidencia científica como punto de corte relacionado con inflamación sistémica, organizando las variables en los siguientes grupos:

- ADM  $\leq 20\%$  y  $> 20\%$
- Leucocitos  $\leq 12.000$  cél/ $\mu\text{L}$  y  $> 12.000$  cél/ $\mu\text{L}$
- Plaquetas  $\leq 100.000$  mil/ $\mu\text{L}$  y  $> 100.000$  mil/ $\mu\text{L}$
- SIRS  $< 2$  punto y  $\geq 2$  punto
- qSOFA  $< 2$  punto y  $\geq 2$  punto
- PCR  $\leq 5$  mg/L y  $> 5$  mg/L
- Procalcitonina  $\leq 2$  ng/mL y  $> 2$  ng/mL

Posteriormente, se evaluará el rendimiento diagnóstico de cada uno de estos parámetros, individualmente y en combinación, utilizando una tabla de contingencia 2x2, tomando como *gold standard* el diagnóstico clínico confirmado de sepsis, basado en criterios clínicos y de laboratorio establecidos. Se calcularán los siguientes indicadores de rendimiento diagnóstico:

- **Sensibilidad:** será  $a / (a + c)$
- **Especificidad:** será  $d / (b + d)$
- **Valor predictivo positivo (VPP):** será  $a / (a + b)$
- **Valor predictivo negativo (VPN):** será  $d / (c + d)$
- **Razón de verosimilitud positiva (LR+):** será  $\text{sensibilidad} / (1 - \text{especificidad})$
- **Razón de verosimilitud negativa (LR-):** será  $(1 - \text{sensibilidad}) / \text{especificidad}$
- **Exactitud global:** será  $(a + d) / (a + b + c + d)$
- **Odds ratio diagnóstico (DOR):** será  $(a / c) / (b / d)$

Además, se construirá una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para evaluar el área bajo la curva (AUC) de cada biomarcador y escala, lo cual permitirá comparar su capacidad discriminativa. El análisis estadístico se realizará con el programa estadístico SPSS versión 24.

## Tabla de contingencia

		Sepsis confirmada (según criterios diagnósticos de sepsis-3)	
		Presente	Ausente
Ancho de distribución monocitos - ADM	de		
	de		
Positivo		a	b
Negativo		c	d

Siendo:

a = Verdaderos positivos.

b = Falsos positivos.

c = Falsos negativos.

d = Verdaderos negativos.

### Dificultades y limitaciones del estudio:

Dentro de las trascendentales dificultades de este proyecto, se encuentra el carácter retrospectivo del mismo, lo cual implica datos incompletos e inexactos; es por eso por lo que cuando los datos de los pacientes sean insuficientes, para el correcto desarrollo de este estudio de investigación, estos pacientes serán excluidos. Otra limitación importante es que aún hoy, la definición de sepsis es muy bizarra, incluso, los criterios diagnósticos han venido variando desde su conceptualización, se utilizarán los últimos criterios diagnósticos establecidos por la literatura científica a nivel internacional, entendiendo que incluso estos pueden llegar a variar en el futuro. Algunos sesgos para considerar en este trabajo de investigación son:

**Sesgo de selección:** la selección de basada en códigos CIE-10 puede no captar todos los casos de sepsis, especialmente si los códigos no se utilizaron de manera consistente en la elaboración de la historia clínica.

*Control de sesgos:* se utilizará la máxima cantidad posible de códigos CIE-10 y relacionados para intentar abarcar la mayor cantidad de pacientes con este diagnóstico.

**Sesgo de información:** la toma de información implica riesgos.

*Control sesgo:* capacitación del personal encargado en recoger datos, uso de instrumento de recolección de información electrónica que permita una información uniforme y con mínimos errores de transcripción.

**Sesgo de espectro:** puede ocurrir dado a una selección de pacientes que limite subgrupos específicos como aquellos que se encuentren en estados graves o críticos, excluyendo casos más leves o atípicos de sepsis.

*Control de sesgos:* aunque la sepsis se considera una condición de gravedad, el uso de criterio de inclusión y exclusión busca abarcar tanto casos graves como leves de sepsis, diferentes edades y géneros, y otras características relevantes como comorbilidades. Esto garantizará que los resultados sean más generalizables.

## CRONOGRAMA:

Etapas	Meses																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Planificación</b>																		
Elección del tema	■																	
Revisión bibliográfica	■	■																
Elaboración del proyecto	■	■																
<b>Organización</b>																		
Entrega del proyecto al comité de ética e investigación			■															
Aprobación del protocolo por parte de los comités pertinentes			■	■	■													
<b>Ejecución</b>																		
Revisión de historias clínicas						■	■	■	■									
Elaboración de la base de datos						■	■	■	■									
<b>Análisis de datos</b>																		
Procesamiento de los datos y análisis de resultados										■	■	■	■					
Construcción de resultados										■	■	■	■					
<b>Informe final</b>																		
Redacción de artículo científico													■	■	■			



