

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSGRADO



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL**

**Anisocitosis como factor pronóstico de mortalidad en neumonía severa por
sars cov 2. hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022**

Área de Investigación:

Cáncer y Enfermedades no Transmisibles

Autor:

Celis Becerra Francis Baldemar

Asesor:

Caballero Alvarado José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Jurado Evaluador:

Presidente: Bardales Zuta Víctor Hugo
Secretario: Bardales Vásquez Celia Betzabet
Vocal: Huamán Saavedra Jorge Juan

**TRUJILLO – PERÚ
2024**

Fecha de sustentación: 2024/08/14

ANISOCITOSIS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN NEUMONÍA SEVERA POR SARS COV 2. HOSPITAL BELÉN, TRUJILLO PERÚ, 2020-2022

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	6%
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	5%
3	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	3%
4	repositorio.uns.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%
6	idoc.pub Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad Nacional de Trujillo Trabajo del estudiante	1%
8	reini.utcv.edu.mx Fuente de Internet	1%
9	repositorio.unesum.edu.ec Fuente de Internet	1%
10	José Francisco Pascual Pareja, Rebeca García-Caballero, Llanos Soler Rangel, Miguel Angel Vázquez-Ronda et al. "Efectividad de los glucocorticoides en pacientes hospitalizados por neumonía grave por SARS-CoV-2", <i>Medicina Clínica</i> , 2020 Publicación	1%

Excluir citas
Excluir bibliografía

Activo
Activo

Excluir coincidencias < 1%

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, José Antonio Caballero Alvarado docente del Programa de Estudio de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Anisocitosis como factor pronóstico de mortalidad en neumonía severa por SARS COV 2 Hospital Belén, Trujillo Perú. 2020 - 2022.”, autor Francis Baldemar Celis Becerra, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 18.%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 09 de Agosto del 2024
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: Trujillo 22 de Agosto del 2024



José Antonio Caballero Alvarado
MD, FACS
CIRUGIA GENERAL - TRAUMA
C.M.P. 53432 R.N.E. 17416

Caballero Alvarado José Antonio

DNI: 18886226

ORCID 0000-0001-8297-6901



Celis Becerra Francis Baldemar

DNI: 47189108

ORCID 0000-0002-8679-7035

DEDICATORIA

Esta tesis dedico a mis padres que son el motivo de mi vida y de seguir estudiando para crecer como profesional.

A mis hermanos mayores, que gracias a sus buenos ejemplos he tenido buena formación tanto como ser humano y como profesional.

A mi adorada novia Alexanndra Zapata Bravo, que gracias a su apoyo incondicional logre obtener este grado tan importante para mi vida.

A mis amigos especialmente Julio Cesar Horna, que con su apoyo y sus orientaciones he logrado mejorar mis capacidades intelectuales.

A mis sobrinos para que se motiven y a futuro logren sus metas y sus sueños por cumplir como profesionales.

CONTENIDO

I. RESUMEN	6
II. INTRODUCCIÓN	8
2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
2.2. OBJETIVOS	13
2.2.1. Objetivo general	13
2.2.2. Objetivos específicos	13
2.3. HIPÓTESIS	14
III. METODOLOGÍA.....	14
3.1. DISEÑO DE ESTUDIO	14
3.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	16
3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	17
3.4. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	19
3.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	20
3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIONES	26
VII. RECOMENDACIONES.....	27
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
IX. ANEXOS.....	32

I. RESUMEN

Objetivo: Determinar si la anisocitosis es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 del Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo.

Material y métodos: Se ejecutó una investigación analítica, retrospectiva de casos y controles en el que participaron 116 pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2, a través de criterios de selección dividiéndose en 2 poblaciones: occisos y sobrevivientes; utilizándose el odds ratio, y la prueba estadística chi cuadrado.

Resultados: La media como la edad y la incidencia de hiperlactatemia e hiperazoemia fue significativamente mayor en la población de pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 fallecidos ($p < 0.05$), la frecuencia de anisocitosis en la población de personas con neumonía grave por SARS CoV 2 fallecidos fue 79%, la frecuencia de anisocitosis en las personas con neumonía severa por SARS CoV 2 sobrevivientes fue de 35%, la anisocitosis es un indicador pronóstico de muerte en neumonía severa por SARS CoV 2 presentando un odds ratio de 7.28 de impacto importante ($p < 0.05$), en el estudio multivariado se identifica la edad avanzada presentando un odds ratio de 5.4, hiperlactatemia presentando un odds ratio de 7.5, hiperazoemia presentando un odds ratio de 5.8, anisocitosis presentando un odds ratio de 7.1 de impacto importante ($p < 0.05$); como factores pronósticos de muerte en neumonía severa por SARS CoV 2.

Conclusión: La anisocitosis, es un indicador de muerte en los pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 del Servicio de Emergencia del Hospital Belén de Trujillo.

Palabras clave: anisocitosis, factor pronóstico, mortalidad, neumonía severa por SARS CoV 2.

ABSTRACT

Objective: Determine if anisocytosis is a prognostic factor for mortality in patients with severe SARS CoV 2 pneumonia in the Emergency Service of the Belén Hospital in Trujillo.

