



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Amplitud de distribución eritrocitaria y el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020

MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL

Para optar el título profesional de Médico (a) Cirujano (a)

AUTOR

Paucar Osorio, María de Fátima ([0000-0002-5730-5548](tel:0000-0002-5730-5548))

ASESOR

Arango Ochante, Pedro Mariano ([0000-0002-3267-1904](tel:0000-0002-3267-1904))

Lima, 2022

DATOS GENERALES

Título del Proyecto

“AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y EL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE DURANTE EL 2020”

Autor

María De Fátima Paucar Osorio

DNI: 72503587

Asesor

Pedro Mariano Arango Ochante

DNI:

Datos del jurado

PRESIDENTE: De La Cruz Vargas, Jhony Albert

MIEMBRO Rafael Iván Hernández Patiño

MIEMBRO Juan Carlos Ezequiel Roque Quezada

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis abuelos, por los valores que sembraron en mi niñez que inspiraron y estuvieron presentes en el trascurso de mi vida.

A mi madre, por apoyarme en todo momento y ser un ejemplo de fortaleza. A pesar de todos los obstáculos que se presentaron en el camino, sale victoriosa.

A mi hermana, por su paciencia, apoyo incondicional y llenar mi vida de alegría.

A mi padre, por inspirarme a seguir la carrera de medicina y ser un ejemplo de desarrollo profesional.

A todos mis docentes que, a lo largo de mi carrera con su vocación, reforzaron y cultivaron el amor a la medicina.

DEDICATORIA

A mis abuelos y tío Alberto

A mis padres y hermana.

A todo el personal de salud que
contribuyó en mi formación
académica.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria elevada es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020. **Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva a partir de un análisis de datos secundarios. La población fueron los pacientes COVID-19 hospitalizados en el Hospital Hipólito Unanue en 2020; los expuestos fueron quienes tuvieron una amplitud de distribución eritrocitaria alto ($\geq 14,5\%$). Se excluyeron a quienes no tuvieron las variables principales. Se realizó una regresión de Cox para hallar Hazard ratios crudos y ajustados desde el día de hospitalización como inicio del seguimiento, se calcularon intervalos de confianza al 95% y la significancia fue del 5%. **Resultados:** La mediana de edad fue 59 años y 68% fueron varones. 261 (24,1%) pacientes tuvieron una amplitud de distribución eritrocitaria alto ($\geq 14,5\%$). Se encontró asociación entre la amplitud de distribución eritrocitaria alto a diferentes puntos de corte y mortalidad, en 14,5% con un HRa: 1,27 (IC95%: 1,02-1,59); en 15% con un HRa: 1,318 (IC95%: 1,00-1,72) y en 14,05% con un HRa: 1,13 (IC95%: 0,92-1,38). El valor predictivo de mortalidad de la amplitud de distribución eritrocitaria fue bajo, con un área bajo la curva de 0,598; siendo el mejor punto de corte el de 14,05%, con sensibilidad de 49,48% y especificidad de 65,81%. **Conclusiones:** La amplitud de distribución eritrocitaria alto es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

Palabras clave: Mortalidad, Índices de Eritrocitos, COVID-19 (Fuente: DeCS)

ABSTRACT

Objective: To determine if the high erythrocyte distribution width is a risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 at the Hipólito Unanue National Hospital during 2020. **Methods:** An observational, analytical, longitudinal, retrospective study was carried out from a secondary data analysis. The population was the COVID-19 patients hospitalized at the Hipólito Unanue Hospital in 2020; those exposed were those with a high RDW ($\geq 14.5\%$). Those who did not have the main variables were excluded. A Cox regression was performed to find crude and adjusted Hazard ratios from the day of hospitalization as the start of follow-up, 95% confidence intervals were calculated and the significance was 5%. **Results:** The median age was 59 years and 68% were male. 261 (24.1%) patients had a high RDW ($\geq 14.5\%$). An association was found between high RDW at different cut-off points and mortality, in 14.5% with an HRa: 1.27 (95% CI: 1.02-1.59); in 15% with an HRa: 1.318 (95% CI: 1.00-1.72) and in 14.05% with an HRa: 1.13 (95% CI: 0.92-1.38). The mortality predictive value of the ADE was low, with an area under the curve of 0.598; the best cut-off point being 14.05%, with a sensitivity of 49.48% and a specificity of 65.81%. **Conclusions:** High ADE is a risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 at the Hipólito Unanue National Hospital during 2020.

Keywords: Mortality, Erythrocyte Indices, COVID-19 (Source: MESH)

INDICE

DATOS GENERALES.....	2
AGRADECIMIENTO	3
DEDICATORIA	4
RESUMEN (NO MAYOR DE 250 PALABRAS)	5
ABSTRACT	6
LISTAS DE TABLAS	¡Error! Marcador no definido.
LISTA DE GRAFICOS	¡Error! Marcador no definido.
LISTA DE ANEXOS	¡Error! Marcador no definido.
INTRODUCCIÓN.....	9
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	11
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	11
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	12
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	¡Error! Marcador no definido.
1.4. DELIMITACION DEL PROBLEMA: Línea de Investigación	12
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	15
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	15
2.2. BASES LEGALES (SI LO HUBIERA).....	¡Error! Marcador no definido.
2.3. BASES TEÓRICAS	22
2.4. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	31
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	32
3.1. HIPOTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS	32
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACION	32
CAPITULO IV: METODOLOGÍA.....	33
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	33
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	33
4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	34
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	36
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS	36
4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	36
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
5.1. RESULTADOS	37
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	37
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	47
6.1. CONCLUSIONES	47

6.2. RECOMENDACIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48
ANEXOS.....	54
ANEXO 01: ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS FIRMADO POR ASESOR Y DIRECTOR DE LA TESIS.....	54
ANEXO 02: DOCUMENTO DE REGISTRO POR LA FACULTAD DE MEDICINA (DR. H. JURUPE).....	55
ANEXO 03: DOCUMENTO DE AUTORIZACION EMITIDO POR LA INSTITUCIÓN O CENTRO DONDE SE REALIZA LA TESIS.....	¡Error! Marcador no definido.
ANEXO 04: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN.....	56
ANEXO 05: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	57
ANEXO 06: INSTRUMENTOS VALIDADOS O FICHA DE RECOLECCION DE DATOS	63

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa producida por el coronavirus de tipo 2 que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Su origen es desconocido, pero se inició en la provincia de Hubei en China. La infección viral se expandió rápidamente y la Organización Mundial de la Salud anunció una emergencia de Salud Pública de importancia internacional. Se plantea que los principales mecanismos de transmisión de COVID-19 son a través de gotitas respiratorias cargadas de virus y contacto estrecho, aunque también se sospecha que los fómites y los aerosoles respiratorios son factores en la transmisión(1). Para el diagnóstico y control de esta enfermedad altamente infecciosa, las primeras medidas fueron aislar a individuos sospechosos, los datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes se utilizaron para desarrollar procedimientos de diagnóstico y manejo (2).

La presentación clínica de COVID-19 difiere entre los pacientes, desde asintomáticos hasta la presencia de varios síntomas, que pueden incluir fiebre, tos, dificultades respiratorias, fallas de órganos y, en sus niveles graves puede provocar la muerte. En diversos estudios, se han identificado los factores de riesgo de mortalidad en personas infectadas por COVID-19, entre ellas se encuentra las características demográficas, como la edad avanzada y el género masculino. Además de la presencia de comorbilidades y anormalidades de laboratorio(3). Se ha demostrado que los biomarcadores, como la proteína C reactiva, la troponina y el dímero D son útiles para predecir la mortalidad, la gravedad de la enfermedad y las complicaciones trombóticas en pacientes hospitalizados con COVID-19.

La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es un parámetro del hemograma utilizado en el diagnóstico diferencial de la anemia que involucra la variabilidad en la forma y el volumen de los glóbulos rojos en el sujeto, se calcula dividiendo la desviación estándar del volumen corpuscular por el volumen corpuscular medio(4). Últimamente, se ha reconocido como un indicador de inflamación. Asimismo, varios estudios han establecido el valor predictivo de la amplitud de distribución eritrocitaria en la gravedad de una variedad de enfermedades, incluida la insuficiencia renal, preeclampsia, enfermedad cardiovascular y

cáncer. Igualmente, la inflamación sistémica se ha relacionado con un aumento de todos los tipos de cáncer, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en estos casos(5). La inflamación juega un papel importante en la patogenia y la gravedad de la enfermedad de COVID 19, que culmina en el síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas en su forma más grave(6). Por tal razón, la amplitud de distribución eritrocitaria como marcador de un estado proinflamatorio o inflamatorio crónico preexistente se puede utilizar como predictor de la progresión de la enfermedad por COVID-19, en vista que, existen diversos estudios que han examinado la capacidad para predecir la mortalidad en la enfermedad COVID 19. Por ello, es importante obtener estudios en nuestra población. El objetivo de este estudio es determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS

En las últimas dos décadas, el mundo se ha enfrentado a varios brotes de enfermedades infecciosas. El ébola, la influenza A (H1N1), el SARS, el MERS y el virus Zika han tenido un impacto global masivo en términos de interrupción económica, la presión sobre la salud pública local y global. Recientemente, el brote global del nuevo coronavirus 2019 (SARS-CoV-2), un virus recién descubierto de la familia de los coronavirus en la ciudad de Wuhan, China, siendo este muy contagioso y que se ha extendido rápidamente a nivel mundial. A finales de enero del 2020, según el Reglamento Sanitario Internacional, la OMS declaró que el brote era una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional, ya que se había expandido a 18 países. Por el momento, las estrategias terapéuticas para hacer frente a la infección son solo de apoyo, y la prevención dirigida a reducir la transmisión en la comunidad es la mejor arma(7).

En el Perú, el primer caso de infección por COVID-19 se registró el 6 de marzo de 2020. A inicios del mes de mayo del 2022, las cifras de contagiados asciende los 3 543 669 y los fallecidos alrededor de 212 865(8). Además de presentar diversos elementos que no permiten combatir de manera adecuada esta pandemia, entre ellos se encuentra el colapso del sistema de salud debido al aumento de la demanda en los servicios, la distribución geográfica desigual de los trabajadores de la salud, hospitales antiguos, falta de materiales de bioseguridad, deficiencia de camas de hospitalización y de unidad de cuidados intensivos, y oxígeno(9).

Asimismo, si bien la mayoría de los casos de infección por COVID-19 tienen un curso asintomático o leve, un número significativo de pacientes desarrollan una enfermedad grave, a menudo asociada con un estado hiperinflamatorio llamado tormenta de citocinas, y su reducción efectiva de estas es esencial para controlar el estado hiperinflamatorio en la COVID-19 grave(10). Por lo tanto, se han propuesto varios marcadores de gravedad clínica para la identificación temprana de pacientes que desarrollan una tormenta de citocinas, para su seguimiento y pronóstico posterior.

La amplitud de distribución eritrocitaria es una medida económica de la variación del tamaño de los eritrocitos y se puede utilizar en el diagnóstico diferencial de trastornos hematológicos como la anemia por deficiencia de hierro y la disfunción de la médula ósea (11). En los estados inflamatorios, el recambio de glóbulos rojos disminuye, con un aumento simultáneo del recambio de células inflamatorias en un intento de contrarrestar la infección (12). Debido a estos cambios, la ADE suele estar elevado en condiciones como la edad avanzada, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, los trastornos gastrointestinales, las infecciones y una amplia gama de infecciones y estados inflamatorios(13). Dado que la patogenia de la infección por COVID-19 implica tanto la infección como la inflamación, se necesita identificar la relación entre la amplitud de distribución eritrocitaria y riesgo de mortalidad en pacientes infectados por COVID-19.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Es la amplitud de distribución eritrocitaria un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020?