## **ASPECTOS ÉTICOS:**

Según la Resolución No. 008430 de 1993 (52) emitida por el Ministerio de Salud, que proporciona las directrices científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio se clasifica como una investigación *SIN RIESGO*. De acuerdo con el artículo 11, capítulo 1 de dicha resolución, el presente proyecto se ajusta a métodos de investigación documental retrospectiva. Por consiguiente, no se requerirá consentimiento informado de los participantes, pero sí la aprobación del comité de investigación y ética institucional. El registro de datos se ajustará a todas las normativas vigentes en cuanto a al resguardo de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la Resolución No. 1995 de 1999 (53) y la Ley Estatutaria de habeas data 1581 de 2012 (54) por la cual se dictan las disposiciones generales documentadas en el Decreto Nacional 1377 del 2013 (55). Los datos recolectados serán guardados en el instrumento donde solo los presentes investigadores tienen acceso. No se identificará a los individuos, y cualquier dato de identificación personal de los sujetos será omitido. Además, este estudio se adhiere a las normas científicas internacionales, protocolo Helsinki y principios de Belmont. Será presentado al comité de Investigación institucional para su concepto.

## PRESUPUESTO:

Rubro	Descripción	Valor unitario (pesos)	Número	Total (pesos)
Investigador principal	Médico urgenciólogo	\$100.000	2 horas semanales por 18 meses (144 horas)	\$14.400.000
Investigador principal	Residente medicina de urgencias y emergencias PUJ-HUSI	\$50.000	2 horas semanales por 18 meses (144 horas)	\$7.200.000
Materiales	Computador	\$3.000.000	1 (uno)	\$3.020.000
	Fotocopias	\$100	200 (doscientos)	
Publicación	Publicación en revista indexada	\$3.000.000	1 (una)	\$3.000.000
Software estadístico	Suscripción mensual	\$471.141	3 meses	\$1.423.423
Asesor estadístico	Apoyo estadístico	\$1.800.000	1 (un) mes	\$1.800.000
<b>Total</b>				<b>\$30.843.423</b>

## RESULTADOS:

La edad media de la población fue de  $63,0 \pm 17,8$  años (rango 18–98) y el peso promedio al ingreso fue de  $65,7 \pm 12,7$  kg. La muestra incluyó 162 mujeres (46,4 %) y 187 hombres (53,6 %).

Respecto a los signos vitales al ingreso, la presión arterial sistólica media fue de  $100,4 \pm 27,0$  mmHg, la diastólica de  $60,8 \pm 15,7$  mmHg, la frecuencia cardíaca de  $92,4 \pm 22,9$  lpm, la frecuencia respiratoria de  $19,8 \pm 3,9$  rpm y la saturación de O<sub>2</sub> de  $90,5 \pm 5,9$  %.

En los parámetros de laboratorio, el recuento leucocitario promedio fue de  $14\,071,2 \pm 8\,302,7$  cél/ $\mu$ L y el de plaquetas de  $206\,595,7 \pm 161\,478,9$  mil/ $\mu$ L. El lactato medio se situó en  $2,5 \pm 2,3$  mmol/L y la PCR en  $39,5 \pm 37,2$  mg/L. La procalcitonina mostró una mediana de 0,38 ng/mL (IQR 0,23–0,70).

Entre las comorbilidades registradas, las más frecuentes fueron enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica (11,7 % cada una), seguidas de cirrosis hepática (4,3 %), enfermedad cerebrovascular (3,4 %), VIH/SIDA (2,3 %) e inmunodeficiencia no VIH (1,7 %).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de la cohorte (n = 349)

<b>Características</b>	<b>Total (n=349)</b>
<b>Edad, años (media <math>\pm</math> DE)</b>	63.0 $\pm$ 17.8
<b>Rango de edad, años (mín–máx)</b>	18–98
<b>Sexo, n (%)</b>	
• Femenino	162 (46.4%)
• Masculino	187 (53.6%)
<b>Peso, kg (media <math>\pm</math> DE)</b>	65.7 $\pm$ 12.7
<b>Presión arterial sistólica, mmHg (media <math>\pm</math> DE)</b>	100.4 $\pm$ 27.0
<b>Presión arterial diastólica, mmHg (media <math>\pm</math> DE)</b>	60.8 $\pm$ 15.7
<b>Frecuencia cardíaca, lpm (media <math>\pm</math> DE)</b>	92.4 $\pm$ 22.9
<b>Frecuencia respiratoria, rpm (media <math>\pm</math> DE)</b>	19.8 $\pm$ 3.9
<b>Saturación de O<sub>2</sub>, % (media <math>\pm</math> DE)</b>	90.5 $\pm$ 5.9
<b>Leucocitos, cél/<math>\mu</math>L (media <math>\pm</math> DE)</b>	14071.2 $\pm$ 8302.7
<b>Plaquetas, mil/<math>\mu</math>L (media <math>\pm</math> DE)</b>	206595.7 $\pm$ 161478.9
<b>Lactato, mmol/L (media <math>\pm</math> DE)</b>	2.5 $\pm$ 2.3
<b>PCR, mg/L (media <math>\pm</math> DE)</b>	39.5 $\pm$ 37.2
<b>Procalcitonina, ng/mL (mediana [IQR])</b>	0.38 [0.23–0.70]
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	41 (11.7%)

<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	12 (3.4%)
<b>Enfermedad vascular periférica</b>	41 (11.7%)
<b>Cirrosis hepática</b>	15 (4.3%)
<b>Inmunodeficiencia (no VIH)</b>	6 (1.7%)
<b>VIH/SIDA</b>	8 (2.3%)

La alteración del ancho de distribución de monocitos (ADM) presentó una media de  $25,9 \pm 8,9$  %, con 85 pacientes (24,4 %) mostrando  $ADM \leq 20$  % y 264 (75,6 %) con  $ADM > 20$  % (Tabla 2).

