

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Biomarcadores hematológicos de mortalidad en pacientes con Neumonía Severa por SARS COV 2 atendidos en el Hospital público de Trujillo

Área de investigación:

Unidad de Enfermedades Infecciosas y tropicales

Autor:

Bocanegra Estrada Sofía Milagros

Jurado evaluador:

Presidente: Arroyo Sánchez Gisel Eliana

Secretario: Arroyo Sánchez Abel Salvador

Vocal: Tafur Vargas Javier Wilder

Asesor:

Fernández Gómez Víctor Javier

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2201-5089>

Trujillo – Perú

2023

Fecha de Sustentación: 30/11/ 23

TESIS

ORIGINALITY REPORT

13%	12%	5%	6%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	hdl.handle.net Internet Source	7%
2	repositorio.urp.edu.pe Internet Source	2%
3	repositorio.ucv.edu.pe Internet Source	1%
4	revistamedica.imss.gob.mx Internet Source	1%
5	repositorio.upao.edu.pe Internet Source	1%
6	repositorio.upch.edu.pe Internet Source	1%
7	Submitted to Universidad Nacional de Trujillo Student Paper	1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On



DEDICATORIA

Dedicado a mis padres, Carlos Bocanegra y Palmira Estrada, que siempre fueron mi ejemplo a seguir y que pusieron toda su confianza en mí ya que nunca dejaron de creer en mis capacidades para lograr mis metas.

A mi hermano que me acompañó en este largo camino, siempre con esas palabras de aliento y motivación que me ayudaron a no rendirme.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por brindarme todas sus bendiciones, por darme la fortaleza que necesitaba en los momentos más difíciles, por ayudarme a ser perseverante para no rendirme y así terminar esta larga carrera.

A mis padres por la confianza que tuvieron en mí, ya que siempre me brindaron todo su apoyo incondicional y me dieron la fuerza suficiente para continuar

A mi asesor por todo su apoyo y conocimientos brindados para poder mejorar mi desempeño en la realización de este proyecto.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, el índice neutrófilo linfocito elevado y el volumen plaquetario elevado son biomarcadores hematológicos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico, observacional, de casos y controles. Se usó una muestra conformada por 128 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de neumonía severa por SARS COV 2 atendidos en el área COVID del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020-2022. Se hizo un análisis bivariado luego con dichas variables significativas se realizó un análisis multivariado. Se determinó si la amplitud de distribución aumentada, índice neutrófilo aumentado y volumen plaquetario aumentado son biomarcadores hematológicos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2, Además, se calculó el OR para cada variable y su asociación con mortalidad con $p < 0.05$.

Resultados: De 128 pacientes analizados se evidenció que: la amplitud de distribución eritrocitaria aumentada (ORa=3.368; IC 95%=1.050 – 10.805, $p = 0.041$), el índice neutrófilo linfocito aumentado (Ora =4.825; IC 95%=1.416 – 16.437, $p= 0.012$), y el volumen plaquetario aumentado (ORa=6.495; IC 95%=2.274 – 18.553, $p = 0.000$) son factores asociados a la mortalidad. Además, otras variables como la edad mayor a 65 años (ORa=2.992; IC 95%=1.065 – 8.403, $p = 0.038$), la presencia de hipertensión arterial (ORa=3.969; IC 95%=1.244 – 12.659, $p = 0.002$) se identificaron como potenciales factores asociados a la mortalidad.

Conclusión: La amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, el índice neutrófilo linfocito elevado y el volumen plaquetario elevado son biomarcadores hematológicos asociados a la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Palabras clave: Biomarcadores; Mortalidad; Pruebas hematológicas; SARS-CoV-2 (DeCS).

ABSTRACT

Objective: To determine if the increased erythrocyte distribution width, the elevated neutrophil-lymphocyte index, and the elevated platelet volume are hematological biomarkers of mortality in patients with severe pneumonia due to SARS CoV 2 treated at the Hospital Belén de Trujillo.

Material and methods: An analytical, observational, case-control study was carried out. A sample consisting of 128 medical records of patients with a diagnosis of severe pneumonia due to SARS COV 2 treated in the COVID area of the Belén Hospital in Trujillo during the period 2020-2022 was used. A bivariate analysis was performed, then a multivariate analysis was performed with these significant variables. It was determined whether the increased distribution width, increased neutrophil index and increased platelet volume are hematological biomarkers of mortality in patients with severe SARS CoV 2 pneumonia. In addition, the OR was calculated for each variable and its association with mortality with $p < 0.05$.

Results: Of 128 patients analyzed, it was evident that: the erythrocyte distribution width increased (ORa=3.368; 95% CI=1.050 - 10.805, $p = 0.041$), the neutrophil-lymphocyte index increased (ORa=4.825; 95% CI=1.416 - 16.437, $p = 0.012$), and the volume Increased platelet count (ORa=6.495; 95% CI=2.274 – 18.553, $p = 0.000$) are factors associated with mortality. In addition, other variables such as age over 65 years (ORa=2.992; 95% CI=1.065 - 8.403, $p = 0.038$), the presence of arterial hypertension (ORa=3.969; 95% CI=1.244 - 12.659, $p = 0.002$) were identified as potential factors associated with the mortality.

Conclusion: Increased erythrocyte distribution width, elevated neutrophil-lymphocyte index and elevated platelet volume are hematological biomarkers associated with mortality in patients with severe SARS CoV 2 pneumonia treated at the Belén Hospital in Trujillo.

Keywords: Biomarkers; Mortality; Hematological tests; SARS-CoV-2 (MeSH).

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada “BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA SEVERA POR SARS COV 2 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PÚBLICO DE TRUJILLO”, un estudio observacional retrospectivo de tipo casos y controles, que tiene como objetivo determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, el índice neutrófilo linfocito elevado y el volumen plaquetario elevado son biomarcadores hematológicos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2. Con la intención de contribuir a la evidencia científica indispensable en el manejo de la mortalidad por neumonía severa asociada a SARS-CoV-2 y así brindar un mayor provecho del uso de biomarcadores hematológicos, predictores de mortalidad.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

INDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
PRESENTACIÓN.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	15
III.OBJETIVOS.....	15
IV. HIPÓTESIS.....	16
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
5.1 Diseño de estudio.....	16
5.2 Población, muestra y muestreo.....	17
5.3. Criterios de selección.....	17
5.4 Unidad de análisis.....	18
5.5 Unidad de muestreo.....	18
5.6 Tamaño muestral.....	18
5.7 Definición operacional de variables.....	19
5.8 Operacionalización de variables.....	21
5.9 Procedimiento y técnicas.....	22
5.10 Plan de análisis de datos.....	23
5.11 Aspectos éticos.....	23
VI. RESULTADOS.....	24
VII. DISCUSIÓN.....	28
VIII. LIMITACIONES.....	32
IX. CONCLUSIONES.....	33
X. SUGERENCIAS.....	34
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
XII. ANEXOS.....	41

I. INTRODUCCIÓN

El brote de la enfermedad por SARS-CoV-2 (el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) pertenece a la familia de los coronavirus, se ha extendido rápidamente por todo el mundo, provocando una pandemia internacional y se considera altamente transmisible y patógeno, por lo que amenaza a la humanidad, la salud pública y la seguridad.¹

De manera global; hasta fines de 2021, las muertes por COVID-19 a nivel mundial llegaron a 5.94 millones, pero el número estimado del exceso de muertes durante la pandemia fue casi 3.07 veces mayor, alcanzando los 18.2 millones. Es decir, la tasa de exceso de mortalidad por COVID-19 para todas las edades fue de 120,3 por 100 000 habitantes.² Por lo que el número total de muertes por COVID-19 es un indicador clave para monitorear el progreso de la pandemia y a pesar de ser el resultado más común de los modelos de pronóstico de COVID-19 puede ser la medida de desempeño más controvertida.³

Por otro lado, hubo un grupo de países que evitaron aumentos significativos en la mortalidad por todas las causas (al menos 90%), y éstos comprenden a Bulgaria, Nueva Zelanda, Eslovaquia, Australia, la República Checa, Hungría, Polonia, Noruega, Dinamarca y Finlandia. Dicho resultado puede deberse a que actuaron tempranamente implementando diversas restricciones de movimiento o bloqueos y así lograron aislar los casos y sus contactos a través de sus sistemas de salud pública existentes.⁴

En Latinoamérica y Centroamérica, el número de muertes por millón de habitantes varía considerablemente entre los países analizados; las cifras más altas se encontraron en México (1342.41 muertes por millones de habitantes), Perú (1324,04 muertes/millón de habitantes) y Panamá (1320,69 muertes/millón de habitantes), y la más baja en Haití (21,84 muertes/millón de habitantes)⁵.