1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

Según las líneas de investigación de la Universidad Ricardo Palma, aprobadas por Acuerdo del Consejo Universitario N° 0510-2021-virtual, publicados en Oficio N° 0711-2021/SG-URP. Esta investigación se enmarca en el área de conocimiento de Medicina y la línea de investigación número 4: Infecciones respiratorias y neumonía.

Por otro lado, esta investigación también está enmarcada dentro de la prioridad de investigación número 4: Infecciones respiratorias y neumonía de las prioridades de investigación del Instituto Nacional de Salud para el periodo 2019-2023.

1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La infección por COVID-19 (SARS-CoV-2) se ha convertido en una pandemia. Esta enfermedad viral causa principalmente neumonía y tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas. La gravedad de la infección

varía desde cuadros asintomáticos o con síntomas leves que no requieren ingreso hospitalario, hasta los que requieren soporte ventilatorio y eventualmente mueren, dependiendo de la inmunidad, edad y otras comorbilidades existentes con los pacientes (14).

La evidencia acumulada ha sugerido que las respuestas inflamatorias juegan un papel fundamental en la progresión de COVID-19. Varios marcadores inflamatorios tienen cierta precisión de rastreo y detección de la gravedad y la letalidad de la enfermedad, tales como la procalcitonina, la ferritina sérica, la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva y la interleucina-6 están significativamente asociados con los altos riesgos de desarrollar COVID-19 grave (15). Del mismo modo, la amplitud de distribución eritrocitaria suele estar elevado en condiciones como la edad avanzada, diabetes, enfermedades cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, infecciones y estados inflamatorios. Dado que la patogenia de la COVID-19 implica tanto la infección como la inflamación, la amplitud de distribución eritrocitaria medido en el momento del ingreso en el hospital podría considerarse un índice fiable para identificar a los pacientes con mayor riesgo de un resultado desfavorable (16). Asimismo, es un componente estándar de una prueba de conteo sanguíneo completo de rutina y económica. Por lo tanto, es de suma importancia poder determinar la asociación entre la amplitud de distribución eritrocitaria y riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El presente trabajo de investigación está delimitado por pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante los meses de abril a agosto de 2020.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria elevada es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los niveles de amplitud de distribución eritrocitaria en los pacientes con COVID-19 que fallecieron durante la hospitalización.
- Determinar los niveles de amplitud de distribución eritrocitaria en los pacientes con COVID-19 que no fallecieron durante la hospitalización

1.6.3. OBJETIVOS EXPLORATORIOS

- Determinar el valor predictivo de mortalidad de la amplitud de distribución eritrocitaria y el mejor punto de corte.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Antecedentes Internacionales

- *Guaní et al (17)* en “*Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19*”, 2022; se realizó un estudio en el estado de Guanajuato, México en donde se incluyó un total de 323 pacientes hospitalizados por COVID-19. Los niveles más altos de la ADE se encontraron en el momento del ingreso hospitalario en el grupo de no supervivientes en comparación con los niveles en los supervivientes (mediana = 13,6 frente a 13,0, $p < 0,001$). Los niveles finales de la ADE fueron aún más altos en el grupo de fallecidos en comparación con los de los supervivientes (mediana = 14,6 [IQR, 12,67–15,6] frente a 12,9 [IQR, 12,2–13,5], $p < 0,001$). Para los pacientes que fallecieron, un ADE $> 14,5\%$ fue más común en el momento de la muerte que para los pacientes que sobrevivieron en el momento del alta (81 vs. 13 pacientes, $p < 0,001$; RR = 2,3, IC del 95 % 1,89–2,81). Finalmente, una ADE que aumenta durante la hospitalización podría ser un predictor de mortalidad más importante que la ADE al ingreso hospitalario.
- *Sarkar et al (18)* en su estudio “*Role of red blood cell distribution width, as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*”, 2021; incluyeron investigaciones de tipo observacionales o de intervención que evaluaron el impacto de la ADE en los resultados de COVID-19 (mortalidad y gravedad). En los 25 estudios con un total de 18 392 y 3 446 pacientes con COVID-19 para resultados de mortalidad y gravedad de la enfermedad, los pacientes fallecidos y en estado crítico tenían niveles más altos de ADE al ingreso en comparación con los supervivientes y los pacientes sin gravedad (DME = 0,46; IC del 95 %: 0,31–0,71; $I^2 = 88\%$ y SMD = 0,46; IC95% 0,26–0,67; $I^2 = 60\%$, respectivamente). En un análisis de subgrupos de 2980 pacientes, la ADE $> 14,5$ se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (OR = 2,73; IC del 95 %: 1,96–3,82; $I^2 = 56\%$) pero la evidencia es de baja calidad. Un nivel

más alto de ADE al ingreso en pacientes con COVID-19 se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad.

- *Rapp et al (19)* en “*Red cell distribution width is associated with mortality in non-anemic patients with COVID-19*”, 2021; demostraron que 501 pacientes (19.6%) de los 2 562 pacientes con COVID-19 para quienes se obtuvo un hemograma completo, tenía una ADE elevado al momento del diagnóstico. En el análisis univariado, la ADE elevado se asoció en forma estadísticamente significativa con la ventilación mecánica ($p = 0,0109$) y la mortalidad ($p < 0,0001$). Se descubrió que la ADE elevado se asoció de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de que ambos se colocaran en un ventilador (índice de riesgo ajustado [HR adj]: 1,66, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,19–2,32) y mortalidad (HR adj: 1,60, IC del 95 %: 1,18–2,15) en pacientes no anémicos, pero no hubo asociación en pacientes anémicos. Estas asociaciones fueron independientes de los efectos de la edad, sexo, raza y CCI. Hubo una interacción estadísticamente significativa entre la anemia y la ADE cuando se estudiaron las asociaciones con la ventilación mecánica ($p = 0,02$) y la mortalidad ($p = 0,01$). Por lo tanto, se confirmó que la elevación de ADE predice de forma independiente la morbilidad y la mortalidad en COVID-19. Asimismo, por primera vez se demuestra que la asociación elevada de ADE con mortalidad y ventilación mecánica está presente exclusivamente en pacientes no anémicos.
- *Banon et al (20)* en su investigación “*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*”, 2021; se incluyó a 4 168 pacientes en donde 824 tenían un valor de ADE alto $\geq 14,5$ % (Alto ADE: 64,7% eran mujeres, edad media 58 años [± 22] vs. Normal ADE: 60,2% mujeres, edad media 46 años [± 19]). 829 pacientes tuvieron una hospitalización, donde la mediana de tiempo entre la PCR positiva y el ingreso hospitalario fue de 5 días. Los modelos analizados con ADE (continuo) y ajustados por edad, sexo, comorbilidades e IMC sugirieron un OR de 1,242 [IC 95 % = 1,187–2,688] para hospitalización y un OR de

2,911 [IC 95 % = 1,928 - 4,395] para mortalidad ($p < 0,001$). ADE (discreto) con los mismos ajustes presentó un OR de 2,232 [IC 95% = 1,853 -1,300] para hospitalización y un OR de 1,263 [IC 95% = 1,166-1,368] para mortalidad ($p < 0,001$). Finalmente, Los valores altos de ADE obtenidos de los análisis de sangre comunitarios se asocian con mayores probabilidades de hospitalización y mortalidad para los pacientes con COVID-19.

- *Lee et al (21)* en “*Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis*”, 2021; se incluyeron 10 estudios donde el total de pacientes fueron 14 866. Los niveles más altos de ADE se asociaron con resultados adversos en pacientes con COVID-19 (diferencias de medias = 0,72; IC del 95% = 0,47–0,97; $I^2 = 89,51\%$). Los pacientes fallecidos tenían niveles más altos de ADE en comparación con los pacientes que sobrevivieron (diferencias de medias = 0,93; IC del 95% = 0,63–1,23; $I^2 = 85,58\%$). Los pacientes con COVID-19 gravemente enfermos mostraron niveles más altos de ADE, a diferencia de los pacientes clasificados con síntomas más leves (diferencias de medias = 0,61; IC del 95% = 0,28–0,94; $I^2 = 82,18\%$). Los niveles elevados de ADE se asociaron con resultados adversos en pacientes con COVID-19.
- *Soni et al (22)* en su investigación “*Significance of RDW in predicting mortality in COVID-19 - An analysis of 622 cases*”, 2021; los valores de ADE antes del alta o la muerte estaban disponibles para 280 sobrevivientes y 86 no sobrevivientes. En estos pacientes, se encontró un ADE elevado en el 81,4% (70 de 86) de los no supervivientes y en el 41,8% (117 de 280) de los supervivientes ($p < 0,001$). La ADE medio (rango) antes de la muerte fue del 16,52% (13 a 30), mientras que antes del alta fue del 14,87% (12 a 24) ($p < 0,05$). La comparación de la ADE medio al ingreso y antes del alta o la muerte mostró un aumento ($p < 0,01$) tanto en los sobrevivientes como en los no sobrevivientes. Sin embargo, el aumento medio de ADE en el grupo de no supervivientes fue casi 4

veces mayor que en el grupo de supervivientes (1,2 y 0,31, respectivamente).

- *Jandaghian et al(23)* en su investigación “*Red Blood Cell Distribution Width (RDW) as a Predictor of In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients; a Cross Sectional Study*”, 2021; se incluyó 4152 pacientes de los cuales 597 (14,4%) casos ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y 477 (11,5%) casos fallecieron. La tasa de mortalidad de los pacientes con ADE normal y elevada fue de 7,8% y 21,2%, respectivamente (OR= 3,1, IC 95%: 2,6-3,8), que se mantuvo estadísticamente significativa después de ajustar por edad, saturación de O₂, comorbilidades e ingreso en UCI (2,03, IC 95%: 1,68-2,44). Además, la elevada tasa de riesgo de mortalidad por ADE en pacientes que no ingresaron en la UCI fue mayor que en los pacientes ingresados en la UCI (3,10, IC del 95 %: 2,35-4,09 frente a 1,47, IC del 95 %: 1,15-1,88, respectivamente).
- *Lorente et al (24)* en su estudio “*Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients*”, 2021; se encontró que los 25 pacientes que no sobrevivieron en comparación con los 118 pacientes sobrevivientes fueron de mayor edad ($p = 0,004$), presentaron mayor ADE ($p = 0,001$), urea ($p < 0,001$), APACHE-II ($p < 0,001$) y SOFA ($p < 0,001$), y menor recuento de plaquetas ($p = 0,007$) y pH ($p = 0,008$). El análisis de regresión logística binomial múltiple mostró que la ADE se asoció con la mortalidad a los 30 días después de controlar por: SOFA y edad (OR = 1,659; IC 95% = 1,130–2,434; $p = 0,01$); APACHE-II y recuento de plaquetas (OR = 2,062; IC 95% = 1,359-3,129; $p = 0,001$); y pH y urea (OR = 1,797; IC 95% = 1,250-2,582; $p = 0,002$). El área bajo la curva (AUC) de ADE para la predicción de mortalidad fue del 71 % (95% IC = 63 - 78 %; $p < 0,001$). No se hallaron diferencias significativas en la capacidad predictiva entre ADE y SOFA ($p = 0,66$) ni entre ADE y APACHE-II ($p = 0,12$). Por tanto, existe una asociación entre un alto ADE y la mortalidad. La ADE tiene un buen rendimiento para predecir la mortalidad a los 30 días, similar a otros puntajes de gravedad (como APACHE II y SOFA) pero más fácil y rápido de obtener.