El recuento leucocitario medio fue de  $14\ 071,2 \pm 8\ 302,7$  cél/ $\mu$ L; 141 pacientes (40,4 %) tuvieron leucocitos  $\leq 12\ 000$  cél/ $\mu$ L y 208 (59,6 %)  $> 12\ 000$  cél/ $\mu$ L. El recuento de plaquetas promedió  $206\ 595,7 \pm 161\ 478,9$  mil/ $\mu$ L; 75 sujetos (21,5 %) presentaron plaquetas  $\leq 100\ 000$  mil/ $\mu$ L y 274 (78,5 %)  $> 100\ 000$  mil/ $\mu$ L.

El puntaje SIRS no registró casos con  $\geq 2$  puntos (0 %). El qSOFA mediano fue de 1,00 (IQR 0,00–1,00), con 273 pacientes (78,2 %) con  $< 2$  puntos y 76 (21,8 %) con  $\geq 2$  puntos.

La PCR mostró una media de  $39,5 \pm 37,2$  mg/L, con solo 4 casos (1,1 %) con  $PCR \leq 5$  mg/L y 345 (98,9 %)  $> 5$  mg/L. La procalcitonina mediana fue de 0,38 ng/mL (IQR 0,23–0,70); 332 pacientes (95,1 %) presentaron valores  $\leq 2$  ng/mL y 17 (4,9 %)  $> 2$  ng/mL.

Sepsis confirmada se documentó en 191 pacientes (54,7 %) (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros de severidad y biomarcadores en la cohorte (n = 349)

<b>Características</b>	<b>Total (n=349)</b>
<b>ADM, % (media <math>\pm</math> DE)</b>	$25.9 \pm 8.9$
<b>ADM <math>\leq 20\%</math></b>	85 (24.4%)
<b>ADM <math>&gt; 20\%</math></b>	264 (75.6%)
<b>Leucocitos, cél/<math>\mu</math>L (media <math>\pm</math> DE)</b>	$14071.2 \pm 8302.7$

<b>Leucocitos <math>\leq 12.000</math> cél/<math>\mu</math>L</b>	141 (40.4%)
<b>Leucocitos <math>&gt; 12.000</math> cél/<math>\mu</math>L</b>	208 (59.6%)
<b>Plaquetas, mil/<math>\mu</math>L (media <math>\pm</math> DE)</b>	206595.7 $\pm$ 161478.9
<b>Plaquetas <math>\leq 100.000</math> mil/<math>\mu</math>L</b>	75 (21.5%)
<b>Plaquetas <math>&gt; 100.000</math> mil/<math>\mu</math>L</b>	274 (78.5%)
<b>SIRS (puntos) (mediana [IQR])</b>	nan [nan–nan]
<b>SIRS <math>&lt; 2</math> puntos</b>	0 (0.0%)
<b>SIRS <math>\geq 2</math> puntos</b>	0 (0.0%)
<b>qSOFA (puntos) (mediana [IQR])</b>	1.00 [0.00–1.00]
<b>qSOFA <math>&lt; 2</math> puntos</b>	273 (78.2%)
<b>qSOFA <math>\geq 2</math> puntos</b>	76 (21.8%)
<b>PCR, mg/L (media <math>\pm</math> DE)</b>	39.5 $\pm$ 37.2
<b>PCR <math>\leq 5</math> mg/L</b>	4 (1.1%)
<b>PCR <math>&gt; 5</math> mg/L</b>	345 (98.9%)
<b>Procalcitonina, ng/mL (mediana [IQR])</b>	0.38 [0.23–0.70]
<b>Procalcitonina <math>\leq 2</math> ng/mL</b>	332 (95.1%)
<b>Procalcitonina <math>&gt; 2</math> ng/mL</b>	17 (4.9%)
<b>Sepsis confirmada</b>	191 (54.7%)

Tabla 3 muestra los indicadores de desempeño de cada variable en la predicción de sepsis confirmada.

El marcador con mayor sensibilidad fue la PCR  $> 5$  mg/L (99 %), aunque con una especificidad muy baja (2 %), un LR+ de 1,01, un LR– de 0,28 y un DOR de 3,68. En contraste, la procalcitonina  $> 2$  ng/mL presentó la especificidad más alta (96 %) pero la sensibilidad más baja (6 %), con LR+ 1,52, LR– 0,98 y DOR 1,55.

Entre las escalas clínicas, el qSOFA  $\geq 2$  puntos alcanzaron una especificidad de 85 % y un VPP de 70 %, con LR+ 1,91, LR– 0,85 y DOR 2,25, mientras que el SIRS ( $\geq 2$  criterios) mostró sensibilidad de 49 % y especificidad de 56 %, con DOR 1,22.