En Perú, COVID-19 llegó un con retraso comparado a países europeos, la mayor mortalidad se ubicó en Ica con 188 defunciones, seguido de Callao con 176 y Lima con 170 y la menor mortalidad se encontró en Apurímac con 22 y Puno con 25 defunciones

por 100 000 habitantes. Por lo tanto, el mayor número de fallecidos por departamento se ubicó en la región Costa, siendo una de las más habitadas del Perú⁶

Determinar qué pacientes tienen un alto riesgo de enfermedad grave o mortalidad es una parte esencial para entender esta enfermedad, se han identificado ciertas comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y obesidad, como aquellas con mayor probabilidad de complicar a un paciente⁷. Dentro de otras complicaciones con mayor riesgo de mortalidad se encontró a la sepsis, bacteriemia, shock, coagulación intravascular diseminada (CID) y dentro de los parámetros inflamatorios, la proteína C reactiva y la procalcitonina se asociaron a mayor riesgo de muerte con RR de 5,49 [IC 95%: 1,72-17,51] y 3,09 [IC 95%: 2,35-4,07] respectivamente. Los parámetros renales y hepáticos anormales, la hipernatremia e hiperpotasemia también se asocian con un mayor riesgo de muerte.⁸

Dentro de los biomarcadores hematológicos predictores de mortalidad tenemos a la razón neutrófilo linfocito (NLR) que es un marcador hematológico simple, económico, de uso común y rápidamente disponible; en el contexto de COVID-19, mostró una buena capacidad para distinguir casos graves de COVID-19. Variedad de estudios muestran un aumento de la NLR y su asociación con la mortalidad; pero con diferentes puntos de corte así como también difieren las condiciones asociadas a la mortalidad, como edad y sexo.⁹ La NLR es el biomarcador más estudiado en COVID-19 y fue confirmado por varios estudios, hasta la fecha, se conoce que la aparición de la infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por una reducción de linfocitos y que dicha reducción se correlaciona inversamente con la gravedad de la enfermedad. Por tanto, la NLR suele caracterizarse por un aumento de neutrófilos y una disminución de linfocitos. Sin embargo, dicho aumento aislado de neutrófilos y, en consecuencia, un NLR elevado, también está presente en otras condiciones como: infección bacteriana o fúngica, accidente cerebrovascular agudo, infarto de miocardio, aterosclerosis, traumatismo grave, cáncer y complicaciones posquirúrgicas.¹⁰

La amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) es una prueba de laboratorio simple y económico que es utilizado para medir la heterogeneidad de los volúmenes de eritrocitos (anisocitosis). Durante muchos años se usó exclusivamente para diagnóstico diferencial de la anemia, sin embargo, se está investigando como factor pronóstico

negativo de afecciones médicas agudas y crónicas.¹¹. Así como la relación con malos resultados en una gran variedad de estados patológicos, donde se incluyen enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y enfermedades críticas.¹² Los niveles elevados de este marcador han surgido como un poderoso marcador de pronóstico negativo y a corto plazo en pacientes con COVID grave y que esto puede darse en consecuencia de un aumento de reticulocitos.¹³. Por lo tanto, el aumento de dicho marcador podría ser muy útil para estimar la probabilidad de muerte en la población de pacientes con COVID-19.¹⁴

El volumen plaquetario medio (VPM), es un marcador simple, reproducible y de un modo fácil de evaluar la función y el tamaño de plaquetas, su estudio puede proporcionar información importante sobre el curso y pronóstico de distintas afecciones inflamatorias.¹⁵. Las plaquetas realizan interacciones complicadas con células circulantes y paredes vasculares durante procesos inflamatorios generalizados que se manifiestan en varias enfermedades, éstas pueden interactuar con los glóbulos blancos y el sistema inmunológico a través de proteínas involucradas en la formación de coágulos sanguíneos hemostáticos, así como también interactúan en infecciones virales ya que están asociadas con trombocitopenia y, en algunos casos, con trombosis.¹⁶. En pacientes con COVID-19, se desencadena una hiperreactividad plaquetaria que puede contribuir a la inmunotrombosis, estas respuestas exageradas se deben en parte al aumento de la producción y excreción de tromboxano A₂; por lo que dichos cambios parecen contribuir en eventos trombóticos en pacientes con COVID-19.¹⁷. En condiciones fisiológicas, el VPM es inversamente proporcional al recuento de plaquetas, esto quiere decir que el aumento de la producción de plaquetas va acompañado de una reducción de su volumen medio.¹⁸.

Simadibrata DM et al., desarrollaron un estudio titulado: razón neutrófilo/ linfocito al ingreso para predecir la gravedad y mortalidad de los pacientes con COVID-19, donde se incluyeron un total de 38 artículos, incluidos 5 699 pacientes con resultados de gravedad y 6 033 pacientes con resultados de mortalidad. Encontrando que los pacientes graves y los no supervivientes de COVID-19 tenían niveles más altos de NLR al momento del ingreso que los no graves y los supervivientes, siendo el cociente de riesgos (RR) de mortalidad combinado en pacientes con niveles elevados frente a normales fue de 2,74 (IC del 95%: 0,98 a 7,66)¹⁹.

López-Escobar A et al., desarrollaron un estudio titulado: hemograma como marcador de mortalidad hospitalaria en COVID-19, por medio de un diseño retrospectivo, observacional en 2 088 pacientes con el objetivo de investigar si la proporción de neutrófilos-linfocitos puede ayudar a identificar a los pacientes con COVID 19 con riesgo de desenlace fatal; los pacientes fueron categorizados de acuerdo a muerte intrahospitalaria; encontrando que en los modelos de regresión logística multivariable, la razón neutrófilo linfocito (OR 1,05; 95% CI 1.02 a 1.08, p = 0.00035) incrementa la letalidad²⁰.

Foy BH et al., desarrollaron un estudio titulado: asociación del ancho de distribución de glóbulos rojos con el riesgo de mortalidad en SARS-CoV-2, encontrando que en los pacientes donde se produjo un aumento de la amplitud de distribución eritrocitaria durante la hospitalización, tuvieron una mayor mortalidad en comparación con aquellos cuya amplitud no cambió; para los pacientes con amplitud normal, la mortalidad aumentó del 6% al 24%, y para aquellos con amplitud elevada al ingreso, la mortalidad aumentó del 22% al 40%, siendo esta diferencia significativa (p<0.05); concluyendo que la ADE es útil como pronóstico de mortalidad²¹.

Banon T et al., desarrollaron un estudio titulado: Evaluación del ancho de distribución de glóbulos rojos a partir de análisis de sangre comunitarios como predictor de hospitalización y mortalidad en adultos con SARS-CoV-2; con el objetivo de verificar si los valores de RDW comunitarios obtenidos antes del diagnóstico de COVID-19 se asocian con una mayor hospitalización y mortalidad de los pacientes con COVID-19; se incluyeron 4 168 pacientes; encontrando que 824 pacientes (19,8 %) tenían un valor de RDW alto $\geq 14,5$ %; reconociendo a la elevación de este marcador como factor pronóstico de hospitalización con un OR de 1,242 [IC 95 % = 1,187–2,688] y de mortalidad con un OR de 2,911 [IC 95 % = 1,928–4,395]²².