Material and methods: A retrospective, analytical, case-control investigation was carried out in which 116 patients with severe SARS CoV 2 pneumonia participated, through selection criteria, dividing into 2 populations: deceased and survivors; using the odds ratio and the chi square statistical test.

Results: The mean, age and incidence of hyperlactatemia and hyperazotemia were significantly higher in the population of patients with severe SARS CoV 2 pneumonia who died ($p < 0.05$), the frequency of anisocytosis in the population of people with severe SARS CoV 2 pneumonia deceased was 79%, the frequency of anisocytosis in people with severe SARS CoV 2 pneumonia who survived was 35%, anisocytosis is a predictive indicator of death in severe SARS CoV 2 pneumonia, presenting an odds ratio of 7.28 with significant impact ($p < 0.05$), in the multivariate study, advanced age was identified, presenting an odds ratio of 5.4, hyperlactatemia presenting an odds ratio of 7.5, hyperazotemia presenting an odds ratio of 5.8, anisocytosis presenting an odds ratio of 7.1 with significant impact ($p < 0.05$); as prognostic factors of death in severe SARS CoV 2 pneumonia.

Conclusion: Anisocytosis, is an indicator of death in patients with severe SARS CoV 2 pneumonia in the Emergency Service of the Belén Hospital in Trujillo.

Keywords: anisocytosis, prognostic factor, mortality, severe SARS CoV 2 pneumonia.

II. INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una enfermedad multisistémica, causada por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), con una mortalidad de más de 6,4 millones de personas en todo el mundo, aunque en gran proporción de personas presentan una variable clínica de leve a moderado, aproximadamente el 20 % de los pacientes desarrollan formas graves de la enfermedad asociadas con insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, daño multiorgánico y otras complicaciones 1.

Los mecanismos exactos y las circunstancias en las que desencadenan la progresión de la enfermedad y el desenlace letal no son completamente entendidos. Estas diversidades pueden explicarse en parte por las frecuentes mutaciones del SARS-CoV-2, y las diferencias en el enfoque metodológico y selección de variables, heterogeneidad de los estudios y otras variaciones 2. Tener predictores claramente definidos y accesibles de la gravedad y mortalidad de COVID-19, permiten la evaluación de riesgo inicial al ingreso en el hospital y resulta beneficioso en una importante carga del sistema de salud causada por la pandemia 4.

Los predisponentes de muerte en COVID-19 incluyen edad avanzada, género masculino y comorbilidades como diabetes mellitus, obesidad, hipertensión sistémica, enfermedades renales, enfermedad arterial coronaria y malignidad; además manifestaciones como fiebre, tos, hemoptisis, disnea, fatiga, pérdida de conciencia, parámetros de laboratorio como elevación de neutrófilos proporción de linfocitos y niveles elevados de creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH),

bilirrubina directa y alanina aminotransferasa, que proporcionan pistas tempranas sobre la gravedad de la enfermedad, un aumento del nivel plasmático de biomarcadores como el dímero D, la proteína C reactiva (PCR), la ferritina sérica, la interleucina-6 (IL-6) y la procalcitonina (PCT) fortalecen estos hallazgos 4,5.

Se sabe que las personas infectadas con el virus del COVID-19 presentan una carga inflamatoria, que conllevaría a una falla multiorgánica, probablemente la anisocitosis en pacientes con COVID-19 se producirá por una carga inflamatoria, considerando que el SARS-CoV-2 ingresa a las células humanas a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2); la expresión de ACE-2 varía significativamente entre órganos y tejidos, lo que explicaría los diferentes grados de vulnerabilidad de las células huésped a la entrada viral y los efectos citopáticos 6.

El reconocimiento temprano y el tratamiento certero de COVID-19 podrían evitar la aparición de eventos adversos, al igual que sus antecedentes patológicos preexistentes 7. Algunos reactantes laboratoriales para el pronóstico puede generar un gran impacto clínico para reconocer a los pacientes más vulnerables y con peor pronóstico, al igual que otras patologías de origen viral, la COVID-19 presenta con frecuencia leucopenia, linfopenia y elevación de biomarcadores inflamatorios cotidianos 8,9.

La anisocitosis es un indicador de cambios en el diámetro de los glóbulos rojos y puede usarse en el diagnóstico diferencial de enfermedades hematológicas como la anemia ferropénica o alguna mielodisplasia; este parámetro es medido en el hemograma automatizado como RDW o amplitud de la distribución eritrocitaria cuyos valores normales se sitúan entre el 11.5% y el 14.5% 10. Los cambios en la producción de glóbulos rojos alterada genera una variedad en cuanto al diámetro de eritrocitos, lo que puede proporcionar evidencia indirecta de cambios patológicos existentes y en curso 11.

En un estado inflamatorio, la tasa de renovación de los glóbulos rojos disminuye, mientras que la tasa de renovación de las células inflamatorias (como los glóbulos blancos y las plaquetas) aumenta en un intento de combatir las infecciones, debido a estos cambios, la anisocitosis generalmente aumenta en la vejez, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del tracto gastrointestinal, infecciones y diversas enfermedades infecciosas e inflamatorias 12.