En los biomarcadores hematológicos, el ADM > 20 % obtuvo sensibilidad de 77 % y especificidad de 27 %, con VPP 56 %, VPN 49 %, LR+ 1,06, LR- 0,85 y DOR 1,25; los leucocitos > 12 000 cél/μL presentaron sensibilidad de 64 % y especificidad de 46 % (DOR 1,55), y las plaquetas ≤ 100 000 mil/μL registraron especificidad de 83 % y sensibilidad de 25 % (DOR 1,63).

La exactitud global de estos parámetros osciló entre 47 % (procalcitonina) y 56 % (leucocitos)

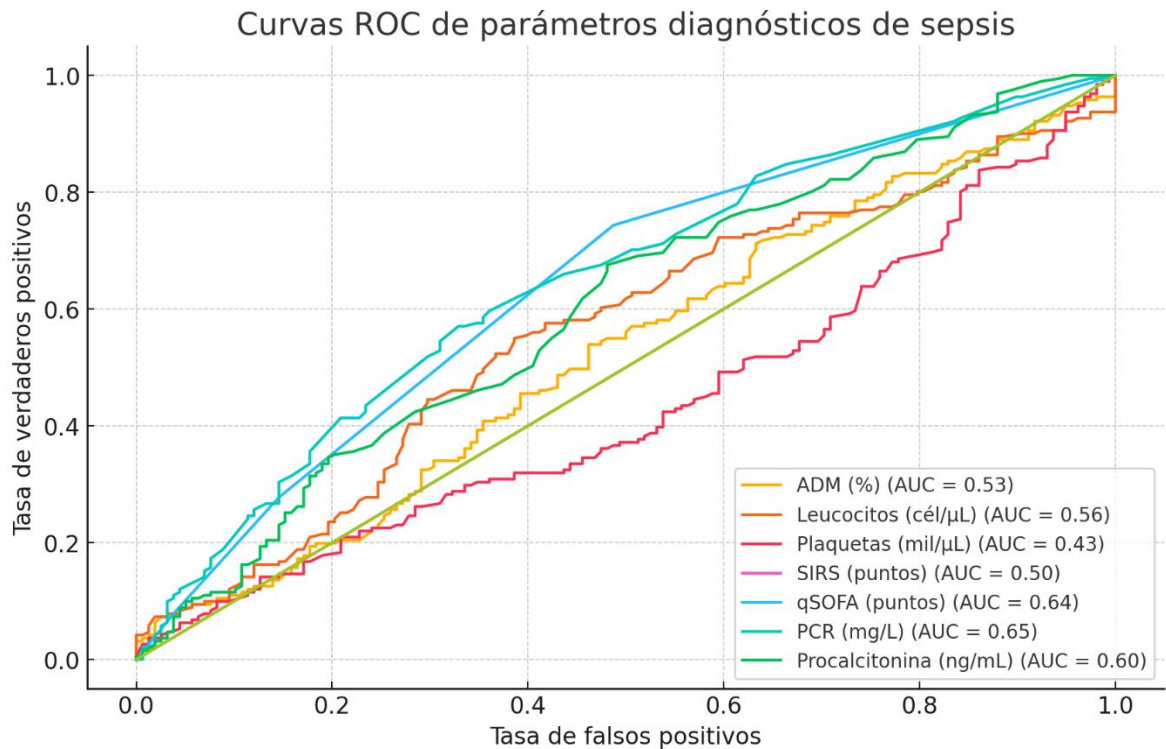
Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de parámetros en la predicción de sepsis

<b>Variable</b>	<b>Sensibili dad</b>	<b>Especifici dad</b>	<b>VP P</b>	<b>VP N</b>	<b>LR +</b>	<b>LR -</b>	<b>Exactit ud</b>	<b>DO R</b>
<b>ADM &gt;20%</b>	0.77	0.27	0.5 6	0.4 9	1.0 6	0.8 5	0.54	1.2 5
<b>Leucocitos &gt;12,000 cél/μL</b>	0.64	0.46	0.5 9	0.5 2	1.2	0.7 7	0.56	1.5 5
<b>Plaquetas ≤100,000 mil/μL</b>	0.25	0.83	0.6 4	0.4 8	1.4 7	0.9	0.51	1.6 3
<b>SIRS Si (≥2 criterios)</b>	0.49	0.56	0.5 7	0.4 8	1.1 1	0.9 1	0.52	1.2 2
<b>qSOFA ≥2 puntos</b>	0.28	0.85	0.7	0.4 9	1.9 1	0.8 5	0.54	2.2 5
<b>PCR &gt;5 mg/L</b>	0.99	0.02	0.5 5	0.7 5	1.0 1	0.2 8	0.55	3.6 8
<b>Procalcitonina &gt;2 ng/mL</b>	0.06	0.96	0.6 5	0.4 6	1.5 2	0.9 8	0.47	1.5 5

La PCR presentó el mayor valor de AUC, con 0,65, seguida de cerca por el puntaje qSOFA con 0,64. La procalcitonina alcanzó un AUC de 0,60, mientras que

el recuento de leucocitos se situó en 0,56 y la alteración del ancho de distribución de monocitos en 0,53. El puntaje SIRS mostró un AUC de 0,50 y las plaquetas el menor desempeño, con un AUC de 0,43 (Figura 1).