Quispe P et al., realizaron un estudio titulado: Volumen medio de plaquetas como predictor de la gravedad de la COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo en las tierras altas del Perú; donde analizaron si el VPM es un predictor de gravedad de COVID-19 y se encontró el VPM fue mayor en el grupo de enfermedad grave en comparación con el grupo no grave (10 vs. 9,5; p = 0,023). Por lo tanto, se realizó un

análisis para elegir el mejor punto de corte del VPM para predecir la gravedad y se estableció un valor de 10,15 fL tienen mayor riesgo de presentar enfermedad grave (RR 3,31 IC 95%: 1,47-7,43; $p = 0,004$).²³

Pyra Y. et al., realizaron un estudio titulado: Predictores de mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19, donde se registraron 239 admisiones durante un período de seguimiento; y 34 (14%) pacientes fallecieron durante la hospitalización. Leucocitosis, linfopenia, anemia, pruebas de función hepática y renal elevadas, hipoproteinemia, marcadores inflamatorios elevados, proteína C reactiva (PCR), ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH) y pruebas de coagulación (fibrinógeno, dímero D) se asociaron con mortalidad y, por otro lado, se concluyó que la edad (OR 1,2, IC: 1,01-1,43), frecuencia respiratoria (OR 1,38, IC: 1,07-1,77) y la PCR (OR 1,39, IC: 1,04-1,87) eran también predictores independientes de mortalidad.²⁴

La infección por SARS CoV 2 es responsable de la actual crisis sanitaria a escala mundial, esta pandemia global y la ausencia de un tratamiento antiviral específico, así como el desarrollo progresivo y aún insuficiente de un esquema de vacunación oportuno y efectivo conlleva con mucha frecuencia a que los pacientes que desarrollan neumonía evolucionen desfavorablemente, con riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria aguda, fallo de órganos y mortalidad intrahospitalaria aun ostenta cifras elevadas, particularmente en nuestro entorno en relación con otros sistemas sanitarios; es por ello que es necesario evaluar sistemas de predicción y pronóstico, al respecto existe evidencia de la utilidad de algunas constantes hematológicas como marcadores subrogados de inflamación sistémica, en cuanto a su asociación con desenlaces adversos en el contexto de infección severa por SARS CoV2.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Existe asociación entre los biomarcadores hematológicos y la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 – 2022?

III. OBJETIVOS:

3.1 OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, el índice neutrófilo linfocito elevado y el volumen plaquetario elevado son biomarcadores hematológicos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria aumentada es biomarcador hematológico de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2
- Determinar si el índice neutrófilo linfocito elevado es biomarcador hematológico de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2
- Determinar si el volumen plaquetario elevado es biomarcador hematológico de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2
- Analizar si las covariables (edad, sexo, procedencia, diabetes mellitus 2, obesidad, hipertensión arterial, proteína C reactiva, anemia) se asocian a mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS COV2.

IV. HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa:

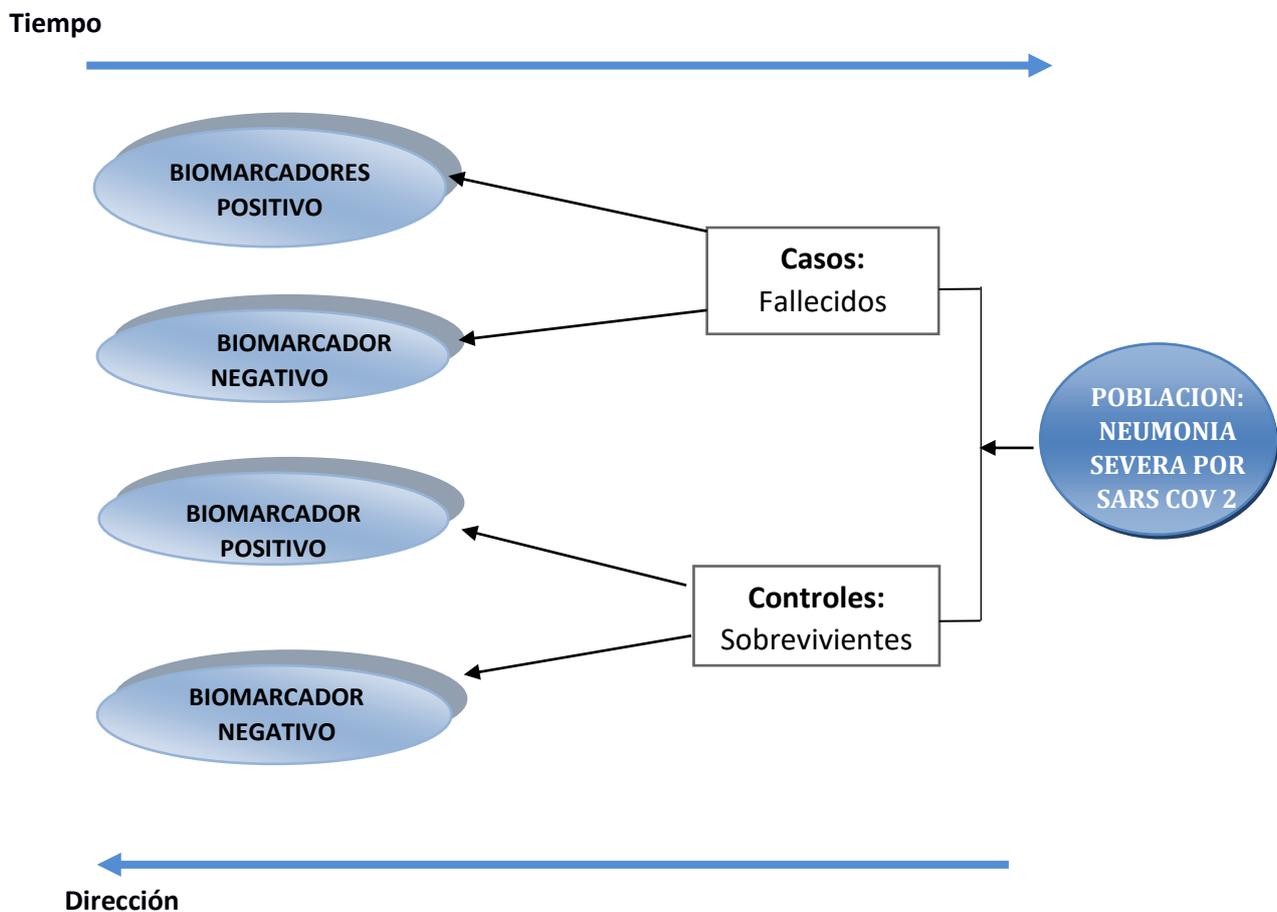
La amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, el índice neutrófilo linfocito elevado y el volumen plaquetario elevado son biomarcadores hematológicos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Hipótesis Nula:

La amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, el índice neutrófilo linfocito elevado y el volumen plaquetario elevado no son biomarcadores hematológicos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

V. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 DISEÑO DE ESTUDIO: Analítico, observacional, de casos y controles.



5.2 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de neumonía severa por SARS COV 2 atendidos en el área COVID del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020-2022.

5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión (Casos):

- Historia clínica de pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 (prueba molecular positiva o prueba antigénica positiva.²⁵ y TAC tórax con hallazgos compatibles, en caso de discrepancia clínica, analítica y radiológica o cuando no sea posible el diagnóstico microbiológico. ²⁶)
- Historia clínica de pacientes fallecidos.
- Historia clínica de pacientes con hemograma automatizado.