Debido a la patogénesis de la COVID-19; está relacionada con cuadros infecciosos e inflamatorios, la heterogeneidad en el tamaño de los eritrocitos medido al ingreso puede considerarse un indicador confiable para conocer a la población con más exposición a sufrir resultados adversos 13. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se forman glóbulos rojos desiguales en pacientes con COVID-19, existe evidencia de una asociación de anisocitosis con marcadores inflamatorios aumentados, estrés oxidativo con metabolismo de hierro alterado, lo que finalmente conlleva a la muerte de los eritrocitos y sus anomalías morfológicas 14,15.

La presencia de anisocitosis, puede producir un futuro cuadro inflamatorio grave, algunas personas con COVID-19 presentarán el síndrome de tormenta de citocinas, que tiene como lugar la sobreproducción de citocinas proinflamatorias de respuesta temprana, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina [IL]-6 y la IL-1 β (26), esto puede provocar un aumento de la permeabilidad vascular, hiperinflamación y pérdida del equilibrio procoagulante-anticoagulante 16,17.

Kaufmann C, et al (Norteamérica, 2021); evaluaron un estudio observacional retrospectivo de pacientes consecutivos infectados con COVID-19 estimando la

heterogeneidad del tamaño de las células como un fuerte marcador de pronóstico para varias afecciones médicas, en un total de 423 pacientes elegibles con COVID-19 fueron incluidos en la evaluación final y el 15,4% murió dentro de los 28 días (n = 65). La amplitud media de los eritrocitos fue considerablemente mayor en los

fallecidos en comparación con los supervivientes. [14,6 % (RIC, 13,7–16,3) frente a 13,4 % (RIC, 12,7–14,4), $P < 0,001$]. La anisocitosis sirvió para pronosticar la mortalidad a los 28 días [odds ratio bruto (OR) 1,717, intervalo de confianza (IC) del 95 % 1,462–2,017; $P = <0,001$], comorbilidades y marcadores pronósticos independientes de COVID-19 (OR ajustada del modelo final 1,368, IC 95% 1,126-1,662; $P = 0,002$)¹⁸.

Zinellu A, et al (Reino Unido, 2021); evaluaron biomarcadores que predicen la gravedad y los resultados de la enfermedad en personas con SARS-CoV-2, por medio de una revisión sistemática y metanálisis del papel predictivo del ancho de distribución de eritrocitos, una prueba hematológica de rutina, en personas con infección por SARS-CoV-2. Se seleccionaron 4901 pacientes con COVID-19 para el metanálisis. Los resultados agrupados mostraron que la anisocitosis fue mas frecuente en pacientes con enfermedad grave y no sobrevivientes (media estándar diferencia, DME = 0,56, IC del 95 %: 0,31 a 0,81, $p < 0,001$). La heterogeneidad entre los estudios fue extrema ($I^2 = 80,6\%$; $p < 0,001$). En el análisis de sensibilidad, el tamaño del efecto no se modificó cuando cada estudio fue a su vez eliminado (rango de tamaño del efecto, entre 0,47 y 0,63)¹⁹.

Guaní E, et al (Norteamérica, 2022); determinaron de manera rápida y oportuna el COVID-19 lo cual ayudó a evitar o disminuir la aparición de eventos adversos, valorando los reactantes inflamatorios laboratoriales, en un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico en dos centros de referencia de COVID-19 diferentes en su totalidad de 323 personas hospitalizadas por COVID-19. Los

valores finales de amplitud de distribución eritrocitaria resultaron con más afectación en los fallecidos respecto a los sobrevivientes (mediana = 14,6 [RIC, 12,67-15,6] frente a 12,9 [RIC, 12,2-13,5], $p < 0,001$). la anisocitosis fue más común en los pacientes que murieron; que en los pacientes que sobrevivieron hasta el alta hospitalaria. (81 vs. 13 personas, $p < 0,001$; RR = 2,3, IC 95% 1,89-2,81)²⁰.

Tamar B, et al (Turquia, 2019); evaluaron el ancho de distribución de glóbulos rojos durante la hospitalización de pacientes con COVID-19; este parámetro se midió como predictor junto con la edad, el sexo, las enfermedades crónicas y el IMC en regresiones logísticas para predecir la hospitalización y la mortalidad. La anisocitosis se evaluó por separado como variables continuas y variables discretas (High RDW $\geq 14,5$). Cuatro mil ciento sesenta y ocho pacientes fueron incluidos en este estudio, donde 824 pacientes (19,8%) tenían anisocitosis (RDW alto: 64,7% fueron del sexo femenino, edad promedio 58 años [± 22] vs. Normal RDW: 60,2% mujeres, edad media 46 años [± 19]). Ochocientos veintinueve personas estuvieron hospitalizadas, donde la mediana al inicio de la PCR positiva y el ingreso hospitalario fue de 5 [RIC 1-18] días. La anisocitosis resultados similares presentó una OR de 2,232 [IC 95% = 1,853-7,300] para hospitalizados y una OR de 1,263 [IC 95% = 1,166- 2,368] para letalidad ($p < 0,001$)²¹.