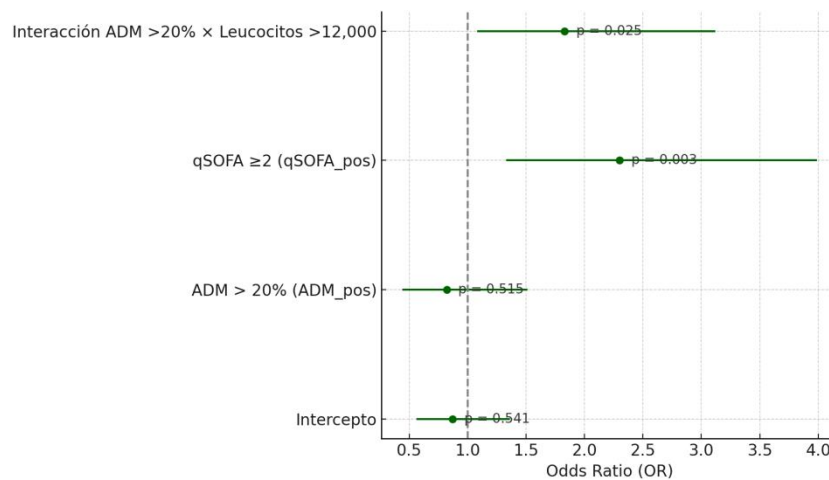
**Figura 1. Curvas ROC de parámetros diagnósticos de sepsis**



En cuanto al modelo de regresión logística para predecir sepsis confirmada la presencia de ADM > 20 % no se asoció de forma significativa con el desenlace (OR 0,82; IC 95 % 0,44–1,51; p=0,515). Por su parte, un qSOFA  $\geq$  2 puntos se relacionaron con un incremento en la probabilidad de sepsis (OR 2,30; IC 95 % 1,33–3,99; p=0,003). La interacción entre ADM > 20 % y recuento de leucocitos > 12 000 cél/μL presentó una OR de 1,83 (IC 95 % 1,08–3,12; p=0,025). La prueba de bondad de ajuste de Hosmer–Lemeshow indicó un adecuado ajuste del modelo (p=0,3832).

Tabla 4. Análisis de regresión logística multivariable para predicción de sepsis.

Variable	OR	IC 95%	P
Intercepto	0.87	0.56–1.36	0.541
ADM >20 % (ADM_pos)	0.82	0.44–1.51	0.515
qSOFA $\geq$ 2 (qSOFA_pos)	2.3	1.33–3.99	0.003
Interacción ADM > 20 % $\times$ Leucocitos > 12 000 (ADM_pos $\times$ LEU_pos)	1.83	1.08–3.12	0.025
<b>Valor de p de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow = 0.3832</b>			



Este gráfico representa un modelo de regresión logística que evalúa la asociación entre variables clínicas clave (qSOFA, ADM, leucocitos y su interacción) y un desenlace adverso en el diagnóstico de sepsis.

El qSOFA  $\geq$ 2 (OR = 2.3, IC 95%: 1.33–3.99, p = 0.003): Este resultado respalda el valor del qSOFA como una herramienta efectiva para identificar pacientes con riesgo aumentado de eventos adversos. Un OR superior a 2 indica más del doble de probabilidad de presentar el desenlace clínico en pacientes con qSOFA elevado.

La Interacción entre ADM >20% y Leucocitos >12,000 (OR = 1.83, IC 95%: 1.08–3.12, p = 0.025): Este hallazgo es particularmente relevante. Aunque el ADM >20% por sí solo no fue estadísticamente significativo (p = 0.515), su

combinación con una leucocitosis significativa sí lo fue. Esto sugiere que el valor diagnóstico del ADM se potencia cuando se interpreta junto con otros marcadores inflamatorios tradicionales como los leucocitos. En la práctica clínica, esto puede implicar que el ADM no debe utilizarse de forma aislada, pero su utilidad como herramienta complementaria podría mejorar la capacidad predictiva cuando se usa en conjunto con parámetros clásicos como el recuento leucocitario.

El ADM >20% solo (OR = 0.82, IC 95%: 0.44–1.51, p = 0.515): No se asoció de manera significativa con el desenlace. Este resultado refuerza la noción de que, aunque el ADM tiene potencial, su interpretación aislada puede ser limitada

## **DISCUSIÓN:**

Este estudio evaluó el rendimiento diagnóstico del ancho de distribución de monocitos (ADM) siendo una herramienta complementaria con la finalidad de la detección temprana de sepsis en enfermos adultos que acudieron a un hospital de alta complejidad en Colombia. Para la cohorte de 349 pacientes, un ADM > 20% mostró una sensibilidad del 77%, una especificidad del 27%, área bajo la curva (AUC) de 0,53. Aunque el ADM no se correlacionó significativamente con el diagnóstico de sepsis en el modelo de regresión logística (OR 0,82; IC 95% 0,44–1,51; p = 0,515), su combinación con leucocitos > 12.000 cél/ $\mu$ L mostró una correlación significativa (OR 1,83; IC 95% 1,08–3,12; p = 0,025), lo que sugiere un posible beneficio sinérgico.