- Wang et al (25) en *“Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19”*, 2020; se incluyó a 98 pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19 en el Hospital Central de Jingzhou y el Hospital Central de Wuhan, provincia de Hubei. La ADE-CV y la ADE-SD fueron significativamente mayores en el grupo de mal resultado que en el grupo de buen resultado ($P < 0.0001$). Las curvas de características operativas del receptor (ROC) mostraron que ADE-SD, con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,870 [IC 95%: 0,796–0,943], fue el parámetro individual más significativo para predecir el pronóstico de pacientes graves. Los resultados del canal de reticulocitos (RET) mostraron que el nivel de RET fue significativamente más alto en pacientes críticos que en pacientes moderados y pacientes graves ($P < 0.05$), lo que puede ser una de las causas de la ADE elevado en pacientes con un mal resultado. Se concluyó que la ADE es un predictor de pronóstico para pacientes con COVID-19 grave, y el aumento de RET puede contribuir a un ADE elevado.
- Lippi et al(26) en su investigación *“Red Blood Cell Distribution Is a Significant Predictor of Severe Illness in Coronavirus Disease 2019”*, 2020; se incluyeron 3 estudios con un total de 11 445 muestras de pacientes con COVID-19 siendo 2 654 muestras de pacientes con enfermedad grave (23,2%). La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE-CV) fue mayor en pacientes con COVID-19 con enfermedad grave que con enfermedad leve. En el análisis combinado, a pesar de la heterogeneidad consistente (I^2 : 88%), el valor absoluto de ADE-CV fue 0,69 % más alto (95 % IC 0,40–0,98 %; $p < 0,001$) en pacientes con COVID-19 con enfermedad grave en comparación con aquellos con enfermedad leve. Finalmente, se demostró que un mayor valor de ADE predice significativamente la mortalidad del paciente después del alta de la UCI.
- Foy et al(27) en su estudio *“Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection”*, 2020; incluyeron a 1 641 pacientes en donde la ADE elevado

(>14,5%) se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes de todas las edades. El RR para toda la cohorte fue de 2,73, con una tasa de mortalidad del 11% en pacientes con ADE normal (1173) y del 31% en aquellos con ADE elevada (468). La ADE se asoció con el riesgo de mortalidad en los modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados por edad, nivel de dímero D (fragmento D de plasmina dimerizado), recuento absoluto de linfocitos y comorbilidades comunes como diabetes e hipertensión (razón de riesgo de 1,09 por aumento del 0,5% de la ADEy 2,01 para un ADE > 14,5% frente a \leq 14,5%; $p < 0,001$). Los pacientes cuyo ADE aumentó durante la hospitalización tuvieron una mayor mortalidad en comparación con aquellos cuyo ADE no cambió; para aquellos con ADE normal, la mortalidad aumentó del 6% al 24%, y para aquellos con ADE elevada al ingreso, la mortalidad aumentó del 22% al 40%. En conclusión, la ADE medido al ingreso y durante la hospitalización se asoció con un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad.

- *Henry et al(28)* en “*Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort*”, 2020; se incluyó a 49 pacientes con COVID-19 en este estudio, donde 16 pacientes (32,6 %) presentaron una enfermedad grave, 12 pacientes (24,5 %) con lesión renal aguda grave (IRA) y 8 pacientes (16,3 %) que requirieron terapia de reemplazo renal (TRR). Asimismo, se observó un aumento progresivo de ADE con el avance de la gravedad de COVID-19. El área bajo la curva (AUC) de ADE fue de 0,73 para predecir enfermedad grave, 0,80 para IRA grave y 0,83 para RRT, respectivamente. En el análisis multivariado, La ADE elevado se asoció con probabilidades 9 y 16 veces mayores de COVID-19 grave e IRA, respectivamente. Por tanto, la ADE debe ser parte de la evaluación y el monitoreo de laboratorio de rutina de COVID-19.

Antecedentes Nacionales

- *Chacón(29)* en su estudio “*Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) como factor pronóstico de mortalidad en pacientes hospitalizados con*

insuficiencia cardiaca en el departamento de medicina interna del Hospital San José del Callao, durante el periodo de enero del 2015 a Setiembre del 2018”, 2019. En los resultados se encontró que el ADE es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, la ADE anormal considerado como $\geq 14,5\%$ (RR= 2.00; IC=1,18 –10,55; $p=0,0041$), y a American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association en las etapas C y D (RR; 9,91; IC 95% 2,97-32,99, $p:0,0002$). La conclusión del estudio determino que la ADE alterado es un factor para predecir el pronóstico de mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca. De manera similar, se encontró que la mortalidad hospitalaria era del 45% de los 94 pacientes investigados. Además, las personas que permanecen en el hospital durante más de 7 días tienen más probabilidades de morir. Además, los individuos en los estadios C y D de la clasificación AHA /ACC tenían un mayor riesgo de mortalidad, según los hallazgos. Finalmente, la mayoría de nuestros pacientes eran hombres 60 años a más, provenientes de Lima y Callao.

- *Moreno(30)* en su estudio “*Amplitud de Distribución Eritrocitaria elevada como predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo*”, 2020 cuyo objetivo fue demostrar que la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) elevada es predictor de mortalidad en pacientes con SICA. Donde se revisaron 138 historias clínicas (46 casos y 92 controles) de pacientes con diagnóstico de SICA, hospitalizados en el servicio de cardiología, Hospital Militar Central 2014-2018. Se calculó el Odds Ratio (OR) para el análisis bivariado y se realizó el análisis multivariado mediante regresión logística para el análisis de las covariables. La ADE $>14.5\%$ se presentó en el 65% de los fallecimientos y en el 24% de los controles, siendo el único factor de riesgo independiente de mortalidad por SICA luego de ajustar las variables de confusión (ORa= 6.03; IC95%= 2.69- 13.52). Se concluye que la amplitud de distribución eritrocitaria elevada es predictora de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo.

- Molina(31) en su investigación “Relación entre la amplitud de la distribución eritrocitaria y mortalidad en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, desde octubre del 2015 a diciembre 2016”, 2020. El número expuesto y no expuesto incluidos fue de 81 y 76 pacientes respectivamente. El programa estadístico que se utilizó fue SPSS versión 21. y STATA versión 16.0, Resultados: en el análisis bivariado la ADE ≥ 15 muestra una asociación significativa (RR: 15 IC 95% 3.7-60.77 $p < 0.05$). De igual manera en el modelo ajustado, mediante regresión de Poisson (RR 4.71 IC95%, 1.38-16.01 $p = 0.01$). se concluyó que tener un ADE $\geq 15\%$ aumenta el riesgo en 4.71 veces en desarrollar el desenlace (mortalidad) en comparación al grupo con un ADE $< 15\%$, con una asociación significativa $p = 0.01$.

2.2. BASES TEÓRICAS

AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA

Es un índice de variación del volumen de eritrocitos, se incluye convencionalmente en un hemograma completo estándar. Este parámetro se calcula automáticamente dividiendo la desviación estándar el volumen de eritrocitos del volumen corpuscular medio. El resultado de esta sencilla ecuación se multiplica luego por 100 para expresar los resultados en porcentaje (%). El rango de referencia convencional de la ADE está aproximadamente comprendido entre 12% a 15%(32). Sin embargo, dado que los métodos para medir el tamaño de los glóbulos rojos, los instrumentos, los experimentadores, los estándares de laboratorio y los enfoques estadísticos son diferentes en diferentes laboratorios, no existe un rango de referencia universal hasta ahora(33).

FACTORES QUE AFECTAN LA ADE

Tradicionalmente, estos índices se utilizan ampliamente para el diagnóstico diferencial de la anemia, pero se suele atribuir menor interés a su potencial utilidad clínica fuera de los límites de los trastornos hematológicos primarios. Las

condiciones clínicas en las que los glóbulos rojos se elevan o disminuyen de manera rutinaria generalmente son causadas por una producción ineficaz de glóbulos rojos, incluida la deficiencia de hierro, vitamina B12 y deficiencia de folato, aumento de la devastación de glóbulos rojos y transfusión de sangre. La alteración de la eritropoyesis puede dar como resultado una gran heterogeneidad en el tamaño de los glóbulos rojos, lo que sugiere que se están produciendo algunos cambios patológicos en los organismos(34).

El valor de ADE en la evaluación de la gravedad de la enfermedad y el resultado clínico se ha demostrado en varias condiciones que incluyen, entre otras, sepsis, disfunción renal, enfermedades cardiovasculares y pulmonares y tumores malignos. RDW también demostró ser útil para evaluar las tasas de mortalidad y la supervivencia de los pacientes hospitalizados, incluidos los ingresados en la unidad de cuidados intensivos(35).

ANISOCITOSIS

Muchos trastornos humanos que se encontraron asociados con valores elevados de ADE pueden tener un fuerte impacto en la producción, liberación y supervivencia efectivas de precursores eritroides, es decir generalmente reticulocitos, de la médula ósea, así como en rotación de glóbulos rojos en la circulación. La eritropoyesis efectiva no solo está influenciada por la eritropoyetina, sino también por una serie de factores de crecimiento y citocinas, como el factor de células madre, la trombopoyetina, el factor estimulante de colonias 2, la interleucina (IL-3 e IL-11)(36).

El metabolismo de muchos de estos importantes mediadores biológicos se altera de forma variable en pacientes con patologías graves como enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes e infecciones. La IL-6, otra citocina fuertemente regulada en muchos trastornos humanos caracterizados por un fuerte componente inflamatorio, como infecciones, enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes (37), altera la función mitocondrial en las células eritroides en maduración, lo que afecta la producción de hemoglobina y la maduración eritroide(38).

El estrés oxidativo también puede ser un determinante frecuente de los valores de ADE en muchas enfermedades, en las que un mayor estrés oxidativo puede reducir la supervivencia de los eritrocitos, produciendo así un mayor grado de anisocitosis debido a una mayor tasa de eritrocitos circulantes prematuros(39). Se pueden aducir varios mecanismos adicionales y específicos de la enfermedad para justificar el trastorno de la eritropoyesis y el posible desarrollo de anisocitosis en pacientes con las patologías humanas más prevalentes, tales como enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer e infecciones(12). Por lo tanto, es probable que la anisocitosis sea una consecuencia directa (o indirecta) de otros trastornos subyacentes.