Ramachandran P, et al (India 2022); evaluaron si la anisocitosis se relacionó con eventos adversos en pacientes con COVID-19 hospitalizados, por medio de una evaluación retrospectiva de los resultados clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19, se estudiaron en su totalidad 294 pacientes con COVID-19, la prevalencia general de anisocitosis fue del 49,7 % (146/294) y se evidenció un mayor riesgo de letalidad hospitalaria (ORa, 4,6; IC 95 %, 1,5-14,6) y shock séptico (ORa, 4,6; IC 95 %, 1,4-15,1) luego de adecuar por anemia, ferritina, lactato y recuento absoluto de linfocitos ²².

El estudio se justifica plenamente debido a que las variables a evaluar son habitualmente registradas, lo que posibilita su identificación retrospectiva. Esto resulta de gran interés, ya que brinda la oportunidad de descubrir un nuevo factor asociado con el riesgo de muerte intrahospitalaria en este conjunto específico de enfermos. Además, desde un punto de vista ético, la información a analizar no será

obtenida mediante manipulación de variables. En términos de relevancia, este estudio es significativo; ya que podría revelar una nueva asociación con respecto a este desenlace adverso, lo que a su vez contribuiría a mejorar las directrices de prevención primaria en relación con la neumonía por COVID-19. Esta mejora en las pautas podría tener un impacto directo en la gestión de los recursos sanitarios, lo que a su vez podría mejorar el pronóstico y la supervivencia de este grupo específico de pacientes.

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Es la anisocitosis un factor factor pronóstico de mortalidad en neumonía severa por SARS CoV 2. Hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022?

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO GENERAL :

Demostrar si la anisocitosis es factor pronóstico de mortalidad en neumonía severa por SARS CoV 2. Hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la proporción de anisocitosis en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 fallecidos.

- Establecer la proporción de anisocitosis en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 sobrevivientes.

- Comparar la proporción de anisocitosis entre pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 fallecidos o sobrevivientes.

2.3 HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS NULA:

- La anisocitosis no es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2. Hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022

HIPÓTESIS ALTERNA:

- La anisocitosis es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2. Hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022

III METODOLOGIA

3.1 DISEÑO DE ESTUDIO:

El estudio ejecutado es de tipo analítico, observacional, de casos y controles anidado en una cohorte