Los hallazgos de nuestro estudio son en cierta medida consistentes con investigaciones previas que sugieren que el ADM es un biomarcador prometedor para la identificación temprana de sepsis. Crouser et al. (2020) reportaron que un ADM elevado podría mejorar la identificación temprana de sepsis en urgencias, alcanzando sensibilidades de 75–80% y especificidades de 40–60%, con AUC entre 0,65 y 0,75. Agnello et al. (2020) también encontraron que un ADM > 20%

era un predictor confiable, con razones de probabilidad ajustadas mayores a 2,0 en modelos multivariados. Aunque nuestros valores de sensibilidad son similares (77%), la especificidad es significativamente más baja, lo que podría explicarse por diferencias en la población evaluada, los puntos de corte utilizados o las condiciones clínicas al momento del ingreso (56).

En línea con nuestros hallazgos, (PCR) demostró alta sensibilidad (99%) con una capacidad discriminativa modesta (AUC 0,65), mientras que la procalcitonina presentó una baja sensibilidad (6%) pero alta especificidad (96%), como se ha reportado en varios estudios sistemáticos y metaanálisis. Esto confirma que, por sí solo, ningún biomarcador logra un rendimiento óptimo, destacando la necesidad de modelos combinados (57).

Nuestros resultados indican una capacidad de discriminación limitada, en contraste con estudios previos que reportaron un rendimiento diagnóstico superior del ADM en la detección de sepsis. Por ejemplo, Jo et al. (2022) evaluaron el ADM para enfermos con sospecha de infección durante atención de urgencias y hallaron un punto de corte de 24,1, un AUC de 0,79, una sensibilidad del 74% y una especificidad del 70%, superando a otros biomarcadores como la procalcitonina (PCT) y la PCR. En un metaanálisis que incluyó 19 estudios sobre sepsis, Malinowska et al. (2023) reportaron un AUC promedio para el ADM entre 0,74 y 0,94, con sensibilidades entre 69% y 79% y especificidades entre 57% y 86%, dependiendo del estándar de referencia y del tipo de anticoagulante utilizado **[58,59]**.

Por el contrario, nuestro estudio encontró un AUC de solo 0,53 para el ADM, apenas superior al azar. Existen varias razones para esta discrepancia. Primero, las características de la población colombiana analizada, como comorbilidades subyacentes y diferencias en la prevalencia de sepsis (54,7% en nuestra cohorte), pueden influir en la variabilidad del ADM. Segundo, la comparabilidad de los resultados puede verse afectada por variaciones en el procesamiento hematopatológico y en los puntos de corte utilizados que definen ADM elevado.

Por ejemplo, mientras algunos estudios usan un valor de corte de 20,0, otros emplean valores más altos, lo cual puede afectar la sensibilidad y especificidad reportadas (58,59).

La falta de una correlación significativa entre el ADM y la sepsis en el análisis multivariado es otro hallazgo inquietante de nuestro estudio. Esto contrasta con estudios realizados en (UCI) que encontraron la razón de probabilidad significativa para el ADM incluso después de controlar otras variables clínicas. Por ejemplo, Polilli et al. (2021) hallaron que un ADM > 23 se asociaba con una OR de 17,64 (IC 95%: 5,53–67,91) para predecir sepsis en pacientes críticos. Esta discrepancia podría indicar una menor capacidad del ADM para distinguir la sepsis en etapas tempranas de presentación en urgencias, lo que resalta su potencial como marcador auxiliar más que como herramienta aislada (60).

En conclusión, aunque el ADM ha demostrado un rendimiento diagnóstico prometedor en estudios previos, nuestros hallazgos sugieren que su utilidad puede ser limitada en ciertos contextos clínicos y poblacionales. Se requieren estudios adicionales que evalúen la variabilidad del ADM en diversas poblaciones y escenarios clínicos para determinar su aplicabilidad y efectividad como biomarcador de sepsis.

Una limitación importante es el diseño retrospectivo, que conlleva riesgo de sesgos de información y selección, así como pérdida de datos. Además, la baja especificidad del ADM puede limitar su uso como prueba única. También se excluyeron pacientes con comorbilidades inmunosupresoras, que limita la generalización de los hallazgos. No obstante, el estudio presenta varias fortalezas, como una muestra representativa de un centro de alta complejidad, el uso de criterios diagnósticos actuales (Sepsis-3), un análisis robusto que incluye regresión y curvas ROC, y la comparación con múltiples biomarcadores y escalas clínicas.

Los resultados respaldan la investigación del ADM como componente de combinaciones diagnósticas, particularmente con leucocitos, para aumentar la sensibilidad sin sacrificar en exceso la especificidad. Aunque el ADM no debe utilizarse de forma aislada, su incorporación en algoritmos multimarcadores puede mejorar la identificación temprana de la sepsis en urgencias. Se requieren estudios prospectivos, idealmente multicéntricos y con evaluación secuencial de biomarcadores, para confirmar su utilidad y evaluar su relación costo-efectividad. Además, debe investigarse su rol en algoritmos de inteligencia artificial aplicables a triaje automatizado.