ADE como biomarcador pronóstico

Se ha destacado el posible uso de ADE como biomarcador pronóstico de morbilidad y/o mortalidad grave causadas por diversas neoplasias malignas, que incluyen carcinoma de células renales, mieloma múltiple, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de mama y neoplasias malignas hematológicas. También se ha demostrado que la ADE es un nuevo biomarcador predictivo para enfermedades cardiovasculares, progresión a enfermedad renal en etapa terminal entre pacientes diabéticos, y un importante marcador de diagnóstico y pronóstico para la preeclampsia. En conjunto, estos estudios destacan una utilidad emergente de ADE como indicador de diagnóstico o pronóstico de una amplia gama de enfermedades no transmisibles.(40)

ADE ha mostrado un potencial significativo para el diagnóstico diferencial, la morbilidad y las predicciones de mortalidad de enfermedades infecciosas, incluidas enfermedades parasitarias y bacterianas, neumonía adquirida en la comunidad, endocarditis infecciosa, sepsis debido a Gram-negativo bacterias y enfermedades virales. El parámetro está ganando cada vez más atención como un biomarcador posible, fácilmente disponible y rentable para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades infecciosas.(40)

Coronavirus

El grupo de estudio de coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha clasificado a los coronavirus en la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae. Según la caracterización genotípica y serológica, Coronavirinae se divide en 4 géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Solo se conocían 6 especies de HCoV que causan enfermedades en humanos antes de diciembre de 2019. Cuatro de ellas causan síntomas de resfriado común en individuos inmunodeprimidos: estos son HCoV-229E y HCoV-OC43, identificados por primera vez a mediados de la década de 1960; HCoV-NL63, identificado por primera vez en 2004; y HCoV-HKU1, identificado por primera vez en 2005. Las otras 2 cepas, que causan enfermedades mortales, son el SARS-CoV, identificado por primera vez en 2003, y el MERS-CoV, identificado por primera vez en 2012. El SARS-CoV-2 tiene una identidad de secuencia de nucleótidos del 96% con el coronavirus de murciélago RaTG13, un coronavirus similar al SARS; por lo tanto, pertenece a género de betacoronavirus.(41)

Epidemiología

Los datos proporcionados por el informe del Panel de Emergencias Sanitarias de la OMS informan 8.525.042 casos confirmados de COVID-19, incluidas 456.973 muertes. Hasta la fecha, hay casos en 215 países. Considerando la comparación de casos, en Europa hay 2.509.750 casos confirmados; Américas 4,163,813; Mediterráneo Oriental 878,428; Pacífico occidental 203.490; Sudeste asiático 206.200; África 208.000. Los casos de muerte más altos se han registrado en los EE. UU. (121,130), seguido de Brasil (49,156) y el Reino Unido (42,589).(42)

Estructura de COVID-19

El genoma del coronavirus está compuesto por aproximadamente 30000 nucleótidos. Codifica cuatro proteínas estructurales, proteína nucleocápside (N), proteína de membrana (M), proteína Spike (S) y proteína Envelop (E) y varias proteínas no estructurales (nsp) (Figura 1). La cápside es la capa de proteína, dentro de la cápside, hay una cápside nuclear o proteína N que está unida al ARN de hebra única positiva del virus que permite al virus secuestrar células

humanas y convertirlas en fábricas de virus. La proteína N recubre el genoma del ARN viral que juega un papel vital en su replicación y transcripción. El N-terminal de la proteína N que se une a los ARN genómicos y subgenómicos en los viriones MHV y IBV y procesa la replicación y transcripción viral. Este es uno de los importantes problemas de investigación abiertos: el desarrollo de un fármaco eficaz dirigido a prevenir los contactos entre el terminal N de la proteína N y la hebra de ARN positiva única que puede detener la replicación y transcripción viral. Sarma y col. (2020) informó que dos clases importantes de compuestos, la teofilina y la pirimidona, son posibles inhibidores de la unión del ARN al dominio N terminal de la proteína N del coronavirus, abriendo así nuevas vías para validaciones in vitro.

La proteína M es más abundante en la superficie viral y se cree que es el organizador central del ensamblaje del coronavirus. La proteína S está integrada sobre la superficie del virus, media la unión del virus a los receptores de la superficie de la célula huésped y la fusión entre las membranas viral y de la célula huésped para facilitar la entrada del virus en la célula huésped. La proteína E es una pequeña proteína de membrana compuesta de ~76 a 109 aminoácidos y un componente menor de la partícula del virus, desempeña un papel importante en el ensamblaje del virus, la permeabilidad de la membrana de la célula huésped y la interacción virus-célula huésped. Una envoltura lipídica encapsula el material genético. El dímero de hemaglutinina-esterasa (HE) se ha localizado en la superficie del virus. La proteína HE puede estar involucrada en la entrada del virus, no es necesaria para la replicación, pero parece ser importante para la infección de la célula huésped natural. Los experimentos de crio-EM de última generación han revelado la estructura completa de la proteína Spike (S) en los estados cerrado y abierto (prefusión). Dicha glicoproteína está formada por tres cadenas idénticas con 1273 aminoácidos cada una y está compuesta por dos regiones de dominio proteico bien definidas: subunidades S1 y S2 que están asociadas al reconocimiento celular y la fusión de las membranas viral y celular respectivamente. Este último proceso ocurre a través de diferentes cambios conformacionales de proteínas que aún no se caracterizan (43).

Mecanismo de acción: entrada y replicación viral

La proteína pico (S) del coronavirus se adhiere a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II que se encuentra en la superficie de muchas células humanas, incluidas las de los pulmones que permiten la entrada del virus. La proteína del coronavirus S está sujeta a escisiones proteolíticas por proteasas del huésped, en dos sitios ubicados en el límite entre las subunidades S1 y S2. En una etapa posterior ocurre la escisión del dominio S2 para liberar el péptido de fusión. Este evento desencadenará la activación del mecanismo de fusión de la membrana. La búsqueda de anticuerpos puede encontrar apoyo en el direccionamiento molecular que puede utilizar la información estructural (secuencia aa) de la región de unión que se encuentra en el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina. De esta forma, este protocolo podría diseñar un tratamiento para bloquear la entrada del virus. Típicamente, la célula humana ingiere el virus en un proceso llamado endocitosis. Una vez ingresado al citoplasma, se ha sugerido que lo más probable es que COVID-19 emplee un método único de tres pasos para la fusión de membranas, que implica cambios conformacionales inducidos y de unión al receptor en la glicoproteína Spike (S) seguida de proteólisis de cathepsina L a través de proteasas intracelulares y más activación del mecanismo de fusión de membranas dentro de los endosomas. Luego, el endosoma se abre para liberar el virus al citoplasma y se inicia la eliminación de la nucleocápside viral (N) a través de proteasomas que típicamente pueden hidrolizar proteínas endógenas, pero también son capaces de degradar proteínas exógenas como la proteína de la nucleocápside del SARS. Se ha sugerido un mecanismo diferente de dos pasos y en este caso el virión se une a un receptor en la superficie de la célula huésped diana a través de su subunidad S1 y el Spike es escindido por proteasas del huésped y luego se espera la fusión a pH bajo entre las membranas diana viral y del huésped a través de la subunidad S2. Finalmente, el material genético viral, un ARN monocatenario, se libera por completo en el citoplasma. Allí tienen lugar los procesos de replicación y transcripción que están mediados por el llamado complejo de replicación / transcripción (RTC). Dicho complejo está codificado en el genoma viral y está compuesto por proteínas no estructurales (NSP). Se cree que el RTC induce estructuras de doble membrana en el citoplasma de la célula infectada. A continuación, el genoma de ARN positivo se traduce para generar

proteínas replicasa a partir del marco de lectura abierto 1a / b (ORF 1a / b). Estas proteínas utilizan el genoma como plantilla para generar ARN de sentido negativo de longitud completa, que posteriormente sirven como plantillas para generar genomas de longitud completa adicionales. Las proteínas virales estructurales, M, S y E se sintetizan en el citoplasma y luego se insertan en el retículo endoplásmico (RE) y transferencia al compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC). Además, en el citoplasma, las nucleocápsides se forman a partir de la encapsidación de genomas replicados por la proteína N y, como resultado, se fusionan dentro de la membrana ERGIC para autoensamblarse en nuevos viriones. Finalmente, los viriones nuevos se exportan de las células infectadas mediante el transporte a la membrana celular en vesículas de paredes lisas y luego se secretan mediante un proceso llamado exocitosis, de modo que pueden infectar otras células. Mientras tanto, el estrés de la producción viral en el retículo endoplásmico eventualmente conduce a la muerte celular. Sin embargo, todavía se desconoce el mecanismo de acción del nuevo COVID-19(41).

Características clínicas

Los síntomas de COVID-19 pueden surgir de 2 a 14 días después de la infección. Además, en algunos casos, las enfermedades prevalecen después de 27 días. Los signos comunes de infección son fatiga, dolor muscular, estornudos, dolor de garganta, tos seca, fiebre alta, problemas respiratorios, etc., con algunos casos graves de neumonía, síndrome respiratorio grave, insuficiencia renal e incluso la muerte. El riesgo de COVID-19 es mayor en las personas mayores, los niños y los pacientes que tienen otros problemas de salud como enfermedades pulmonares, cardiopatías, diabetes y cáncer. Es importante mencionar que no es necesario tener COVID-19 si se observan estos síntomas porque este tipo de síntomas también se observan en el caso de otras infecciones virales, excepto problemas respiratorios y diarreicos. Las condiciones patológicas del coronavirus incluyen mayores recuentos de quimiocinas, citocinas y leucocitos, y altos niveles de citocinas proinflamatorias en plasma y proteína C reactiva. Las probabilidades de COVID-19 son mayores si hay dificultad para respirar, tos seca y una persona entra en contacto con un paciente de COVID-19 o viaja con el área afectada por COVID-19. En tal situación, la prueba clínica de COVID-19 es

imprescindible. Sin embargo, algunas personas se recuperan fácilmente, mientras que otras pueden tardar algún tiempo dependiendo de las condiciones de salud y la edad de los pacientes (44).

Diagnóstico

La RT-PCR es una prueba de diagnóstico que utiliza muestras de hisopado nasal, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar. El método primario y preferido para el diagnóstico es la recolección de muestras de las vías respiratorias superiores a través de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos (45). Una sola prueba negativa no excluye la infección por SARS-CoV-2, especialmente en personas altamente expuestas, si la prueba se realiza con una muestra de hisopado nasofaríngeo y al comienzo de la infección. En este caso, puede ser recomendable repetir la prueba o recoger una muestra de vías respiratorias más profundas, como el lavado broncoalveolar (46).

Exámenes de laboratorio

Con respecto a los exámenes de laboratorio:

- Las anomalías de laboratorio más comunes informadas al ingreso entre los pacientes hospitalizados con neumonía incluyeron leucopenia (9-25%) o leucocitosis (24-30%), linfopenia (63%) y niveles elevados de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa (37%).(47) Entre 1099 pacientes con COVID-19, la linfocitopenia estuvo presente en el 83%; además, el 36 % tenía trombocitopenia y el 34 % leucopenia. También se ha notificado una trombocitopenia leve, hipertransaminasemia y un aumento del lactato deshidrogenasa(48).
- Los índices de inflamación elevados, que generalmente incluyen niveles reducidos de procalcitonina y niveles elevados de proteína C reactiva, se asocian con la gravedad clínica. Young et al . observó un nivel promedio de PCR de 1,1 mg/dL en pacientes con porcentaje normal de saturación de oxígeno y de 6,6 mg/dL en pacientes hipoxémicos(49). También se notificó un aumento de la troponina en el 7 % de los pacientes que posteriormente fallecieron a causa de una miocarditis fulminante. La troponina parece ser un fuerte indicador pronóstico de mortalidad.

Finalmente, se observó que los niveles de dímero D y ferritina eran generalmente altos en pacientes hospitalizados (50).

Imágenes

Radiografía de tórax

El examen radiográfico estándar del tórax tiene una sensibilidad baja para identificar cambios pulmonares tempranos y en las etapas iniciales de la enfermedad. En esta etapa, puede ser completamente negativo. En las etapas más avanzadas de la infección, la radiografía de tórax generalmente muestra opacidades alveolares multifocales bilaterales, que tienden a confluencia hasta la opacidad completa del pulmón. Puede asociarse derrame pleural(42).