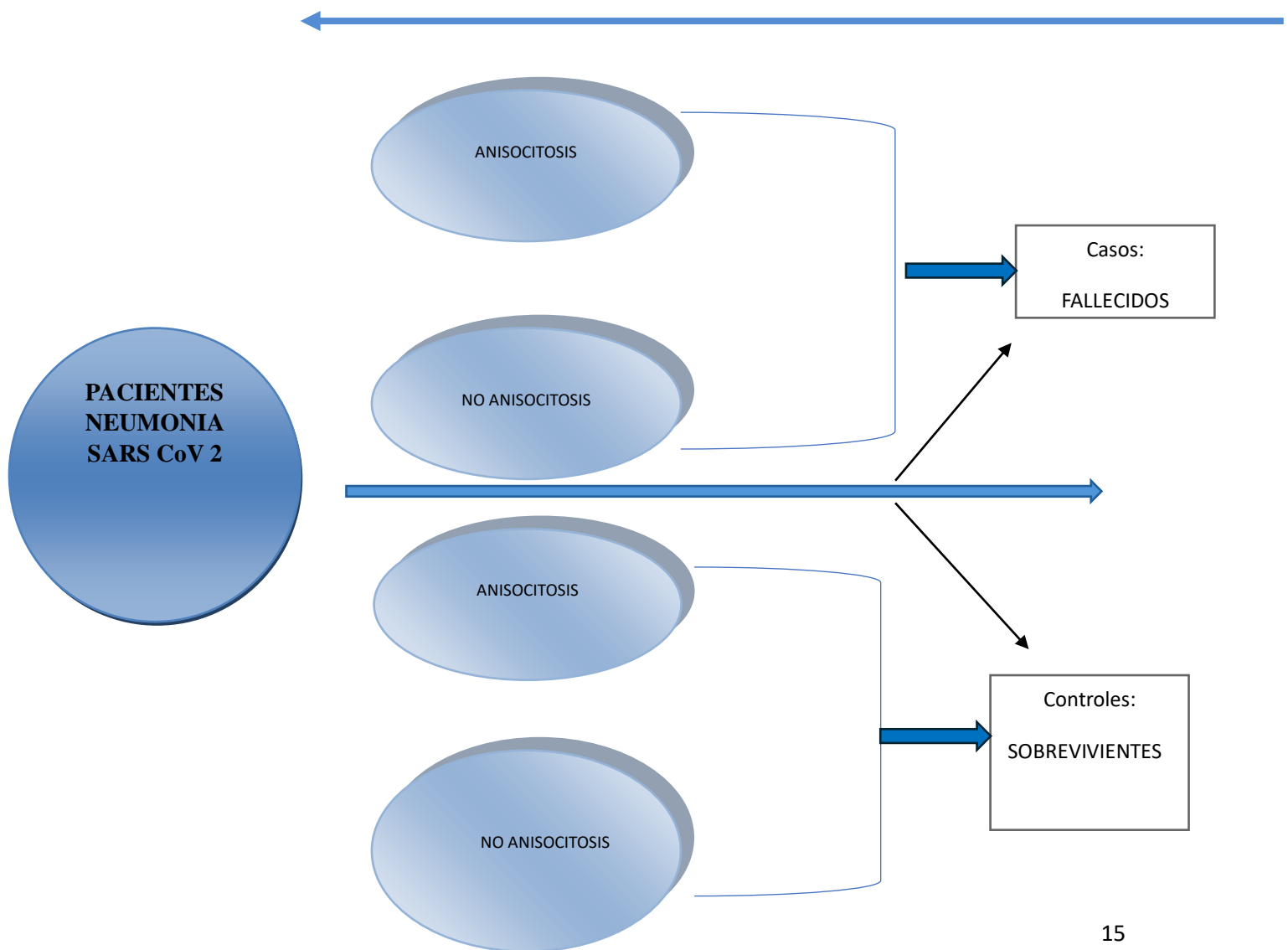
G1	X1
G2	X1

P : Personas con neumonía severa por SARS CoV 2

- G1 : Occisos
- G2: : Sobrevivientes
- X1 : Anisocitosis

ESQUEMA DEL DISEÑO

Tiempo



3.2 POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

POBLACIÓN UNIVERSO:

Pacientes atendidos en el área Covid del Servicio de Emergencia

POBLACIONES DE ESTUDIO:

Personas con neumonía grave por SARS CoV 2 atendidos en el área Covid del Servicio de Emergencia del Hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN (CASOS):**

Pacientes mayores de 15 años, fallecidas

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN (CONTROLES):**

Personas mayores de 15 años, sobrevivientes

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con VIH, Cirrosis hepática, ERC, Hipotiroidismo

MUESTRA

Estuvo conformada por cada persona con neumonía severa por SARS CoV 2 que recibió atención en el Servicio de Emergencia del Hospital Belén,

Trujillo Perú, 2020- 2022 y que cumplían con los factores de inclusión y exclusión.

MUESTREO

Se consideró una población censal o muestral, lo cual estuvo conformado por cada una de las historias clínicas del total de las personas conformadas del período Enero del 2020 a Diciembre del 2022; donde fueron 87 pacientes

sobrevivientes (controles) y 29 pacientes fallecidos (casos), siendo en un número total de 116 pacientes.

3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
Anisocitosis	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si - No
DEPENDIENTE				
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Certificado de defunción	Si - No

INTERVINIENTES				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Fenotipo	Masculino - femenino
Hiperlactatemia	Cualitativa	Nominal	Lactato	Si – No
Hiponatremia	Cualitativa	Nominal	Electrolitos séricos	Si – No
Plaquetopenia	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si – No
Hiperazoemia	Cualitativa	Nominal	Creatinina	Si – No
Anemia	Cualitativa	Nominal	Hemograma	Si - No

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Anisocitosis: Corresponde a los valores de amplitud de distribución eritrocitaria por encima del punto de corte de 14.5% 20.

Mortalidad: Corresponde al fallecimiento del paciente en cualquier momento durante su estancia hospitalaria 22.

Edad: Son los años desde el nacimiento hasta la actualidad.

Procedencia: Lugar, cosa o persona de que procede alguien o algo.

Hiperlactemia: Se define como el aumento de los niveles de lactato en sangre, más específicamente los niveles de lactato superiores a 2 mmol /L.

Hiponatremia: Se define como la disminución de la concentración sérica de sodio < 135 mEq/L

Plaquetopenia: Se define como un número menor que el normal de plaquetas en la sangre.

Hiperazoemia: Se define como un aumento de nitrógeno uréico en sangre > 80 mg/dL o una urea en sangre >160 mg/dl ; con una creatinina sérica > 1.5 mg/dl veces de su valor basal previo.

Anemia: Se define como el descenso en la concentración de la hemoglobina. Considerandose por debajo de 13gr/dL en los hombres o 12gr/dL en las mujeres.

3.4 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se obtuvo el consentimiento del director del Hospital Belén de Trujillo para llevar a cabo la investigación mencionada. Se determinó la cantidad de pacientes tratados por neumonía grave ocasionada por el SARS-CoV en los servicios de emergencia de dicho hospital durante el periodo comprendido entre enero de 2020 y diciembre de 2022. A partir de estos datos, se estableció un registro de manera continua los detalles de los pacientes incluidos, divididos en dos grupos: casos y controles. Se agruparon datos demográficos, clínicos y de diagnóstico de apoyo de ambos grupos. Posteriormente, se realizó un seguimiento de los pacientes según su estado de supervivencia al alta médica, mediante la revisión de historias clínicas

para detectar la presencia de anisocitosis en el hemograma automatizado y se identificaron los factores que influyen en el cuestionario de la encuesta (véase Anexo 1).