Se utilizó un analizador hematológico Beckman Coulter DxH 900, que si bien está aprobado para uso diagnóstico, ha demostrado limitaciones frente a otros sistemas como Sysmex o citometría de flujo, especialmente en diferenciar inflamación viral de sepsis bacteriana.

La etnicidad latinoamericana podría influir en los valores basales de distribución celular, afectando la sensibilidad del ADM.

Los pacientes incluidos tenían, en su mayoría, cuadros clínicos de severidad leve a moderada, a diferencia de otros estudios que se enfocaron en pacientes críticamente enfermos.

El hallazgo más relevante de este estudio es que el ADM cobra valor cuando se interpreta junto con leucocitos, sugiriendo que su utilidad se maximiza en un enfoque combinado. Este resultado reafirma la necesidad de contextualizar los biomarcadores en la realidad clínica y tecnológica de cada entorno. Aunque el ADM por sí solo no mostró utilidad diagnóstica significativa, su combinación con leucocitos elevó su valor predictivo. Esto sugiere que el ADM debe interpretarse de forma integrada con otros marcadores inflamatorios. Es necesario validar estos hallazgos en estudios prospectivos y con tecnologías alternativas.

## CONCLUSIÓN

En la predicción de sepsis en pacientes adultos en urgencias, el ADM demostró una sensibilidad aceptable pero una especificidad pobre, y no se correlacionó significativamente con el diagnóstico en modelos multivariados. Sin embargo, su combinación con otros biomarcadores, como el recuento leucocitario, puede mejorar el rendimiento diagnóstico. Aunque no se recomienda su uso como prueba independiente, el ADM puede tener un papel complementario en modelos clínicos predictivos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. 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. 23 de febrero de 2016;315(8):801.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med. 1 de febrero de 2016;193(3):259-72.
3. Ministerio de Salud. Mortalidad en Colombia. Periodo 2020-2021. Medición de la Mortalidad por todas las causas y Covid-19. [Internet]. 2022. Disponible en: chrome-

extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/mortalidad-colombia-periodo-2020-2021.pdf

4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. marzo de 2017;45(3):486-552.
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock\*: *Critical Care Medicine*. junio de 2006;34(6):1589-96.
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med*. julio de 1996;22(7):707-10.
7. Wang C, Xu R, Zeng Y, Zhao Y, Hu X. A comparison of qSOFA, SIRS and NEWS in predicting the accuracy of mortality in patients with suspected sepsis: A meta-analysis. Rostami A, editor. *PLoS ONE*. 15 de abril de 2022;17(4): e0266755.
8. Uusitalo-Seppälä R, Huttunen R, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, Vahlberg T, et al. Pentraxin 3 (PTX3) Is Associated with Severe Sepsis and Fatal Disease in Emergency Room Patients with Suspected Infection: A Prospective Cohort Study. Rottman M, editor. *PLoS ONE*. 14 de enero de 2013;8(1): e53661.
9. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-

- reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. Azevedo LCP, editor. PLoS ONE. 20 de julio de 2017;12(7): e0181704.
10. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. enero de 2018;18(1):95-107.
  11. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 17 de enero de 2017;317(3):301.
  12. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet*. julio de 2018;392(10141):75-87.
  13. Lee SM, Lee JH, Kim K, Jo YH, Lee J, Kim J, et al. The clinical significance of changes in red blood cell distribution width in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Exp Emerg Med*. 30 de septiembre de 2016;3(3):139-47.
  14. De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, De Jongh-Leuvenink J, Van Der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5): R192.
  15. Crouser ED, Parrillo JE, Martin GS, Huang DT, Hausfater P, Grigorov I, et al. Monocyte distribution width enhances early sepsis detection in the emergency department beyond SIRS and qSOFA. *J intensive care*. diciembre de 2020;8(1):33.
  16. Jo SJ, Kim SW, Choi JH, Choi SP, Lee J, Lim J. Monocyte distribution width (MDW) as a useful indicator for early screening of sepsis and discriminating

- false positive blood cultures. Chalmers J, editor. PLoS ONE. 20 de diciembre de 2022;17(12): e0279374.
17. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2016;193(3):259-72.
  18. Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgraduate Medical Journal*. 1 de octubre de 2017;93(1104):626-34.
  19. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level\*. *Critical Care Medicine*. diciembre de 2018;46(12):1889-97.
  20. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. noviembre de 2017;17(11):1180-9.
  21. Estenssoro E, Alegría L, Murias G, Friedman G, Castro R, Nin Vaeza N, et al. Organizational Issues, Structure, and Processes of Care in 257 ICUs in Latin America: A Study From the Latin America Intensive Care Network. *Critical Care Medicine*. agosto de 2017;45(8):1325-36.
  22. Ortiz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiología de la sepsis en unidades de cuidado intensivo en Colombia. *biomedica*. 2 de agosto de 2013;34(1):40.
  23. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C, et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated

- Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Netw Open*. 15 de febrero de 2019;2(2): e187571.
24. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*. mayo de 2014;2(5):380-6.
  25. Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. Finfer SR, Vincent JL, editores. *N Engl J Med*. 31 de octubre de 2013;369(18):1726-34.
  26. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. junio de 1992;101(6):1644-55.
  27. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference: Critical Care Medicine. abril de 2003;31(4):1250-6.
  28. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. noviembre de 2021;49(11): e1063-143.
  29. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. junio de 2018;44(6):925-8.
  30. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 8 de junio de 2017;376(23):2235-44.
  31. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. octubre de 1985;13(10):818-29.