Criterios de Inclusión (Controles):

- Historia clínica de pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 (prueba molecular positiva o prueba antigénica positiva.²⁵ y TAC tórax con hallazgos compatibles, en caso de discrepancia clínica, analítica y radiológica o cuando no sea posible el diagnóstico microbiológico. ²⁶).
- Historia clínica de pacientes sobrevivientes.
- Historia clínica de pacientes con hemograma automatizado.

Criterios de exclusión (Ambos grupos):

- Historia clínica de pacientes con diagnóstico de caso sospechoso de COVID 19 y caso probable de COVID 19.
- Historia clínica de pacientes con diagnóstico previo de leucemia, linfoma, síndrome mielodisplásico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar y cáncer pulmonar.
- Historia clínica de pacientes con diagnóstico previo de plaquetopenia (cirrosis hepática, purpura trombocitopénica).
- Historia clínica de paciente con diagnóstico previo de trombocitosis (tuberculosis pulmonar, trombocitemia esencial).

- Historia clínica de pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 que procedía de otro hospital o que eran transferidos a otro hospital antes de los 28 días de su internamiento.

5.4 Unidad de análisis:

Historia clínica de cada paciente con diagnóstico de neumonía severa por SARS COV 2 atendido en el área COVID del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 – 2022.

5.5 Unidad de muestreo:

Pacientes con diagnóstico de neumonía severa por SARS COV 2 atendido en el área COVID del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 – 2022.

5.6 Tamaño muestral: en referencia a Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I. Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, et al. ⁽²¹⁾

Formula²⁷:

$$n_1 = \frac{(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

n = Número de casos

d = p₁ – p₂

Z α/2 = 1,96 para α = 0.05

Z β = 0,84 para β = 0.20

P₁ = 0.31 (21)

P₂ = 0.11 (21)

R: 1

n = 64

Datos:

Proporción de casos expuestos:	31,000%
Proporción de controles expuestos:	11,000%
Odds ratio a detectar:	3,635
Número de controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	64	64	128

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

5.7 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

Neumonía severa por SARS CoV2: Se tomaron en cuenta los criterios según IDSA/ATS, donde se define neumonía adquirida en la comunidad grave como la presencia de un criterio mayor o tres o más criterios menores.²⁸

Criterios de 2007 de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Torácica Estadounidense para definir neumonía grave adquirida en la comunidad
La definición validada incluye un criterio mayor o tres o más criterios menores
Criterios Menores
Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min
Relación Pa O ₂ / FiO ₂ ≤ 250
Infiltrados multilobares
Confusión/ desorientación
Uremia (nivel de nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl)
Leucopenia * (recuento de glóbulos blancos < 4000 células/ ul)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100.000/$ ul)
Hipotermia (temperatura central $< 36^\circ$ C)
Hipotensión que requiere reanimación intensiva con líquidos
Criterios Principales
Choque séptico con necesidad de vasopresores
Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica
*Debido únicamente a infección (es decir, no inducida por quimioterapia)

Mortalidad intrahospitalaria: fallecimiento del paciente con neumonía severa por SARS CoV 2 hasta los 28 días desde el ingreso hospitalario.²⁹

Biomarcador hematológico: se consideraron los siguientes: índice neutrófilo linfocito elevado, amplitud de distribución eritrocitaria elevada y volumen plaquetario aumentado.^{30,22,20}

Índice neutrófilo linfocito elevado: cociente entre el recuento total de neutrófilos sobre el recuento total de linfocitos por encima del punto de corte de 5; se consideró el primer valor registrado en las primeras 6 horas de su ingreso al área de emergencias.³⁰

Amplitud de distribución eritrocitaria elevada: variación de los tamaños eritrocitarios por encima del punto de corte de 14.5%; se consideró el primer valor registrado en las primeras 6 horas de su ingreso al área de emergencias.²²

Volumen plaquetario medio aumentado: valores de volumen plaquetario por encima del punto de corte de 10,15 fl; se consideró el primer valor registrado en las primeras 6 horas de su ingreso al área de emergencias.²³

5.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Tipo	Escala
Independiente Biomarcadores hematológicos	Parámetros analíticos sanguíneos que se comportan como reactantes de fase aguda	Se consideró los siguientes: volumen plaquetario aumentado, amplitud de distribución eritrocitaria elevada e índice neutrófilo linfocito elevado	-Amplitud de distribución eritrocitaria > 14.5 % -Índice neutrófilo linfocito > 5 -Volumen plaquetario > 10,15 fl	Si No	Cualitativa	Nominal
Dependiente Mortalidad en SARS COVID 2	Fallecimiento del paciente con neumonía severa por SARS CoV 2	Se consideró fallecimiento del paciente con neumonía severa por SARS COV 2 hasta los 28 días desde el ingreso hospitalario	Certificado de defunción con causa de muerte por COV 2	Si No	Cualitativa	Nominal
Intervinientes						
Edad	Años que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Tiempo de vida cumplidos según fecha de nacimiento	> 65 años ^(34,40)	Si No	Cuantitativa	Discreta
Sexo	Condición de género	Características fenotípicas del sujeto de estudio al momento del registro en historia clínica	Masculino Femenino		Cualitativa	Nominal
Procedencia	Ámbito geográfico de domicilio	Lugar referido en la historia clínica en donde tiene establecida su residencia.	Rural-Urbano	Rural-Urbano	Cualitativa	Nominal
Diabetes mellitus 2	Trastorno metabólico crónica caracterizada por una elevación de glucosa en sangre (hiperglucemia)	Nivel de glucosa medida en sangre a través de la determinación de glucosa en ayunas	Glucemia > 126 g/dl	Si No	Cualitativa	Nominal
Obesidad	Trastorno caracterizado por niveles excesivos de grasa corporal	Se identificó a partir de la medición del peso y la talla para calcular el índice de masa corporal (IMC) de cada individuo.	IMC = Peso (Kg) / Estatura (m ²) IMC > 30	Si No	Cualitativa	Nominal
Hipertensión arterial	Incremento de presión arterial	Se tomó el valor de la presión arterial referida en historia clínica	Presión arterial > 140/ 90 mmHg/dl	Si No	Cualitativa	Nominal
Proteína C reactiva	Marcador inflamatorio	Se tomó el valor referido en historia clínica	PCR > 5 mg/dl	Si No	Cuantitativa	Discreta
Anemia	Descenso del nivel de hemoglobina por debajo de lo normal para la edad y el sexo	Se tomó el valor referido en historia clínica	Hemoglobina < 11 g/dl	Si No	Cualitativa	Nominal

5.9 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

Se presentó una solicitud de permiso dirigida al director del Hospital para luego ir al archivo, donde se incluyeron las historias clínicas de los pacientes con neumonía por SARS COV 2 atendidos en el área COVID del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020 – 2022; para luego proceder a:

Seleccionar aquellos pacientes según su condición al momento del alta: pacientes que han fallecido o que han sobrevivido y se revisó los parámetros de cada variable en una hoja de Excel que se realiza con este fin.

Luego se procedió a distribuir a aquellos pacientes que fallecen tomando como referencia el certificado de defunción como indicador de mortalidad que se incluyó en el grupo de casos y aquellos pacientes que sobreviven que se incluyó en el grupo de controles.

Además, se recolectó la información necesaria del hemograma automatizado para caracterizar a cada uno de los 3 predictores hematológicos en estudio, por medio de la revisión de los valores de hemograma automatizado (usando equipo analizador de hemogramas de cinco estirpes marca ABBOTT modelo Cell Dyn Ruby, mediante análisis óptico multiángulo), tomando en cuenta los primeros valores registrado en las primeras 6 horas de su ingreso al área de emergencias, de cada biomarcador hematológico en estudio.