Tomografía computarizada de tórax

Dada la alta sensibilidad del método, la tomografía computarizada (TC) de tórax, en particular la TC de alta resolución (TCAR), es el método de elección en el estudio de la neumonía COVID-19, incluso en las etapas iniciales. Se pueden encontrar varios hallazgos y patrones de TCAR inespecíficos. La mayoría de estos hallazgos también se pueden observar en otras infecciones pulmonares, como Influenza A (H1N1), CMV, SARS, MERS, estreptococo y Chlamydia, Mycoplasma. Los hallazgos más frecuentes son áreas multifocales bilaterales en "vidrio esmerilado o esmerilado" (GG) asociadas a áreas de consolidación con distribución parcheada, principalmente periférica / subpleural y con mayor afectación de las regiones posteriores y lóbulos inferiores. También se puede observar el patrón de "pavimentación loca". Este último hallazgo se caracteriza por la presencia de áreas GG con engrosamiento del septo interlobulillar superpuesto y engrosamiento del septo intralobulillar. Es un hallazgo inespecífico que se puede detectar en diferentes condiciones. Otros hallazgos son el "signo del halo invertido" que es un área focal de GG delimitada por un anillo periférico con consolidación, y el hallazgo de cavitaciones, calcificaciones, adenopatías y derrame pleural(42).

Tratamiento

Actualmente, no hay medicamentos registrados para tratar la enfermedad de COVID-19 y no hay una vacuna disponible. El manejo se basa principalmente en

terapia de apoyo y en tratar los síntomas y tratar de prevenir la insuficiencia respiratoria(6). Es fundamental garantizar el aislamiento del paciente para evitar la transmisión a otros pacientes, familiares y proveedores de atención médica. Se deben tomar medidas de cuarentena para aislar a las personas infectadas, tanto sintomáticas como asintomáticas, y a cualquier persona que haya estado en contacto con ellas (51).

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE): describe la variación porcentual (siendo estadísticamente un coeficiente de variación) del tamaño de los GR, donde su fórmula es: $[\text{desviación estándar/volumen corpuscular medio}] \times 100$.
- COVID-19: Enfermedad causada por un nuevo coronavirus que ahora se llama síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2; anteriormente llamado 2019-nCoV)
- Mortalidad: Número de muertes en un determinado grupo de personas en un determinado período de tiempo.
- Saturación de oxígeno: Mide cuánta hemoglobina está unida actualmente al oxígeno en comparación con la cantidad de hemoglobina que permanece sin unir.
- Signos vitales: Medidas de las funciones más básicas del cuerpo, como temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial.
- Comorbilidades: Personas que tienen una enfermedad o afección y además tengan una o más enfermedades o afecciones adicionales.

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

La amplitud de distribución eritrocitaria es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACION

Variable dependiente:

- Mortalidad

Variables independientes:

- Amplitud de distribución eritrocitaria
- Edad
- Sexo
- Coinfección bacteriana
- Coinfección viral
- Mortalidad
- Necesidad de ventilación mecánica
- Ingreso a unidad de cuidados intensivos
- Estancia hospitalaria
- Recuento de leucocitos
- Recuento de linfocitos
- Recuento de plaquetas
- Nivel de AST
- Nivel de ALT
- Nivel de Albumina
- Fosfatasa Alcalina
- Gamaglutamil transpeptidasa
- Dimero D
- LDH
- Tratamiento recibido

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es de tipo observacional, analítico, longitudinal, de cohortes retrospectivas. El grupo expuesto será aquel conformado por quienes tengan un ADE alto ($\geq 14,5\%$), mientras que el grupo no expuesto estará conformado por los que tengan un ADE normal ($< 14,5\%$). Se realizará a partir del análisis de datos secundarios de una investigación previamente publicada(52)

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

La población está conformada por todos los pacientes COVID-19 ingresados a hospitalización del Hospital Hipólito Unanue, durante el año 2020.

Muestra:

No se calculó un tamaño muestral, debido a que se trabajará con todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el área de hospitalización del Hospital Hipólito Unanue. Sin embargo, se calculó la potencia estadística esperando encontrar un riesgo de mortalidad de 48,3% en los expuestos y un riesgo relativo de 1,27, según un antecedente previo(17), resultando una potencia estadística de 97,5% para los 1418 sujetos que se espera estudiar.

Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

Datos:

Riesgo en expuestos:	48,300%
Riesgo en no expuestos:	38,031%
Riesgo relativo a detectar:	1,270
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Tamaño de la muestra*	Potencia (%)
1.418	97,5

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

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Indicador.	Valor final	Fuente de recolección de datos
Amplitud de Distribución Eritrocitaria	Cualitativa	Nominal	Registro en el hemograma completo. Si la ADE < 14.5 (normal), ADE ≥ 14.5 (alto)	Nominal	1: Alto 0: Normal	Examen de Laboratorio
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Muere confirmada por médico tratante durante hospitalización.	Evaluación clínica	1 Si 2. No	Historia clínica
Edad	Cuantitativa	De razón	Años biológicos consignados en el registro clínico	Referido por el paciente	Años	Historia clínica/entrevista
Estancia hospitalaria	Cuantitativa	De razón	Días transcurridos desde el ingreso al hospital hasta su alta o fallecimiento	Conteo de días entre el ingreso y el alta o fallecimiento	Días	Historia clínica
Recuento de leucocitos	Cuantitativa	De razón	Recuento de leucocitos en el hemograma	Resultado de laboratorio	Recuento por mL	Historia clínica
Recuento de Linfocitos	Cuantitativa	De razón	Recuento de linfocitos en el hemograma	Resultado de laboratorio	Recuento por mL	Historia clínica
Recuento de plaquetas	Cuantitativa	De razón	Recuento de plaquetas en el hemograma	Resultado de laboratorio	Recuento por mL	Historia clínica
Nivel de AST	Cuantitativa	De razón	Nivel de AST en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
Nivel de ALT	Cuantitativa	De razón	Nivel de ALT en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
Nivel de Albumina	Cuantitativa	De razón	Nivel de Albúmina en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	Nivel en gr/dL	Historia clínica
Fosfatasa Alcalina	Cuantitativa	De razón	Nivel de Fosfatasa alcalina en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
Gamaglutamil transpeptidasa	Cuantitativa	De razón	Nivel de GGTP en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Indicador.	Valor final	Fuente de recolección de datos
Amplitud de Distribución Eritrocitaria	Cualitativa	Nominal	Registro en el hemograma completo. Si la ADE < 14.5 (normal), ADE ≥ 14.5 (alto)	Nominal	1: Alto 0: Normal	Examen de Laboratorio
Dímero D	Cuantitativa	De razón	Nivel de Dímero D	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
LDH	Cuantitativa	De razón	Nivel de LDH	Resultado de laboratorio	U/ml	Historia clínica
Tratamiento recibido	Cualitativa	categórica	Tratamiento consignado	Recepción de fármacos	1. Ceftriaxona 2. HCQ 3. Azitromicina 4. Corticoides 5. Anticoagulación	Historia Clínica

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se usó una base de datos ya confeccionada para un objetivo similar, por lo que no se utilizó directamente un instrumento y técnica de recolección de datos.

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

La base de datos del estudio original se recolectó de los registros médicos mediante un formulario de recopilación de datos ad hoc utilizando datos anónimos y luego se tradujo a una base de datos en Microsoft Excel. La recopilación de datos se coordinó con el archivo del Hospital después de la autorización del Departamento de medicina y autorización ética.

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

La estadística descriptiva se realizó usando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

Para la estadística bivariada y multivariada se usó regresión de Cox, para comparar el riesgo de mortalidad entre el grupo expuesto y el no expuesto mediante una razón de hazard (HR). El mismo se realizó con las covariables y, aquellas variables que resultaron con asociación estadísticamente significativa con el desenlace fueron incluidas en el análisis multivariado, para hallar las razones de Hazard ajustadas (HRa). Para todos los análisis se calculó el intervalo de confianza al 95% y se consideró una significancia del 5%. Se consideró como inicio del seguimiento el día de hospitalización hasta el evento (muerte) o alta, la unidad de medida de tiempo fue en días.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo de investigación fue enviado para su aprobación al Comité de Ética de la Universidad Ricardo Palma (URP), después de ser aprobado, se procederá con el análisis de datos, cuyo uso es exclusivamente confidencial y para fines académicos.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

La mediana de edad fue de 59 años, y el sexo más frecuente fue el masculino (68%). Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes mellitus tipo 2 (21,3%), hipertensión arterial (21,4%) y obesidad (19,8%). Los síntomas al ingreso más comunes fueron disnea/dificultad respiratoria (77,7%), tos (52,9%), malestar general (31,1%), dolor de garganta (11,6%), dolor de pecho (11,6%) y cefalea (11,2%), mientras que los hallazgos más frecuentes al examen físico fue la fiebre (34,3%). La mayoría de los pacientes presentaron leucocitosis, linfopenia, valores elevados de proteína C reactiva y Dímero D. Los tratamientos farmacológicos más utilizados fueron ivermectina (36,4%), hidroxycloroquina (43%), azitromicina (49,3%) y corticoides $\geq 50\text{mg/día}$ (61%).

Tabla 1. Características generales de cada grupo de estudio de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

	Amplitud de distribución eritrocitaria		Total N=1083
	Normal (<14,5%) N=822	Alto ($\geq 14,5\%$) N=261	
Características clínicas y comorbilidades			
Edad	58,0 (48,0-67,0)	61,0 (46,0-72,0)	59,0 (48,0-68,0)
Sexo			
Femenino	239 (29,1%)	108 (41,4%)	347 (32,0%)
Masculino	583 (70,9%)	153 (58,6%)	736 (68,0%)
Tiempo de enfermedad			
5 días o menos	229 (32,6%)	95 (44,0%)	324 (35,3%)
6 a 10 días	332 (47,3%)	77 (35,6%)	409 (44,6%)
11 a 15 días	116 (16,5%)	28 (13,0%)	144 (15,7%)
Más de 15 días	25 (3,6%)	16 (7,4%)	41 (4,5%)
Adulto mayor frágil	26 (3,2%)	18 (6,9%)	44 (4,1%)
Antecedente de cáncer	6 (0,7%)	7 (2,7%)	13 (1,2%)
Antecedente de cirugía	45 (5,5%)	16 (6,1%)	61 (5,6%)
Antecedente de tuberculosis	33 (4,0%)	19 (7,3%)	52 (4,8%)
Asma	21 (2,6%)	12 (4,6%)	33 (3,0%)
Diabetes mellitus tipo 2	179 (21,8%)	52 (19,9%)	231 (21,3%)
Hipertensión arterial	177 (21,5%)	55 (21,1%)	232 (21,4%)
Obesidad	167 (20,3%)	47 (18,0%)	214 (19,8%)
Síntomas al ingreso			
Dolor de garganta/ odinofagia	101 (12,3%)	25 (9,6%)	126 (11,6%)
Rinorrea	23 (2,8%)	5 (1,9%)	28 (2,6%)
Disnea/ dificultad respiratoria	660 (80,3%)	182 (69,7%)	842 (77,7%)
Dolor de pecho/ espalda	93 (11,3%)	33 (12,6%)	126 (11,6%)
Tos	459 (55,8%)	114 (43,7%)	573 (52,9%)
Diarrea	32 (3,9%)	13 (5,0%)	45 (4,2%)
Dolor abdominal	46 (5,6%)	25 (9,6%)	71 (6,6%)
Náuseas y vómitos	56 (6,8%)	14 (5,4%)	70 (6,5%)
Cefalea	97 (11,8%)	24 (9,2%)	121 (11,2%)
Mialgias/artralgias	23 (2,8%)	8 (3,1%)	31 (2,9%)
Hiporexia/anorexia	26 (3,2%)	14 (5,4%)	40 (3,7%)
Malestar general	276 (33,6%)	61 (23,4%)	337 (31,1%)
Fatiga/astenia	27 (3,3%)	8 (3,1%)	35 (3,2%)