32. 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*. 23 de febrero de 2016;315(8):762.
33. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *The American Journal of Emergency Medicine*. agosto de 2019;37(8):1490-7.
34. Namath A, Patterson AJ. Genetic Polymorphisms in Sepsis. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. marzo de 2011;23(1):181-202.
35. Sutherland AM, Walley KR, Russell JA. Polymorphisms in CD14, mannose-binding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults\*: *Critical Care Medicine*. marzo de 2005;33(3):638-44.
36. Engoren M, Jewell ES, Douville N, Moser S, Maile MD, Bauer ME. Genetic variants associated with sepsis. Zheng Y, editor. *PLoS ONE*. 11 de marzo de 2022;17(3): e0265052.
37. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2013;17(6): R282.
38. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. mayo de 2013;13(5):426-35.
39. Shannon O. The role of platelets in sepsis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. enero de 2021;5(1):27-37.

40. García-Álvarez A, Posada Franco Y, Martínez-Novillo González M, Hernández Álvarez E, Serrano García I, Sanz-Casla MT. Monocyte distribution width (MDW): study of reference values in blood donors. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 27 de mayo de 2024;62(6):1133-7.
41. Agnello L, Bivona G, Vidali M, Scazzone C, Giglio RV, Iacolino G, et al. Monocyte distribution width (MDW) as a screening tool for sepsis in the Emergency Department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 25 de octubre de 2020;58(11):1951-7.
42. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2013;17(6): R282.
43. Kim MH, Choi JH. An Update on Sepsis Biomarkers. *Infect Chemother*. 2020;52(1):1.
44. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. enero de 2020;395(10219):200-11.
45. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1): R15.
46. Agnello L, Sasso BL, Giglio RV, Bivona G, Gambino CM, Cortegiani A, et al. Monocyte distribution width as a biomarker of sepsis in the intensive care unit: A pilot study. *Ann Clin Biochem*. enero de 2021;58(1):70-2.
47. Zheng N, Zhu D, Han Y. Procalcitonin and C-reactive protein perform better than the neutrophil/lymphocyte count ratio in evaluating hospital acquired pneumonia. *BMC Pulm Med*. diciembre de 2020;20(1):166.

48. Malinovska A, Hernried B, Lin A, Badaki-Makun O, Fenstermacher K, Ervin AM, et al. Monocyte Distribution Width as a Diagnostic Marker for Infection. CHEST. julio de 2023;164(1):101-13.
49. Wu J, Li L, Luo J. Diagnostic and Prognostic Value of Monocyte Distribution Width in Sepsis. JIR. julio de 2022; Volume 15:4107-17.
50. 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. 23 de febrero de 2016;315(8):801.
51. Velasco Rodríguez VM. Muestreo y tamaño de la muestra: una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. Santa Fe: El Cid Editor; 2003.
52. Minsalud. Resolución N° 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. [Internet]. 1993. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
53. Resolución N° 1995 de 1999. Por la cual se establecen normas para el manejo de la Historia Clínica. Ministerio de Salud; 1999.
54. Ley 1581 de 2012. Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales. 2012.
55. Decreto N° 1377 de 2013. Por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 1581 de 2012, Derogado Parcialmente por el Decreto 1081 de 2015. 2012.
56. Meraj F, Shaikh S, Maqsood S, Kanani F, Khan H, Jamal S. Monocyte Distribution Width, a Novel Biomarker for Early Sepsis Screening and

- Comparison with Procalcitonin and C-Reactive Protein. *J Lab Physicians*. junio de 2023;15(2):294-9.
57. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 de mayo de 2013;13(5):426-35.
58. Cusinato M, Sivayoham N, Planche T. Sensitivity and specificity of monocyte distribution width (MDW) in detecting patients with infection and sepsis in patients on sepsis pathway in the emergency department. *Infection*. 1 de junio de 2023;51(3):715-27.
59. Malinowska A, Hernried B, Lin A, Badaki-Makun O, Fenstermacher K, Ervin AM, et al. Monocyte Distribution Width as a Diagnostic Marker for Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *CHEST*. julio de 2023;164(1):101-13.
60. Polilli E, Frattari A, Esposito JE, Stanziale A, Giurdanella G, Di Iorio G, et al. Monocyte distribution width (MDW) as a new tool for the prediction of sepsis in critically ill patients: a preliminary investigation in an intensive care unit. *BMC Emergency Medicine*. 22 de noviembre de 2021;21(1):147