Se recogió los datos correspondientes a las variables intervinientes (Anexo1).

5.10 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas y medidas de tendencia central para variables numéricas. Se analizaron cada uno de los marcadores de manera independiente.

Estadística Analítica

Se hizo uso de la prueba estadística Chi Cuadrado (X^2) para valorar una posible asociación entre variables. Se consideró como una prueba significativa si el valor de P es menor o igual al 5% ($P \leq 0.05$). Además, se calculó el OR cruda para cada variable, para luego realizar un análisis bivariado, con sus respectivos intervalos de confianza, donde se observó la asociación de algunas variables, para finalmente realizar un análisis multivariado con regresión logística para precisar el OR ajustado, el cual demuestra si dichas variables tienen asociación con la mortalidad.

Estadígrafo de estudio: Se calculó el Odds Ratio de los biomarcadores hematológicos con respecto a la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 y se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% y el análisis multivariado de las variables intervinientes que resultaron significativas.

5.11 ASPECTOS ÉTICOS

El siguiente proyecto de investigación contó con los permisos de Universidad Antenor Orrego y del hospital en el que se realizó la recolección de datos, Hospital Belén de Trujillo.

Así como se guardó la confidencialidad de la información tomando en cuenta la declaración de Helsinki II ³¹ y la ley general de salud³².

VI. RESULTADOS

Se realizó una revisión de la base de datos encontrada en el Hospital Belén de Trujillo de los pacientes diagnosticados con neumonía severa causada por el virus SARS-CoV-2, durante el período comprendido entre los años 2020 y 2022, se excluyeron a pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión, por lo que se evaluaron un total de 128 pacientes.

En cuanto a la edad mayor a 65 años predominó en el grupo de pacientes fallecidos, en el que se observó 42 pacientes (65.6%), con respecto al grupo de sobrevivientes con 20 pacientes (31.3%).

El sexo masculino, sobresalió en los pacientes fallecidos con 34 pacientes (53.1%) con respecto a los sobrevivientes con 28 pacientes (43.8%).

Por otro lado, la procedencia de zonas rurales resaltó en pacientes fallecidos con 8 pacientes (12.5 %), con respecto a sobrevivientes con 7 pacientes (10.9 %).

También se analizaron diversas comorbilidades, como: la diabetes que se destacó en el grupo de fallecidos con 27 (42.2 %) pacientes, con respecto a los sobrevivientes con 16 (25 %) pacientes, la obesidad que fue significativa en el grupo de fallecidos con 11 (17.2 %) pacientes con respecto a los sobrevivientes con 8 (12.5 %) pacientes, así mismo se encontró que la hipertensión arterial predominó en el grupo de fallecidos con 29 (45.3 %) pacientes, con respecto a los sobrevivientes con 12 (18.8 %) pacientes. Además, se destacó que el 100% de los pacientes fallecidos tenían niveles elevados de proteína C reactiva

En el grupo de pacientes fallecidos 19 (29.7%) pacientes presentaron anemia, con respecto al grupo de sobrevivientes con 14 (21.9 %) pacientes. Y por último se encontraron que los biomarcadores hematológicos aumentados predominaron en los pacientes fallecidos con respecto a los sobrevivientes, donde el 46.9% mostró amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, el 92.2% exhibió un índice neutrófilo-linfocito elevado, y el 65.6% presentó un volumen plaquetario aumentado (Tabla N° 1).

Por otro lado, mediante regresión logística, en el análisis bivariado del riesgo relativo se encontró que la edad mayor a 65 años ($OR_c=4.2$; IC 95%=2.007 – 8.790, $p=0.000$), diabetes ($OR_c=2.189$; IC 95%=1.032 – 4.646, $p=0.041$), hipertensión arterial ($OR_c=3.590$; IC 95%=1.617 – 7.972; $p=0.002$), amplitud de distribución eritrocitaria aumentada ($OR_c=3.462$; IC 95%=1.583 – 7.568, $p=0.002$), índice neutrófilo linfocito aumentado ($OR_c=10.412$; IC 95%=3.693 – 29.356, $p=0.000$) y volumen plaquetario aumentado ($OR_c=6.818$; IC 95%=3.108 – 14.958, $p=0.000$) son factores asociados de manera significativa a la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2. Por lo que con dichas variables que sí mostraron asociación significativa, se procedió con el análisis multivariado, donde se encontró que, la edad mayor a 65 años ($OR_a=2.992$; IC 95%=1.065 – 8.403; $p=0.038$), la presencia de hipertensión arterial ($OR_a=3.969$; IC 95%=1.244 – 12.659; $p=0.002$), un aumento en la amplitud de distribución eritrocitaria ($OR_a=3.368$; IC 95%=1.050 – 10.805; $p=0.041$), un incremento en el índice neutrófilo linfocito ($OR_a=4.825$; IC 95%=1.416 – 16.437; $p=0.012$) y un aumento en el volumen plaquetario ($OR_a=6.495$; IC 95%=2.274 – 18.553; $p=0.000$). Sin embargo, se encontró que una variable pierde significancia estadística para predecir mortalidad como la diabetes ($OR_a=1.237$; IC 95%=0.442- 3.459; $p=0.685$) (Tabla N° 2)

Tabla Nº1. Características generales asociadas a la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV- 2

Características	Mortalidad				p* (Chi ²)
	Si (n = 64)		No (n = 64)		
	N	%	N	%	
Edad > 65 años					
Si	42	65.6%	20	31.3%	0.000
No	22	34.4%	44	68.8%	
Sexo masculino					
Si	34	53.1%	28	43.8%	0.289
No	30	46.9%	36	56.3%	
Procedencia					
Rural	8	12.5%	7	10.9%	0.783
Urbano	56	87.5%	57	89.1%	
Diabetes mellitus 2					
Si	27	42.2%	16	25.0%	0.04
No	37	57.8%	48	75.0%	
Obesidad					
Si	11	17.2%	8	12.5%	0.456
No	53	82.8%	56	87.5%	
Hipertensión arterial					
Si	29	45.3%	12	18.8%	0.001
No	35	54.7%	52	81.3%	
Proteína C reactiva elevada					
Si	64	100.0%	58	90.6%	-
No	0	0.0%	6	9.4%	
Anemia					
Si	19	29.7%	14	21.9%	0.312
No	45	70.3%	50	78.1%	
Amplitud de distribución eritrocitaria aumentada					
Si	30	46.9%	13	20.3%	0.000
No	34	53.1%	51	79.7%	
Índice neutrófilo linfocito aumentado					
Si	59	92.2%	34	53.1%	0.000
No	5	7.8%	30	46.9%	
Volumen plaquetario aumentado					
Si	42	65.6%	14	21.9%	0.000
No	22	34.4%	50	78.1%	
Total	64	100.0%	64	100.0%	

Fuente: Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020-2022

Elaboración del autor

Tabla N°2. Análisis bivariado y multivariado de regresión logística de las variables asociadas a la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2

Variables significativas	Análisis bivariado			Análisis multivariado				
	ORc	IC 95%		p	ORa	IC 95%		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Edad > 65 años	4.200	2.007	8.790	0.000	2.992	1.065	8.403	0.038
Sexo masculino	1.457	0.726	2.924	0.289	1.170	0.436	3.144	0.755
Procedencia: rural	1.163	0.395	3.423	0.784	2.126	0.513	8.809	0.298
Diabetes	2.189	1.032	4.646	0.041	1.237	0.442	3.459	0.685
Obesidad	1.453	0.542	3.891	1.453	0.592	0.143	2.458	0.471
Hipertensión arterial	3.590	1.617	7.972	0.002	3.969	1.244	12.659	0.002
Anemia	1.508	0.678	3.353	0.314	0.466	0.124	1.755	0.259
Amplitud de distribución eritrocitaria aumentada	3.462	1.583	7.568	0.002	3.368	1.050	10.805	0.041
Índice neutrófilo linfocito aumentado	10.412	3.693	29.356	0.000	4.825	1.416	16.437	0.012
Volumen plaquetario aumentado	6.818	3.108	14.958	0.000	6.495	2.274	18.553	0.000

Variables ingresadas en el programa: sexo masculino, edad mayor a 65 años, procedencia, diabetes, obesidad, hipertensión arterial, anemia, amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, índice neutrófilo linfocito aumentado, volumen plaquetario aumentado.