3.5 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Estadística Descriptiva:

La información se obtiene a partir de la distribución de frecuencia media de variables cualitativas y la DS de variables cuantitativas.

Estadística Analítica:

La estadística descriptiva se llevó a cabo utilizando medias y desviaciones estándar. En cuanto a la estadística inferencial, se emplearon diferentes pruebas según el tipo de variable analizada: para variables categóricas se aplicó la prueba de chi cuadrado o, en casos donde una frecuencia esperada en una tabla de contingencia 2x2 era inferior a 5, el test exacto de Fisher. Para variables numéricas, se realizó la prueba t de Student para la comparación de dos medias. En los análisis multivariados, se optó por la regresión logística, evaluando el odds ratio con un intervalo de confianza del

95%. Se estableció un umbral de significancia estadística con un valor p menor a 0.05. Todos los datos fueron analizados utilizando el software SPSS versión 29.0.

3.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las decisiones de los servicios de salud se basan en consideraciones clínicas y técnicas, sino también éticas. La legislación o los códigos de práctica que rigen las acciones médicas pueden contribuir a mejorar ayudar esta problemática, pero normalmente contribuyen directrices estrictas en circunstancias limitadas. Por muchas razones, incluido el mejor desarrollo de la investigación científica, es importante que los médicos comprendan la importancia de la ética médica; por ello se debe tener en consideración la normativa de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)²⁴, la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)²⁵, y las pautas éticas internacionales para la investigación relacionadas con la salud con seres humanos (Pautas: 1 y 23)²⁶.

IV. RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de los pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 del hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022

V. intervinientes	Casos (n=29)	Controles (n=87)	OR (IC 95%)	Valor p
Edad	57,11 +/- 8,09	47,54 +/- 9,85	NA	0,035
Sexo:				
Masculino	18 (62%)	53 (60%)	OR: 1,04	0,780
Femenino	11 (38%)	34 (40%)	(IC 95% 0,7 – 1,7)	

Hiperlactatemia:				
Si	25 (86%)	35 (42%)	OR: 9,28	0,021
No	4 (14%)	52 (58%)	(IC95% 2,7 – 17,6)	
Hiponatremia:				
Si	16 (55%)	42 (48%)	OR: 1,31	0,640
No	13 (45%)	45 (52%)	(IC95% 0,6 – 1,9)	
Plaquetopenia:				
Si	6 (21%)	13 (15%)	OR: 1,48	0,460
No	23 (79%)	74 (85%)	(IC95% 0,8 – 2,3)	
Hiperazoemia:				
Si	22 (76%)	37 (42%)	OR: 4,24	0,038
No	7 (24%)	50 (58%)	(IC95% 1,8 – 7,8)	
Anemia:				
Si	9 (31%)	22 (25%)	OR: 1,32	0,240
No	20 (69%)	65 (75%)	(IC95% 0,7 – 1,9)	
Anisocitosis:				
Si	23 (79%)	30 (35%)	OR: 7,28	0,014
No	6 (21%)	57 (65%)	(IC95% 2,2 – 13,5)	

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2020– 2022.

Tabla N° 02: Análisis multivariado de los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 del Hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022

Variables	Estadígrafos				Valor p
	OR	IC 95%	Wald	Coefficiente B	
Edad avanzada	5,40	(1,8 – 9,8)	8,4	0,86	0,022
Hiperlactatemia	7,50	(2,4 – 13,5)	7,9	0,83	0,013

Hiperazoemia	5,80	(1,9 – 10,3)	7,5	0,81	0,018
Anisocitosis	7,10	(2,2 – 12,9)	7,8	0,84	0,015

FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2020– 2022

En la presente tabla mediante regresión logística se corroboró la importancia de la asociación para los factores: edad avanzada, hiperlactatemia, hiperazoemia, anisocitosis como factores pronósticos de muerte en neumonía severa por SARS CoV 2

V.- DISCUSIÓN

La anisocitosis es la medición de la variación del tamaño de los globulos rojos y se utiliza para el diagnóstico diferencial de enfermedades como la anemia por carencia de hierro y mielodisplasias; lo cual se calcula como la desviación estándar del volumen de glóbulos rojos, dividiéndose por el volumen corpuscular medio, brindando así una estimación cuantitativa de la anisocitosis 10. La alteración en la formación de globulos rojos puede resultar en la diversidad del tamaño de los

glóbulos rojos, lo que puede proporcionar evidencia indirecta de cambios patológicos existentes y en curso ¹¹. Debido a que la fisiopatología del COVID-19 incluye procesos infecciosos como inflamatorios, la anisocitosis corroborada al ingresar al hospital se consideraría potencialmente una prueba importante para conocer a los pacientes con mal pronóstico ¹³. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se forman glóbulos rojos desiguales en pacientes con COVID-19; pero existe evidencia de una asociación de anisocitosis con marcadores inflamatorios aumentados, estrés oxidativo con metabolismo de hierro alterado, lo cual favorecería la muerte de eritrocitos y las variantes en su morfología ^{14,15}.