Diaforesis	9 (1,1%)	2 (0,8%)	11 (1,0%)
Funciones vitales y signos			
PA sistólica	110,0 (100,0-120,0)	110,0 (100,0-120,0)	110,0 (100,0-120,0)
PA diastólica	70,0 (60,0-79,0)	70,0 (60,0-70,0)	70,0 (60,0-72,0)
Frecuencia cardiaca	100,0 (90,0-112,0)	99,0 (82,0-110,0)	100,0 (88,5-112,0)
Frecuencia respiratoria	24,0 (22,0-30,0)	25,0 (20,0-30,0)	25,0 (22,0-30,0)
Saturación al ingreso			
≥95	115 (15,0%)	52 (22,5%)	167 (16,7%)
90 y 94	148 (19,3%)	49 (21,2%)	197 (19,7%)
85 y 89	158 (20,6%)	29 (12,6%)	187 (18,7%)
80 y 84	115 (15,0%)	22 (9,5%)	137 (13,7%)
75 y 79	70 (9,1%)	27 (11,7%)	97 (9,7%)
70 y 74	48 (6,3%)	12 (5,2%)	60 (6,0%)
<70	114 (14,8%)	40 (17,3%)	154 (15,4%)
Cianosis	6 (0,7%)	4 (1,5%)	10 (0,9%)
Fiebre	318 (38,7%)	54 (20,7%)	372 (34,3%)
Palidez	18 (2,2%)	7 (2,7%)	25 (2,3%)
Tiraje	15 (1,8%)	11 (4,2%)	26 (2,4%)
Mal estado general	45 (5,5%)	28 (10,7%)	73 (6,7%)
Alteración de la conciencia	74 (9,0%)	41 (15,7%)	115 (10,6%)
Exámenes de laboratorio al ingreso			
Leucocitos	11,9 (8,9-16,0)	12,9 (9,3-17,4)	12,1 (9,0-16,4)
Linfocitos	0,8 (0,6-1,3)	0,8 (0,5-1,2)	0,8 (0,5-1,2)
Neutrófilos	10,3 (7,1-14,5)	10,6 (7,6-15,8)	10,4 (7,2-14,8)
Plaquetas	289,0 (230,0-379,0)	265,0 (187,0-376,5)	284,0 (220,0-378,0)
Hemoglobina	13,5 (12,6-14,5)	12,4 (10,3-14,0)	13,3 (12,2-14,4)
PCR	16,0 (7,4-24,0)	14,3 (6,0-20,9)	15,7 (7,0-23,3)
Dímero D	1,4 (0,7-4,0)	1,8 (0,8-5,0)	1,5 (0,7-4,3)
Fibrinógeno	742,0 (622,0-903,0)	663,0 (415,0-793,0)	728,0 (590,0-883,0)
Ferritina	1033,1 (629,8-1692,3)	772,6 (413,3-1558,7)	983,6 (582,9-1589,0)
LDH	416,9 (302,0-540,0)	413,1 (299,0-554,5)	415,3 (302,0-540,3)
TGO	46,7 (29,2-68,5)	42,5 (27,3-70,6)	45,5 (28,8-69,0)
TGP	54,2 (31,3-93,2)	41,5 (24,6-71,3)	49,5 (29,3-89,5)
Fosfatasa alcalina	119,5 (89,8-168,0)	131,8 (97,1-190,2)	122,6 (92,7-171,3)
GGTP	104,4 (49,2-200,6)	76,6 (40,3-164,9)	96,8 (46,0-195,0)
Albumina	3,2 (2,9-3,5)	3,1 (2,7-3,6)	3,2 (2,9-3,5)
Tiempo de protrombina	82,0 (73,0-90,0)	79,0 (66,0-90,0)	81,0 (72,0-90,0)
INR	1,1 (1,1-1,2)	1,2 (1,1-1,3)	1,1 (1,1-1,3)
Glucosa	137,3 (108,0-188,6)	125,4 (97,0-162,8)	134,8 (106,8-181,8)
Urea	34,9 (25,3-47,7)	47,8 (30,0-88,0)	36,8 (26,3-54,6)
Creatinina	0,7 (0,6-0,8)	0,8 (0,6-1,3)	0,7 (0,6-0,9)
Tratamiento recibido e ingreso a UCI			
Ivermectina	313 (38,1%)	81 (31,0%)	394 (36,4%)
Hidroxicloroquina	371 (45,1%)	95 (36,4%)	466 (43,0%)
Azitromicina	413 (50,2%)	121 (46,4%)	534 (49,3%)
Corticoides/día en mg de MPN -3 cats-			
Sin corticoesteroides	233 (28,4%)	86 (33,0%)	319 (29,5%)
<50mg/día	76 (9,3%)	27 (10,3%)	103 (9,5%)
≥50mg/día	512 (62,4%)	148 (56,7%)	660 (61,0%)
Ingreso a UCI	34 (4,1%)	10 (3,8%)	44 (4,1%)

En la tabla 2, se puede mostrar después de realizar en análisis bivariado, aquellos factores que tuvieron asociación estadísticamente significativo con mortalidad, de ellos tuvieron un Haz ratio estadísticamente significativo con

mortalidad la edad (HRc:1,03, IC95%:1,02-1,03), adulto mayor frágil (HRc: 2,36, IC95%:1,69-3,28), dolor de garganta (HRc:0,69; IC95%:0,52-0,91), frecuencia cardiaca (HRc:1,00; IC95%:1,00-1,01), frecuencia respiratoria (HRc:1,01; IC95%:1,00-1,01), cianosis (HRc:2,93 IC95%:1,51-1,67), mal estado general (HRc:2,41; IC95%:1,82-3,15), alteración de conciencia (HRc:2,18;IC95%:1,73), leucocitos (HRc:1,04; IC95%:1,02-1,05), linfocitos (HRc:0,83; IC95%:0,73-0,95), neutrófilos (HRc:1,04; IC95%:1,03-1,05), plaquetas (HRc:0,99; IC95%:0,97-0,99), LDH (HRc:1,00 IC95%:1,00-1,00), TGP (HRc:0,99; IC95%:0,99-1,00), albumina (HRc:0,68; IC95%:0,58-0,8), urea (HRc:1,03, IC95%:1,01-1,04), ivermectina (HRc:1,80; IC95%:1,53-2,12).

Tabla 2. Factores asociados a mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

	No fallecido N=504	Fallecido N=582	Total N=1086	Valor p	HRc (IC 95%)	Valor p
Amplitud de Distribución Eritrocitaria al ingreso	13,7% (13,2%- 14,3%)	14% (13,5%- 14,7%)	13,9% (13,3%- 14,5%)	<0,001	1,434 (1,21-1,68)	<0,00 1
Edad	52,0 (42,0- 61,0)	64,0 (55,0- 74,0)	59,0 (48,0- 68,0)	<0,001	1,03 (1,02- 1,03)	<0,00 1
Adulto mayor frágil				<0,001	2,36 (1,69- 3,28)	<0,00 1
No	498 (47,8%)	544 (52,2%)	1042 (100,0%)			
Si	6 (13,6%)	38 (86,4%)	44 (100,0%)			
Dolor de garganta/ Odinofagia				0,017	0,69(0,52- 0,91)	0,011
0	433 (45,1%)	527 (54,9%)	960 (100,0%)			
1	71 (56,3%)	55 (43,7%)	126 (100,0%)			
Disnea/dificultad respiratoria				<0,001	1,11(0,89 1,37)	0,335
No	138 (57,3%)	103 (42,7%)	241 (100,0%)			
Si	366 (43,3%)	479 (56,7%)	845 (100,0%)			
Diarrea				0,009	0,65(0,39- 1,06)	0,085
No	474 (45,6%)	566 (54,4%)	1040 (100,0%)			
Si	30 (65,2%)	16 (34,8%)	46 (100,0%)			

Dolor abdominal				<0,001	0,65(0,42-1,01)	0,059
No	454 (44,7%)	561 (55,3%)	1015 (100,0%)			
Si	50 (70,4%)	21 (29,6%)	71 (100,0%)			
Náuseas y vómitos				0,001	0,74(0,49-1,10)	0,146
No	458 (45,1%)	557 (54,9%)	1015 (100,0%)			
Si	46 (64,8%)	25 (35,2%)	71 (100,0%)			
Mialgias/ artralgias				0,002	0,49(0,24-0,99)	0,050
0	481 (45,6%)	574 (54,4%)	1055 (100,0%)			
1	23 (74,2%)	8 (25,8%)	31 (100,0%)			
Fatiga/ astenia				0,047	0,68(0,39-1,18)	0,172
0	482 (45,9%)	569 (54,1%)	1051 (100,0%)			
1	22 (62,9%)	13 (37,1%)	35 (100,0%)			
Frecuencia cardiaca	100,0 (86,0-110,0)	101,0 (90,0-113,0)	100,0 (89,0-112,0)	0,018	1,00(1,00-1,01)	0,009
Frecuencia respiratoria	24,0 (20,0-28,0)	28,0 (23,0-30,0)	25,0 (22,0-30,0)	<0,001	1,01(1,00-1,01)	<0,001
Saturación al ingreso				<0,001		
≥ 95	122 (73,1%)	45 (26,9%)	167 (100,0%)			
90 y 94	141 (71,6%)	56 (28,4%)	197 (100,0%)		0,93(0,63-1,38)	0,738
85 y 89	118 (62,8%)	70 (37,2%)	188 (100,0%)		1,14(7,8-1,66)	0,480
80 y 84	46 (33,6%)	91 (66,4%)	137 (100,0%)		2,21(1,54-3,17)	<0,001
75 y 79	19 (19,2%)	80 (80,8%)	99 (100,0%)		3,11(2,15-4,49)	<0,001
70 y 74	12 (20,0%)	48 (80,0%)	60 (100,0%)		4,98(2,39-5,41)	<0,001
< 70	13 (8,4%)	141 (91,6%)	154 (100,0%)		3,60(3,55-6,97)	<0,001
Cianosis				0,020		
No	503 (46,7%)	573 (53,3%)	1076 (100,0%)			
Si	1 (10,0%)	9 (90,0%)	10 (100,0%)		2,93(1,51-1,67)	0,001
Mal estado general				<0,001	2,41(1,82-3,15)	<0,001
No	492 (48,6%)	521 (51,4%)	1013 (100,0%)			
Si	12 (16,4%)	61 (83,6%)	73 (100,0%)			
Alteración de la conciencia				<0,001		