Fuente: Archivo clínico del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2020-2022

Elaboración del autor

VII. DISCUSIÓN

El SARS-CoV-2 es un virus que a generado el brote masivo de la COVID-19, provocando una pandemia, cuya tasa de mortalidad fue de 120 por 100 mil habitantes.² Por ello, la evaluación de predictores de la mortalidad por causa de esta patología toma importancia, mucha más con la posibilidad de considerar biomarcadores hematológicos que son accesibles en un entorno hospitalario.

En el presente trabajo se busca evaluar la asociación entre los biomarcadores hematológicos elevados y la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2, por lo que en nuestro estudio fueron considerados 128 datos de pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2, donde al evaluar la amplitud de distribución eritrocitaria incrementada (>14.5%) como biomarcador hematológico de mortalidad, se pudo identificar que este era considerado como un factor de riesgo para dicho desenlace (ORa=3.368; IC 95%=1.050 – 10.805; p = 0.041), es decir que la amplitud de distribución eritrocitaria aumentada es 3.36 veces mayor en pacientes que fallecieron en comparación a los sobrevivientes. Pues si bien no hay un consenso sobre el punto de corte óptimo de RDW elevada, en la mayoría de los estudios el punto de corte asociado a mayor mortalidad es 14.5% coincidiendo con nuestro estudio. Al respecto Banon T et al.,²² Consideró que el RDW elevado es un factor de riesgo de muerte y propone que el umbral de RDW de 14,5% tiene una sensibilidad del 63,8% y una especificidad del 81,7% para la predicción de la mortalidad y que los pacientes con RDW alto con COVID-19 tienen 2,91 veces más probabilidades de muerte. Concordando con Karampitsakos et al.,³³ donde estudió que los valores de RDW $\geq 14,5\%$ se asociaron fuertemente con un mayor riesgo de mortalidad en el análisis no ajustado (HR: 4,1, IC 95%: 0,88–19,23), (p = 0,02). De la misma manera, es similar con lo reportado por Kaufmann et al.,²⁹ donde se demostró que el RDW, que ya sea como una variable continua o categórica en un punto de corte del 14,5%, se asoció significativamente con la mortalidad a los 28 días [para el RDW en una escala continua, índice de riesgo bruto (HR) 1,717, 95% intervalo de confianza (IC) 1,462–2,017; P < 0,001 y para RDW > 14,5 % crudo HR 3,426, IC 95 % 2,105–5,577; p <0,003].

Luego al analizar el índice neutrófilo linfocito aumentado (>5), se demostró que su identificación en los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 incrementaba en 10.4 veces la probabilidad de morir a causa de esta enfermedad. (ORa=4.825; IC 95%=1.416 – 16.437; $p = 0.012$). Sobre este índice, se encontraron resultados similares, en un estudio realizado por Imran et al.,³⁰ donde el AUC calculado utilizando ROC para NLR fue 0,831, con un límite óptimo de 4,795, una sensibilidad de 0,83 y una especificidad de 0,75, lo que sugiere en gran medida que NLR es un marcador para una detección temprana del deterioro de infección grave por COVID-19 y por ende tener un riesgo de mortalidad. Sin embargo, otros estudios manifestaron puntos de corte incluso menores al nuestro como es el caso de Carreras et al.,³⁴ quienes, al realizar su estudio en una institución sanitaria argentina, encontraron que el índice neutrófilo linfocito > 3 era considerado como un factor de riesgo para la ocurrencia de muerte (OR 3,8; IC95% 1,05 a 13,7; $p 0,04$). Por otro lado, López García et al.,⁹ demostraron que el INL tenía una buena discriminación para identificar pacientes con riesgo de morir, por lo que los resultados en el análisis multivariado fueron significativos para un punto de corte mayor al considerado en nuestro estudio donde se presentó el INL > 7.04 , con una RM de 5.18 (IC 95% del 1.19-22.57) ($p = 0.03$). En el caso de Albarrán-Sánchez et al.,³⁵ en su estudio realizado en México pudieron identificar diferencias significativas en los valores del índice neutrófilo linfocito en los casos COVID-19, tanto en pacientes que egresaron del hospital por mejoría y en fallecidos, pues en estos últimos dicho índice era mayor (8.31 vs 17.66, respectivamente) ($p<0.001$), sin embargo al analizar el punto de corte > 12 , pudieron identificar que era considerado como un factor de riesgo asociado a la mortalidad en casos COVID-19 grave (Razón de Momios 5.625, $p=0.021$). Por lo que a diferencia de otros autores que lo usaron como predictor de severidad, el punto de corte más alto explique el riesgo de mortalidad encontrado. Y en el caso de Cabrera.³⁶ identificó que, un INL aumentado es un factor de riesgo para mortalidad en los pacientes con COVID-19. En el análisis de regresión logística multivariado, el HR para INL ≥ 9.667 fue de 2.678 (IC95%: 1.969 – 10.67) con ($p=0.003$). Por lo cual se demuestra que el Índice Neutrófilo-Linfocito aumentado es un biomarcador predictor de tanto de casos severos como de mortalidad por COVID-19, pero considerando diferentes puntos de corte, ello posiblemente debido a la realidad de cada entorno nosocomial y a diferentes condiciones de pacientes con infección por COVID-19, por lo tanto, es necesario no

solo basarse en la evidencia científica disponible, sino que también identificar el punto de corte específico para el entorno de estudio.

En el caso del volumen plaquetario incrementado ($>10,15$ fl) se halló que este biomarcador era considerado como un factor de riesgo para la mortalidad en pacientes COVID-19 severos (ORa=6.495; IC 95%=2.274 – 18.553; $p=0.000$).

Sobre este biomarcador, las evidencias coinciden con lo hallado, por ejemplo, Quispe et al.,²³ en su estudio encontraron que los pacientes con VPM igual o superior a 10,15 fL tienen mayor riesgo de presentar enfermedad grave siendo considerado un predictor de mal pronóstico (RR 2,93; IC 95%: 1,38-6,23; $p=0,005$) y por lo tanto sirve de gran ayuda para identificar a pacientes con alto riesgo de progresión a la mortalidad. Por el contrario, Flores y Martínez.³⁷ diverge con lo anteriormente dicho ya que consideran otro punto de corte, identificaron que el volumen medio plaquetario ≥ 7.4 fL incrementaba 3.1 veces la probabilidad de mortalidad en los pacientes que presentaron COVID-19 ($p=0.016$). Sin embargo, Illescas.³⁸ en su estudio realizado en México, discrepa de los resultados de nuestro estudio, ya que demuestra que el VPM no presentaba diferencias significativas entre los pacientes que fallecían y sobrevivían a causa de la COVID-19. Por lo reportado, es conveniente que se realicen más estudios analizando este biomarcador hematológico, ya que existe disparidad en los resultados reportados.