En cuanto a las variables intervinientes tales como: la edad, el género, la hiperlactatemia, la hiponatremia, la plaquetopenia, la hiperazoemia, la anemia, no se verifica diferencias marcadas en sus características excluyendo para el factor edad, hiperlactatemia e hiperazoemia; estos resultados coinciden con lo manifestado por Kaufmann C ¹⁸, et al en Norteamérica en el 2021 y Guaní E ²⁰, et al en Norteamérica en el 2022; los cuales concluyen desigualdad respecto a las variantes edad avanzada e hiperlactatemia entre las personas muertas o que sobrevivieron con neumonía grave por SARS CoV 2.

Respecto a la valoración de la frecuencia de anisocitosis en primer término en el grupo de pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 que fallecieron, se encuentra que la frecuencia de esta alteración hematológica fue de 79%; por otro lado se constata que en el grupo con neumonía severa por SARS CoV 2 sobrevivientes; solo presentaron alteraciones hematológicas en un 37%.

En las investigaciones que se hicieron por Kaufmann C, et al en Norteamérica en el 2021, evaluaron a la anisocitosis como un importante predictor en distintas patologías médicas mediante un estudio de observación retrospectivo de pacientes

con COVID-19, sobre 423 pacientes, la anisocitosis resultó un indicador importante de muerte a los 28 días [OR: 1,717; IC 95 % 1,462–2,017; P = <0,001]¹⁸.

Se reconoce los hallazgos descritos por Guaní E, et al en Norteamérica en el 2022, quienes conocieron de manera rápida y oportuna el manejo de COVID-19 para preveer complicaciones mortales, valorando el uso de reactantes bioquímicos inflamatorios de laboratorio como la anisocitosis; que fue lo más común en los pacientes con egresos hospitalarios (81 vs. 13 pacientes, p < 0,001; RR = 2,3, IC 95% 1,89-2,81); corroborando a la anisocitosis como un predictor asociado con dicha enfermedad ²⁰.

En relación a la importancia de la anisocitosis con riesgo de muerte en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2; reconocemos un odds ratio de 7,28; esta conclusión ha sido extrapolada a la población, la cual se corroboró con la prueba de chi cuadrado, los valores obtenidos son suficientes para determinar importancia estadística (p < 0.05), lo que permite confirmar la existencia de correlación entre las variables estudiadas.

En las investigaciones de Tamar B, et al en Turquía en el 202, lo cual evaluaron la anisocitosis durante la hospitalización de pacientes con COVID-19; en cuatro mil ciento sesenta y ocho pacientes fueron incluidos en este estudio, donde 824 pacientes (19,8%) tenían anisocitosis; este marcador presentó una OR de 2,232 [IC 95% = 1,853-1,300] para estancia de hospitalización y una OR de 1,263 [IC 95% = 1,166-1,368] para muerte (p < 0,001)²¹.

Al realizar un análisis multivariado por medio de regresión logística, mediante el cuál se corrobora la significancia de la asociación para las siguientes variables: edad avanzada, hiperlactatemia, hiperazoemia (nivel anormalmente elevado de productos de desechos nitrogenados en la sangre como la urea, ácido úrico, creatinina) y la anisocitosis como factores pronósticos de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2.

Por último se detallan lo encontrado por Ramachandran P, et al en India en el 2022 lo cual evaluaron si la anisocitosis se asocia a resultados desfavorables en pacientes con COVID-19 hospitalizados, por medio de una evaluación retrospectiva en 294 pacientes con COVID-19, la prevalencia general de anisocitosis fue del 49,7 % (146/294) y se relacionó con un alto índice de muerte hospitalaria (OR 4,6; IC 95 %, 1,5-14,6)²².

Tomando en consideración de que es un estudio de tipo casos y controles retrospectivo, con revisión de historiales clínicos, es posible encontrar un sesgo de información; puesto que va depender mucho de la información de quien haya completado las historias clínicas.

VI CONCLUSIONES

1. La anisocitosis se considera un factor pronóstico de muerte en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 (OR 7.28) lo cual tuvo determinancia ($p < 0.05$).

2. La incidencia de anisocitosis en personas con neumonía severa por SARS CoV 2 que sobrevivieron fue de 35%.

3. La frecuencia de anisocitosis en pacientes con neumonía severa por SARS CoV 2 fallecidos fue de 79%.

VII. RECOMENDACIONES

1. Los resultados que se han obtenido en esta investigación deben ser considerados para desarrollar estrategias de prevención secundaria orientadas a reducir el riesgo de muerte en personas con neumonía severa por SARS CoV 2.

2. Es pertinente desarrollar nuevas investigaciones multicéntricas para verificar los hallazgos encontrados, tomando como ejemplo nuevas variables de estudio sobre poblaciones más numerosas para comparar las conclusiones en un nuevo ámbito; como el regional.