No	477 (49,1%)	494 (50,9%)	971 (100,0%)			
Si	27 (23,5%)	88 (76,5%)	115 (100,0%)		2,18(1,73)	<0,001
Leucocitos al ingreso	10,3 (7,9-14,1)	14,0 (10,4-18,0)	12,0 (9,0-16,3)	<0,001	1,04(1,02-1,05)	<0,001
Linfocitos al ingreso	1,0 (0,6-1,4)	0,7 (0,5-1,1)	0,8 (0,5-1,2)	<0,001	0,83(0,73-0,95)	0,010
Neutrófilos al ingreso	8,6 (6,2-12,4)	12,3 (8,8-16,6)	10,4 (7,2-14,8)	<0,001	1,04(1,03-1,05)	<0,001
Plaquetas al ingreso	309,0 (237,0-395,0)	268,0 (205,5-350,5)	284,5 (220,0-378,0)	<0,001	0,99(0,97-0,99)	<0,001
PCR al ingreso	12,4 (4,8-20,0)	18,1 (10,2-25,2)	15,7 (7,0-23,3)	<0,001	0,99(0,99-1,00)	0,619
Dímero D al ingreso	1,0 (0,6-1,9)	2,1 (1,0-5,1)	1,5 (0,7-4,3)	<0,001	1,00(0,99-1,00)	0,619
LDH al ingreso	324,9 (252,6-426,9)	461,9 (375,4-612,0)	416,1 (302,0-541,8)	<0,001	1,00(1,00-1,00)	<0,001
TGP al ingreso	60,0 (30,2-102,6)	46,7 (29,1-79,5)	49,5 (29,3-89,8)	0,003	0,99(0,99-0,99)	<0,001
Fosfatasa alcalina al ingreso	118,7 (86,8-164,3)	127,1 (96,1-176,2)	122,7 (92,8-171,1)	0,006	1,00(0,99-1,00)	0,498
Albumina al ingreso	3,4 (3,0-3,7)	3,1 (2,8-3,4)	3,2 (2,9-3,5)	<0,001	0,68(0,58-0,80)	<0,001
INR al ingreso	1,1 (1,1-1,2)	1,2 (1,1-1,3)	1,1 (1,1-1,3)	<0,001	1,00(0,99-1,01)	0,377
Urea al ingreso	30,4 (22,5-42,6)	43,0 (31,2-65,1)	36,8 (26,3-54,4)	<0,001	1,03(1,01-1,04)	<0,001
Creatinina al ingreso	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-1,0)	0,7 (0,6-0,9)	<0,001		
Ivermectina				<0,001	1,80(1,53-2,12)	<0,001
No	375 (54,3%)	315 (45,7%)	690 (100,0%)			
Si	129 (32,6%)	267 (67,4%)	396 (100,0%)			
Azitromicina				0,001	1,15(0,98-1,36)	0,08
No	282 (51,3%)	268 (48,7%)	550 (100,0%)			
Si	222 (41,4%)	314 (58,6%)	536 (100,0%)			
Corticoides sistémicos				<0,001		
Sin corticosteroides	214 (66,9%)	106 (33,1%)	320 (100,0%)		Ref,	Ref.
<50mg/día	57 (55,3%)	46 (44,7%)	103 (100,0%)		1,23(0,87-1,74)	0,239

>=50mg/día	232 (35,0%)	430 (65,0%)	662 (100,0%)	1,82(1,47-2,23)	<0,001
------------	-------------	-------------	--------------	-----------------	--------

Data are presented as n (row %).

En la tabla 3, se puede observar el Hazard ratio crudo y ajustado de la asociación de distintos puntos de corte de la ADE con mortalidad.

Tabla 3. Asociación entre ADE y mortalidad ajustada por covariables.

	HRc (IC 95%)	Valor de p	HRa (IC 95%)*	Valor de p
Amplitud de Distribución Eritrocitaria				
≥14,5%	1,379(1,15-1,65)	<0,001	1,27(1,02-1,59)	0,032
≥15%	1,378(1,11-1,71)	0,004	1,318 (1,00-1,72)	0,004
≥14,05	1,434(1,21-1,68)	<0,001	1,13(0,92-1,38)	0,240

*Ajustado por edad, dolor de garganta, mialgias, artralgias, saturación al ingreso, cianosis, mal estado general, alteración de estado de conciencia, leucocitosis, plaquetas, urea, ivermectina, azitromicina.

Por otro lado, de manera exploratoria, se calculó el valor predictivo de la ADE para predecir mortalidad, se encontró un área bajo la curva de 0,598 (Figura 1). Según el índice de Youden, el mejor punto de corte fue de 14,05%; que tuvo una sensibilidad y especificidad de 49,48% y 65,81%, respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Valor predictivo de mortalidad de amplitud de distribución eritrocitaria elevada es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Área bajo la curva (IC95%)
≥14,5%	29%	81%	64,37	49,88	0,552
≥15%	17,24%	90,26%	67,11	48,61	0,537
≥14,05	49,48%	65,81%	62,53	53,04	0,576

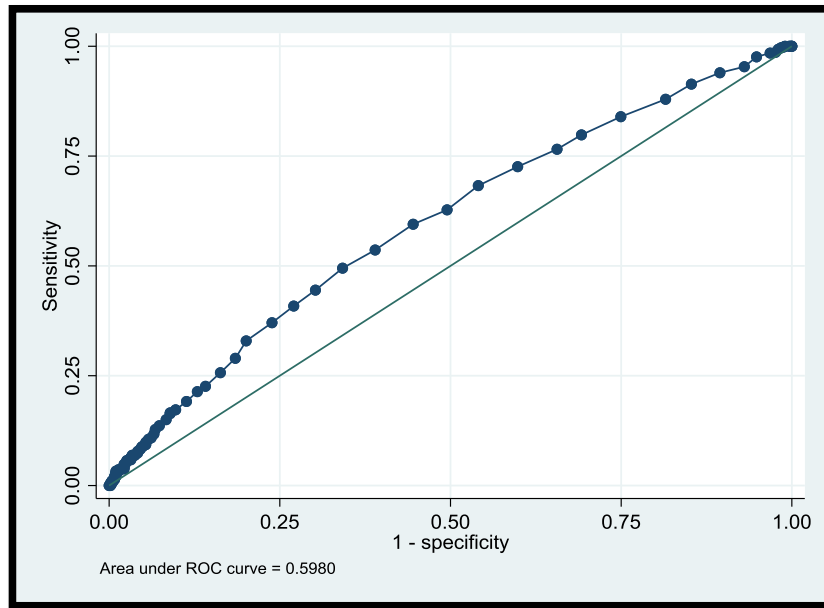


Figura 1. Curva ROC de amplitud de distribución eritrocitaria es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La amplitud de distribución eritrocitaria mide la heterogeneidad de los glóbulos rojos circulantes y se ha utilizado para distinguir entre la etiología de la anemia. La evidencia acumulada sugirió que los pacientes con COVID-19 grave podrían tener un estado hiperinflamatorio con una tormenta de citoquinas. En investigaciones previas, se demostró que la amplitud de distribución eritrocitaria es un predictor fiable de la mortalidad por todas las causas en pacientes en estado crítico (53–55).

El presente estudio se encontró que la amplitud de distribución eritrocitaria es un factor de riesgo de mortalidad, esta relación se mantuvo en el análisis multivariado ajustado por otras variables. Este resultado coincide con el estudio realizado por Brody H. Foy et al(56), durante el año 2020, donde la amplitud eritrocitaria elevada se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes de todas las edades. El riesgo relativo para toda la cohorte fue de 2,73 (IC95%:2,52-2,94), con una tasa de mortalidad del 11 % en pacientes con ADE normal (1173) y del 31 % en aquellos con ADE elevada (468). Otro estudio realizado por Zhonghua Wang et al,(57) en el año 2021, en donde se encontró que la amplitud eritrocitaria elevada se asoció con la gravedad de infección por COVID-19 (OR=2,07;IC95%:1,31-3,29;p=0,002) y el valor de corte óptimo fue del 11,5 % para discriminar la infección crítica. También, un estudio realizado por Kaufmann et al(58), en el año 2020, en donde el nivel de corte de 14,5 %, se asoció significativamente con la mortalidad a los 28 días, con ADE en una escala continua (HR:1,71;IC 95%:1,46-2,01;P< 0,001) y para ADE>14,5% (HR:3,426;IC95%: 2,10–5,57; p< 0,003). Asimismo, en otro estudio realizado por Guaní-Guerra et al,(59), el año 2022, donde se encontró que los pacientes que fallecieron, el ADE > 14,5 % fue más común en el momento de la muerte (RR: 2,3; IC95%: 1,89–2,81;p< 0,001) que para los pacientes que sobrevivieron en el momento del alta.

Estos resultados demuestran que la ADE es un indicador que puede ser importante medir para poder clasificar a los pacientes que estén mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. En diversos estudios, se ha observado que la ADE puede estar elevado en pacientes que presentan una comorbilidad que

predisponen a tener un cuadro crítico, tales como la enfermedad renal crónica, preeclampsia y enfermedades cardiovasculares (60–62). Sin embargo, en nuestro estudio se observó que en pacientes con o sin comorbilidades la ADE esta asociado estadísticamente significativo. Estos hallazgos pueden tener un significado importante para diagnosticar una enfermedad crítica en pacientes hospitalizados con COVID-19 y su uso necesario, ya que la amplitud de distribución eritrocitaria es una prueba simple, económica y ampliamente disponible (66).

Aunque el mecanismo fisiopatológico subyacente de estas fuertes asociaciones sigue sin estar claro, diversos estudios han sugerido explicaciones que pueden dar cuenta de este fenómeno que se presenta en los pacientes con COVID-19 grave. La inflamación sistémica acompañada de la liberación de citoquinas tiene un impacto negativo en la función de la médula ósea y el metabolismo del hierro, y las citoquinas inflamatorias suprimen la maduración de los eritrocitos, lo que se acentúa con la sepsis, lo que permite que entren en la circulación reticulocitos más nuevos y grandes, lo que se asocia con un aumento de la ADE (60–62).

Actualmente, no hay consenso sobre el corte óptimo de la amplitud eritrocitaria elevada. Hubo varios estudios que definieron $\geq 14,5$ % como la ADE anormalmente elevado y han demostrado un buen rendimiento predictivo en términos de resultados clínicos desfavorables (58,63–65). Sin embargo, algunos estudios encontraron que los valores de corte de diferentes centros pueden variar, oscilando entre 12,85% y 14,35% (66–69). De manera exploratoria, en nuestro estudio se encontró que el valor óptimo de punto de corte fue 14,05%, pero no tuvo un rendimiento predictor, ya que el área bajo la curva ROC es cercano a 0,5. Por lo tanto en nuestro estudio la ADE no fue un buen predictor para mortalidad por infección por COVID-19. Esto quizás se debe porque los pacientes ingresados durante la primera ola de COVID-19 experimentaron un curso de la enfermedad más grave que los pacientes ingresados posteriormente (70,71). Esto se debe a la implementación de diversas medidas sanitarias para controlar la propagación de la enfermedad que ocurrió durante la primera ola, así como al desarrollo de pruebas de diagnósticas y terapia inicial de COVID-19 que se perfecciono con el tiempo. Por lo tanto, se encontró la asociación con los puntos de corte de 14,5% y 15% que son ligeramente más altos que el 14,05%,

que no es un punto de corte elevado, ya que no representaba el estado general de salud de estos pacientes en ese momento.

Limitación del estudio

Nuestro estudio presenta las siguientes limitaciones. Primero, debido a que la recolección de datos fue a partir de historias clínicas hay un riesgo de sesgo de información, ya que estas historias fueron llenadas por el personal de salud que atendió a estos pacientes, por lo que no se puede tener control de la calidad y veracidad de estos datos. Sin embargo, al constituir estos datos del quehacer normal hospitalario son muy cercanos a la realidad. Segundo, el estudio se realizó en el Hospital Hipólito Unanue, por lo que es un estudio unicentrico, asimismo depende del Ministerio de Salud del Perú, por lo tanto, los resultados de nuestro estudio se van a extrapolar para una población con un escaso nivel socioeconómico. Tercero, los pacientes hospitalizados se encontraban temporalmente en la primera ola de contagios por COVID-19, por lo tanto, no han estado expuesto al esquema de vacunación y esto puede variar en los resultados.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- En el presente estudio realizado en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19, la amplitud de distribución eritrocitaria elevada se asoció con un aumento estadísticamente significativo con la mortalidad.
- Las medianas de amplitud de distribución eritrocitaria en los pacientes con COVID-19 que fallecieron durante la hospitalización y que no fallecieron fue de 14% y 13,7%, respectivamente.
- El valor predictivo de mortalidad de la amplitud de distribución eritrocitaria fue bajo y el mejor punto de corte fue de 14,05%.