Posteriormente, se identificó que los pacientes adultos mayores (>65 años), así como aquellos que presentaban hipertensión arterial, también eran los que tenían mayor probabilidad de fallecer a causa de la infección por SARS CoV 2 al hacer cuadros severos (ORa=2.992, ORa=3.969, respectivamente). A propósito, Carreras et al.,³⁴ demostró en su estudio que la edad > 65 años no solo fue un factor asociado sino también de riesgo para mortalidad por COVID-19 (OR=6.4 IC 95% 2.13-19.2, $p=0.001$,) y concuerda con lo reportado por Albarrán-Sánchez et al.,³⁵ que identificaron dentro de los principales factores de riesgo de mortalidad en los pacientes por COVID-19 se encontró la edad mayor de 65 años (RM = 3.800, IC 95 % = 1.904-7.583, $p < 0.001$). Por otro lado, Murrugarra et al.,³⁹ muestra en su estudio, que del total de pacientes COVID-19 atendidos entre marzo a julio del 2020 en un Hospital del norte de Perú, un 46,2% fallecieron, de los cuales un 1,9% presentaron antecedentes epidemiológicos previos, un 37,5% presentaron factores

de riesgo (comorbilidad), donde un 8,2% cursaron con Hipertensión Arterial ($p < 0.05$), por lo que se relacionó de manera significativa con la mortalidad por COVID-19, concordando con lo dicho por Hueda et al.,⁴⁰ que en su estudio en una institución sanitaria del sur del Perú evaluaron que la edad > 65 años (HRa: 3.55, IC 95% 1.70 – 7.40, $p=0.001$) y la hipertensión arterial (HR=1.77, IC 95% 1.21-2.57, $p=0.004$,) se encontraron dentro de las comorbilidades asociadas a la mortalidad por COVID-19.

Pero a su vez, Hueda et al.,⁴⁰ encontró que la diabetes mellitus (HR=1.51, IC 95% 1.03 - 2.23, $p=0.038$,), era otro factor a considerar para la ocurrencia de muerte en estos pacientes, concordando con Murrugarra et al.³⁹ pues la misma patología también fue considerada como un factor para mortalidad ($p<0.05$), pero a ello se añadió la hipertensión arterial y la obesidad ($p<0.05$) y a estos resultados Carreras et al.,³⁴ añade que también se detectaron otros predictores de mortalidad como la PCR >20 mg/dl, valor considerado como significativo para estos pacientes con COVID-19 (OR 3.6, IC 95% 1.4 – 9.1, $p=0.01$). Como se puede evidenciar la mortalidad en casos de neumonía severa por COVID-19, es multifactorial, por tal se deben de evaluar tantos los biomarcadores hematológicos que son fáciles y accesibles de obtener, como también variables que no hayan sido consideradas anteriormente para ampliar la evidencia científica actual.

VIII. LIMITACIONES

La principal limitación encontrada en esta investigación es que, por tratarse de una investigación retrospectiva, toda la información fue obtenida de las fuentes secundarias, las cuales fueron consideradas confiables, ya que no hubo manera de ser corroboradas, por tanto, puede existir un riesgo de sesgo de información.

Por otro lado, se debe de considerar que los resultados encontrados se realizaron en una sola institución y es considerada unicéntrica, por lo que la extrapolación no sería adecuada.

IX. CONCLUSIONES

- La amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, el índice neutrófilo linfocito elevado y el volumen plaquetario elevado fueron biomarcadores hematológicos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.
- La amplitud de distribución eritrocitaria aumentada fue considerada como un biomarcador hematológico asociado de manera significativa para la de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.
- El índice neutrófilo linfocito elevado fue considerado como un biomarcador hematológico asociado de manera significativa para la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.
- El volumen plaquetario elevado fue considerado como un biomarcador hematológico asociado de manera significativa para la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.
- La edad mayor a 65 años, hipertensión arterial, amplitud de distribución eritrocitaria aumentada, índice neutrófilo linfocito aumentado y el volumen plaquetario aumentado constituyeron factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS COV2.

X. SUGERENCIAS

Al identificar que los biomarcadores hematológicos evaluados son predictores de mortalidad en casos COVID-19, se recomienda que el personal médico pueda solicitarlos dentro de los análisis clínicos, con el propósito de identificar la presencia de alguno de los biomarcadores analizados en la presente investigación y de esta manera puedan aplicar las medidas terapéuticas pertinentes para evitar la ocurrencia de decesos por esta causa.

Al identificar que la amplitud de distribución eritrocitaria aumentada es biomarcador hematológico para mortalidad en casos COVID-19, este debe ser considerado en todos los casos identificados en la entidad sanitaria, ya que la evidencia concuerda en su utilidad para la predicción del desenlace funesto.

Por otro lado, la evidencia que el índice neutrófilo linfocito elevado es otro biomarcador hematológico para considerar se debe de ampliar la evidencia científica, ya que los puntos de corte para predecir la mortalidad son diferentes para cada entorno institucional, por tal, estudios con mayor amplitud metodológica o multicéntricos, podrían ser de utilidad para conocer su comportamiento en el entorno nacional.

Así mismo, al conocer que el volumen plaquetario elevado es también un biomarcador hematológico para predecir mortalidad en COVID-19, este debe de ser considerado en el entorno local tanto en el ámbito clínico como científico, pues la evidencia no es tan amplia al respecto y existen discrepancias en los resultados, por lo que el respaldo estadístico sería óptimo para su posterior utilización.

Si bien se han identificados factores que se asocian de manera significativa a la mortalidad en casos con neumonía severa por SARS CoV 2, es necesario realizar mayor evaluación y estudio sobre otras variables, en cantidades poblaciones mayores, con el propósito que posteriormente esta evidencia sirva de base para la creación de mayor evidencia científica.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021 [citado el 5 de noviembre de 2023];19(3):141–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
2. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet* [Internet]. 2022 [citado el 4 de noviembre de 2023];399(10334):1513–36. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02796-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02796-3)
3. Friedman J, Liu P, Gakidou E, the IHME COVID19 Model Comparison Team. Predictive performance of international COVID-19 mortality forecasting models [Internet]. *bioRxiv*. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685335/>
4. Kontis V, Bennett JE, Rashid T, Parks RM, Pearson-Stuttard J, Guillot M, et al. Magnitude, demographics, and dynamics of the effect of the first wave of the COVID-19 pandemic on all-cause mortality in 21 industrialized countries. *Nat Med* [Internet]. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];26(12):1919–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1112-0>
5. Cifuentes-Faura J. COVID-19 mortality rate and its incidence in Latin America: Dependence on demographic and economic variables. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];18(13):6900. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/13/6900>
6. Flores López MG, Soto Tarazona A, De La Cruz-Vargas JA. Regional distribution of COVID-19 mortality in Peru. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];21(2):326–34. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308-05312021000200326&script=sci_arttext&tlng=en
7. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];14(4):597–600. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.025>

8. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];15(11): e0241541. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241541>
9. López-García AA, Ramos-Choreño MÁ, Sánchez-Hurtado LA, Romero-Gutiérrez L, Calleja-Alarcón S, Gudiño-Turrubiates A, et al. Índices hematológicos asociados con mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2023;61(1):75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10395922/>
10. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 [citado el 4 de noviembre de 2023];23(7):3636. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3636>
11. Epstein D, Nasser R, Mashiach T, Azzam ZS, Berger G. Increased red cell distribution width: A novel predictor of adverse outcome in patients hospitalized due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med [Internet]. 2018 [citado el 4 de noviembre de 2023]; 136:1–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501240/>
12. Hornick A, Tashtish N, Osnard M, Shah B, Bradigan A, Albar Z, et al. Anisocytosis is associated with short-term mortality in COVID-19 and may reflect proinflammatory signature in uninfected ambulatory adults. Pathog Immun [Internet]. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];5(1):312. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20411/pai.v5i1.391>
13. Wang C, Zhang H, Cao X, Deng R, Ye Y, Fu Z, et al. Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19. Ann Transl Med [Internet]. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];8(19):1230–1230. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-6090>
14. Lorente L, Martín MM, Argueso M, Solé-Violán J, Perez A, Marcos Y Ramos JA, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients. Anaesth Crit Care Pain Med [Internet]. 2021 [citado el 13 de noviembre de 2023];40(1):100777. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2020.10.013>