3.- Es pertinente evaluar y explorar nuevas variables, clínicas, analíticas e imagenológicas, que pudieran estar relacionadas con el riesgo a muerte intrahospitalaria en la población de personas con neumonía severa por SARS CoV 2.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.-Sheervalilou R. COVID-19 under spotlight: A close look at the origin, transmission, diagnosis, and treatment of the 2019-nCoV disease. *J. Cell Physiol.* 2020; 235: 8873–8924. Doi: [10.1002/jcp.29735](https://doi.org/10.1002/jcp.29735)

2.-Kumar M. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 2020; 18: 353. Doi: [10.1186/s12967-020-02520-8](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8)

3.-Bohn M. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology* 2020; 35: 288–301. Doi: [.org/10.1152/physiol.00019.2020](https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020)

4.-Mejía F. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS ONE* 2020; 15: 0244171. Doi: [10.1371/journal.pone.0244171](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244171)

5.-Yang J. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95. Doi: [10.1016/j.ijid.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017)

6.-Goyal H, Lippi G, Gajmishka A, John B, Chhabra R, May E. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2018; 23:4879–91. Doi: [10.3748/wjg.v23.i27.4879](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4879)

7.-Han Y, Yan L, Zhang L, Ouyang P, Li P, Goyal H, et al.. Red blood cell distribution width provides additional prognostic value beyond severity scores in adult critical illness. *Clin Chim Acta.* 2019; 498:62–7. Doi: [10.3389/fmed.2021.582403](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.582403)

8.-Goyal H, Hu Z. Prognostic value of red blood cell distribution width in hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med.* 2018; 5:271. Doi: <https://doi.org/10.3390/medicina60030391>

9.-Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, et al.. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 1:1037–52. Doi: [10.1515/cclm-2020-0722](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0722)

10.-Seo S, Lee M, Park S, Han J, Lee K, Kim H, et al.. The association between red cell distribution width and incident hypertension in Korean adults. *Hypertens Res.* 2020; 43:55–61. Doi: [10.1038/s41440-019-0334-3](https://doi.org/10.1038/s41440-019-0334-3)

11.-Wang A, Ma H, Kao W, Tsai S, CK C. Red blood cell distribution width is associated with mortality in elderly patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2018; 36:949–53. Doi: [10.1016/j.ajem.2017.10.056](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.10.056)

12.-Jandial A, Kumar S, Bhalla A, Sharma N, Varma N, Varma S. Elevated red cell distribution width as a prognostic marker in severe sepsis: a prospective observational study. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 21:552–62. Doi: [10.4103/ijccm.IJCCM_208_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_208_17)

13.-Foy HB, Carlson JCT, Reinersten E, Valls RP, Lopez P, Palanquez-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.* 2020; 3:e2022058. Doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.22058](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058)

14.-Paliogiannis P. Red blood cell distribution width in pregnancy: A systematic review. *Biochem. Med. (Zagreb)* 2018; 28: 030502. Doi: [10.11613/BM.2018.030502](https://doi.org/10.11613/BM.2018.030502)

15.-Ai L. Prognostic role of RDW in hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2018; 18: 61. Doi: [10.1186/s12935-018-0558-3](https://doi.org/10.1186/s12935-018-0558-3)

16.-Hu L. Prognostic value of RDW in cancers: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018; 8: 16027–16035. Doi: [10.18632/oncotarget.13784](https://doi.org/10.18632/oncotarget.13784)

17.-Song S. Baseline Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Stroke Occurrence and Outcome: A Comprehensive Meta-Analysis of 31 Studies. *Front. Neurol.* 2019; 10: 1237. Doi: [10.3389/fneur.2019.01237](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01237)

18.-Kaufmann C. Red Cell Distribution Width Upon Hospital Admission Predicts Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19: A Single-Center Experience. *Front. Med.* 2021; 8:652707. Doi: [10.3389/fmed.2021.652707](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.652707)

19.-Zinellu A. Red Blood Cell Distribution Width, Disease Severity, and Mortality in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 286. Doi: [10.3390/jcm10020286](https://doi.org/10.3390/jcm10020286)

20.-Guaní E. Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19. *Medicina* 2022; 58: 613. Doi: [10.3390/medicina58050613](https://doi.org/10.3390/medicina58050613)

21.-Tamar B. 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, *Annals of Medicine* 2021; 53:1: 1410-1418. Doi: [10.1080/07853890.2021.1968484](https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1968484)

22.-Ramachandran P, Gajendran M, Perisetti A, Elkholy KO, Chakraborti A, Lippi G, Goyal H. Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:582403. Doi: [10.3389/fmed.2021.582403](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.582403)

23.-García J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.

24.- Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2015; 6 (1): 125-145. Doi:

25.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2012.

26,- Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) 2016.; 10-13

IX. ANEXOS

OTROS DOCUMENTOS E INTERÉS

Anisocitosis como factor predictor de muerte en personas con neumonía severa por SARS CoV 2 del Hospital Belén, Trujillo Perú, 2020-2022

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N.º.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años: _____

1.3. Procedencia: _____

1.4. Sexo: Masculino () Femenino ()

1.5 Hiperlactatemia: Si () No ()

1.6 Hiponatremia: Si () No ()

1.7 Plaquetopenia: Si () No ()

1.8 Hiperazoemia: Si () No ()

1.9 Anemia: Si () No ()

II. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Anisocitosis: Si () No ()

III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Mortalidad: Si () No ()