15. Rego YH, González DC. El volumen medio plaquetario: su importancia en la práctica clínica. *Rev Cuba Hematol Immunol Hemoter* [Internet]. 2022 [citado el 13 de noviembre de 2023];38(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1446/1337>
16. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circ Res* [Internet]. 2018 [citado el 4 de noviembre de 2023];122(2):337–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.117.310795>
17. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* [Internet]. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];136(11):1317–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007214>
18. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): New perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2019 [citado el 12 de noviembre de 2023]; 2019:1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/9213074>
19. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023]; 42:60–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.006>
20. López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, Ruiz de Aguiar S, Velázquez S, Bucar M, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in covid-19. *J Investig Med* [Internet]. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];69(5):962–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849952/>
21. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I, Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, et al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 [citado el 4 de noviembre de 2023];3(9): e2022058. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965501/>
22. Banon T, Wortsman J, Ben Moshe S, Gazit S, Peretz A, Ben Tov A, et al. Evaluating red blood cell distribution width from community blood tests as a predictor of hospitalization and mortality in adults with SARS-CoV-2: a cohort

- study. *Ann Med* [Internet]. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];53(1):1410–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34409900/>
23. Quispe-Pari JF, Gonzales-Zamora JA, Munive-Dionisio J, Castro-Contreras C, Villar-Astete A, Kong-Paravicino C, et al. Mean platelet volume as a predictor of COVID-19 severity: A prospective cohort study in the Highlands of Peru. *Diseases* [Internet]. 2022 [citado el 14 de noviembre de 2023];10(2):22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9044747/>
24. Pya Y, Bekbossynova M, Gaipov A, Lesbekov T, Kapyshev T, Kuanyshbek A, et al. Mortality predictors of hospitalized patients with COVID-19: Retrospective cohort study from Nur-Sultan, Kazakhstan. *PLoS One* [Internet]. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];16(12): e0261272. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34936681/>
25. CDC. COVID-19 testing: What you need to know [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [citado el 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html>
26. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiologia* [Internet]. 2021 [citado el 15 de noviembre de 2023];63(1):56–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.001>
27. Soto A, Cvetkovic-Vega A. Estudios de casos y controles. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2020 [citado el 16 de noviembre de 2023];20(1):138–43. Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/2555>
28. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;200(7): e45–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1581st>
29. Kaufmann CC, Ahmed A, Brunner U, Jäger B, Aicher G, Equiluz-Bruck S, et al. Red cell distribution width upon hospital admission predicts short-term mortality in hospitalized patients with COVID-19: A single-center experience. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021;8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.652707>

30. Imran MM, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Retracted: Neutrophil/lymphocyte ratio—A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021;75(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13698>
31. Di M. Declaración de Helsinki. *Revista Colombiana de Bioética* 2015; 6(1): 125-145. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1892/189219032009.pdf>
32. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias : D.S. N° 007-98-SA. Perú: 2012 Disponible en: <https://cdn.gacetajuridica.com.pe/laley/LEY%20N%C2%BA%2026842.pdf>
33. Karampitsakos T, Akinosoglou K, Papaioannou O, Panou V, Koromilias A, Bakakos P, et al. Increased red Cell Distribution Width is associated with disease severity in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection: An observational multicentric study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 [citado el 21 de noviembre de 2023];7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.616292>
34. Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. *Rev chilena Infectol* [Internet]. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];38(6):768–73. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000600768
35. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos RD, Alberti-Minutti P, Noyola-García ME, Contreras-García CE, Anda-Garay JC, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/ proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gac Med Mex* [Internet]. 2020;156(6). Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v156n6/0016-3813-gmm-156-6-563.pdf>
36. Cabrera A. índice de neutrófilo-linfocito como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 del Servicio de Medicina Interna en el Hospital general de Jilotepec en el periodo del 1º Julio 2020 al 31 octubre 2020 [Tesis de segunda especialidad]. Universidad Autónoma del Estado de México, 2021
37. Flores JLP, Martínez SMH. Volumen medio plaquetario como biomarcador de respuesta inflamatoria y su utilidad como indicador temprano de mortalidad en

- pacientes con COVID-19. Med Crit [Internet]. 2022 [citado el 22 de noviembre de 2023];36(6):337–49. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=107456&id2=>
38. Ilescas-Martínez I. Análisis del Índice Neutrófilos Linfocitos versus Volumen Plaquetario Medio como Predictor de Mortalidad en Pacientes con SARS CoV2. Revista Salud y Administración [Internet]. 2022 [citado el 5 de noviembre de 2023];9(26):18–29. Disponible en: <https://revista.unsis.edu.mx/index.php/saludyadmon/article/view/241>
39. Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospinal L, Fernandez-Cosavalente H. Factores asociados a mortalidad en pacientes Covid-19 en un Hospital del norte de Perú. Rev Cuerpo Med HNAAA [Internet]. 2021 [citado el 4 de noviembre de 2023];13(4):378–85. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312020000400378
40. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2021 [citado el 5 de noviembre de 2023];38(2):214–23. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342021000200214&script=sci_abstract

ANEXOS

ANEXO N° 1

 **GERENCIA REGIONAL DE SALUD**

 **HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO**

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la unidad, la paz y el desarrollo."

MEMORANDO N° 038-2023-GRLL-GGR/GRS-HBT-OADI-CIEI

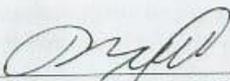
A : Jefe de la Oficina de Estadística e Informática – Archivo Clínico
ASUNTO : **Facilidades para la realización de protocolo de investigación**
FECHA : Trujillo, 22 de junio del 2023

Me dirijo a usted para solicitarle brinde facilidades a la Srta. **SOFIA MILAGROS BOCANEGRA ESTRADA**, alumna de la Facultad de Medicina Humana, investigadora de la carrera profesional de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, quien ha presentado el protocolo de investigación titulado: **"BIOMARCADORES HEMATOLOGICOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONIA SEVERA POR SARS COV 2 ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PUBLICO DE TRUJILLO"**. Aprobado con Constancia N° 036-2023-HBT del CIEI.

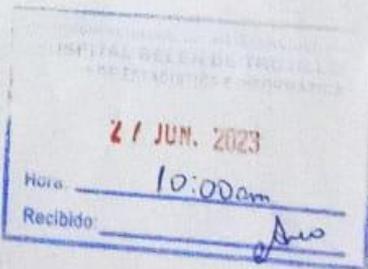
Recibo de pago N° 0096628 el importe de 32.80 soles por concepto de revisión de historias clínicas.

La alumna deberá de alcanzar a la Oficina de Estadística tres copias de la relación de historias clínicas a ser usadas en forma ascendente, nombre del proyecto, nombres y apellido completo de la interesada.

Atentamente,


Dr. MANUEL MARIO SANCHEZ LANDERS
Presidente del Comité Institucional de
Ética en Investigación
Hospital Belén de Trujillo

MSL/GGU/aro
C.c: Archivo
Interesada ✓



"Juntos por la Prosperidad"
Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación, 044-480200 Anexo 144
Página Web: www.hbt.gob.pe

ANEXO Nº 2: HOJA DE REGISTRO

Predictores hematológicos de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV
2 atendidos en el Hospital Belén de Trujillo

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Sexo: _____

1.3. Edad: _____

1.4 Procedencia _____

1.5 Diabetes _____

1.6 Obesidad _____

1.7 Hipertensión arterial _____

1.9 Proteína C reactiva _____

1.9 Anemia _____

II. INDEPENDIENTE:

Amplitud de distribución eritrocitaria aumentada: _____

Índice neutrófilo linfocito aumentado: _____

Volumen plaquetario aumentado: _____

III. DEPENDIENTE:

Mortalidad: Si ()

No ()