6.2. RECOMENDACIONES

- La amplitud de distribución eritrocitaria es una prueba de laboratorio accesible y económico que puede ser útil en la práctica clínica acompañada con otros marcadores de laboratorio para identificar casos críticos en una etapa temprana en pacientes hospitalizados por COVID-19. Sin embargo, no es del todo recomendable a partir del resultado de nuestro estudio usarlo como indicador de manera aislada porque su valor predictivo fue bajo.
- Se recomienda realizar más estudios en otros tipos de pacientes, especialmente en los pacientes con enfermedad leve.
- Se recomienda evaluar el rendimiento de ADE en conjuntos con otros indicadores para construir escalas de predicción de mortalidad de COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meiksin A. Dynamics of COVID-19 transmission including indirect transmission mechanisms: a mathematical analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2020];148. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7642914/>
2. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online* [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado 1 de diciembre de 2020];22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402395/>
3. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP, Sheikh Ghadzi SM. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. agosto de 2020;166:108293.
4. Medicina | Free Full-Text | Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19 [Internet]. [citado 9 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/5/613>
5. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of red blood cell distribution width, as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2022;32(2):e2264.
6. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. marzo de 2020;38(1):1-9.
7. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 29 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>
8. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
9. Maguiña Vargas C. Reflexiones sobre el COVID-19, el Colegio Médico del Perú y la Salud Pública. *Acta Médica Peruana*. enero de 2020;37(1):8-10.
10. Parimoo A, Biswas A, Baitha U, Gupta G, Pandey S, Ranjan P, et al. Dynamics of Inflammatory Markers in Predicting Mortality in COVID-19. *Cureus* [Internet]. 27 de octubre de 2021 [citado 3 de mayo de 2022];13(10). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/74726-dynamics-of-inflammatory-markers-in-predicting-mortality-in-covid-19>
11. Alcaíno H, Pozo J, Pavez M, Toledo H. [Red cell distribution width as a risk marker in patients with cardiovascular diseases]. *Rev Med Chil*. mayo de 2016;144(5):634-42.
12. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):86-105.
13. Ramachandran P, Gajendran M, Perisetti A, Elkholy KO, Chakraborti A, Lippi G, et al. Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. *Frontiers in Medicine*

[Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2022];8. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.582403>

14. Srivastava S, Garg I, Bansal A, Kumar B. SARS-CoV-2 infection: physiological and environmental gift factors at high altitude. *Virusdisease*. 11 de septiembre de 2020;1-3.
15. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. julio de 2020;96:467-74.
16. Ramachandran P, Gajendran M, Perisetti A, Elkholy KO, Chakraborti A, Lippi G, et al. Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2022];8. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.582403>
17. Guaní-Guerra E, Torres-Murillo B, Muñoz-Corona C, Rodríguez-Jiménez JC, Macías AE, Scavo-Montes DA, et al. Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19. *Medicina*. mayo de 2022;58(5):613.
18. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of red blood cell distribution width, as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 6 de junio de 2021;e2264.
19. Rapp JL, Tremblay D, Alpert N, Lieberman-Cribbin W, Mascarenhas J, Taioli E, et al. Red cell distribution width is associated with mortality in non-anemic patients with COVID-19. *J Med Virol*. julio de 2021;93(7):4130-2.
20. 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*. 53(1):1410-8.
21. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, Jamil U, Marszalek J, Chuang ML, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. abril de 2021;93(4):2513-22.
22. Soni M, Gopalakrishnan R. Significance of RDW in predicting mortality in COVID-19—An analysis of 622 cases. *Int J Lab Hematol*. 27 de marzo de 2021;10.1111/ijlh.13526.
23. Jandaghian S, Vaezi A, Manteghinejad A, Nasirian M, Vaseghi G, Haghjooy Javanmard S. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) as a Predictor of In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients; a Cross Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*. 13 de octubre de 2021;9(1):e67.
24. 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*. febrero de 2021;40(1):100777.
25. 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*. octubre de 2020;8(19):1230.
26. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Red Blood Cell Distribution Is a Significant Predictor of Severe Illness in Coronavirus Disease 2019. *Acta Haematol*. 25 de agosto de 2020;1-5.

27. 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*. 23 de septiembre de 2020;3(9):e2022058.
28. Henry BM, Benoit JL, Benoit S, Pulvino C, Berger BA, de Olivera MHS, et al. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 21 de agosto de 2020;10(9):618.
29. Chacón Espinoza V. La Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW) como factor pronóstico de mortalidad en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca en el departamento de medicina interna del Hospital San José del Callao, durante el periodo de Enero del 2015 a Setiembre del 2018. Universidad Ricardo Palma [Internet]. 2019 [citado 3 de mayo de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1735>
30. Moreno Rojas L del P. Amplitud de Distribución Eritrocitaria elevada como predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo. Universidad Privada Antenor Orrego [Internet]. 2020 [citado 3 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6180>
31. Molina Niño de Guzmán, Roberto Agustín. RELACIÓN ENTRE LA AMPLITUD DE LA DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, DESDE OCTUBRE DEL 2015 A DICIEMBRE 2016. 2020;34. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/bitstream/handle/UNFV/4237/MOLINA%20NIÑO%20DE%20GUZMÁN%20ROBERTO%20AGUSTÍN%20-%20TÍTULO%20PROFESIONAL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1 de septiembre de 2014;52(9):1247-9.
33. Aslan D, Gümrük F, Gürgey A, Altay Ç. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochromic anemias. *American Journal of Hematology*. 2002;69(1):31-3.
34. Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers*. 2017;2017:7089493.
35. Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, John B, Chhabra R, May E. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 21 de julio de 2017;23(27):4879-91.
36. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: Development and Differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. abril de 2013;3(4):a011601.
37. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal | Cardiovascular Diabetology | Full Text [Internet]. [citado 27 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-9-62>
38. McCranor BJ, Kim MJ, Cruz NM, Xue QL, Berger AE, Walston JD, et al. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells Mol Dis*. marzo de 2014;52(2-3):126-33.

39. Agarwal S. Red cell distribution width, inflammatory markers and cardiorespiratory fitness: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Indian Heart J.* julio de 2012;64(4):380-7.
40. Owoicho O, Tapela K, Olwal CO, Zune ALD, Nganyewo NN, Quaye O. Red blood cell distribution width as a prognostic biomarker for viral infections: prospects and challenges. *Biomark Med.* :10.2217/bmm-2021-0364.
41. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog* [Internet]. 21 de agosto de 2020 [citado 5 de octubre de 2020];16(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444525/>
42. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
43. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* 30 de abril de 2020;1-10.
44. Ali I, Alharbi OML. COVID-19: Disease, management, treatment, and social impact. *Sci Total Environ.* 1 de agosto de 2020;728:138861.
45. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 13 de mayo de 2020;10.1111/joim.13091.
46. [WITHDRAWN: Potential false-positive rate among the «asymptomatic infected individuals» in close contacts of COVID-19 patients]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32133832>
47. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-9.
48. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China - PubMed [Internet]. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
49. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 21 de abril de 2020;323(15):1488-94.
50. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic - PubMed [Internet]. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201335/>
51. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence - PubMed [Internet]. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112714/>

52. Soto A, Quiñones-Laveriano DM, Azañero J, Chumpitaz R, Claros J, Salazar L, et al. Mortality and associated risk factors in patients hospitalized due to COVID-19 in a Peruvian reference hospital. *PLOS ONE*. 2 de marzo de 2022;17(3):e0264789.
53. Schepens T, De Dooy JJ, Verbrugghe W, Jorens PG. Red cell distribution width (RDW) as a biomarker for respiratory failure in a pediatric ICU. *J Inflamm*. 7 de junio de 2017;14(1):12.
54. Havens JM, Seshadri AJ, Salim A, Christopher KB. Red cell distribution width predicts out of hospital outcomes in critically ill emergency general surgery patients. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2018;3(1):e000147.
55. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. agosto de 2011;39(8):1913-21.
56. 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 Network Open*. 23 de septiembre de 2020;3(9):e2022058.
57. Wang Z hua, Fu B qi, Lin Y wen, Wei X biao, Geng H, Guo W xin, et al. Red blood cell distribution width: A severity indicator in patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(5):2133-8.
58. 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. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2021 [citado 12 de mayo de 2022];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.652707>
59. Guaní-Guerra E, Torres-Murillo B, Muñoz-Corona C, Rodríguez-Jiménez JC, Macías AE, Scavo-Montes DA, et al. Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19. *Medicina*. mayo de 2022;58(5):613.
60. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15(3):37-40.
61. Skjelbakken T, Lappegård J, Ellingsen TS, Barrett-Connor E, Brox J, Løchen M, et al. Red Cell Distribution Width Is Associated With Incident Myocardial Infarction in a General Population: The Tromsø Study. *J Am Heart Assoc*. 18 de agosto de 2014;3(4):e001109.
62. Vashistha T, Streja E, Molnar MZ, Rhee CM, Moradi H, Soohoo M, et al. Red Cell Distribution Width and Mortality in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. julio de 2016;68(1):110-21.
63. 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 Network Open*. 23 de septiembre de 2020;3(9):e2022058.
64. 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. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2022];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.616292>

65. Henry BM, Benoit JL, Benoit S, Pulvino C, Berger BA, de Olivera MHS, et al. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 21 de agosto de 2020;10(9):618.
66. 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*. diciembre de 2021;53(1):1410-8.
67. 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*. octubre de 2020;8(19):1230.
68. Bellan M, Azzolina D, Hayden E, Gaidano G, Pirisi M, Acquaviva A, et al. Simple Parameters from Complete Blood Count Predict In-Hospital Mortality in COVID-19. *Dis Markers*. 2021;2021:8863053.
69. 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*. febrero de 2021;40(1):100777.
70. AlBahrani S, AlAhmadi N, Hamdan S, Elsheikh N, Osman A, Almuthen S, et al. Clinical Presentation and Outcome of Hospitalized Patients With COVID-19 in the First and Second Waves in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 de mayo de 2022;118:104-8.
71. Buttenschøn HN, Lynggaard V, Sandbøl SG, Glassou EN, Haagerup A. Comparison of the clinical presentation across two waves of COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 3 de mayo de 2022;22(1):423.

ANEXOS

ANEXO 01: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis **"AMPLITUD DE AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y EL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE DURANTE EL 2020"**, que presenta **MARIA DE FÁTIMA PAUCAR OSORIO**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo, indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dr. Pedro Mariano Arango Ochante
ASESOR DE LA TESIS



Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

ANEXO 02: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por el presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis de las estudiantes de Medicina Humana, Srtas. María de Fátima Paucar Osorio, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,



Dr. Pedro Magdano Arango Ochante
Asesor de Tesis

Lima, 08 de octubre del 2021

ANEXO 03: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS,
FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
UNIVERSIDAD PÚBLICA, RESISTENTE DEL GOBIERNO PERUANO Y SOCIALISTA



Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas

Oficio Electrónico N°054-2022-INICIB-D

Lima, 20 de mayo de 2022

Señorita
MARÍA DE FÁTIMA PAUCAR OSORIO
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del cambio de Título - Proyecto de Tesis

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Título del Proyecto de Tesis "AMPLITUD DE AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y EL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE DURANTE EL 2020", presentado ante el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido revisado y aprobado.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.

Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MSc, MD.
Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.
Director del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis.
Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

ANEXO 04: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y EL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE DURANTE EL 2020", que presenta la Señorita **MARÍA DE FÁTIMA PAUCAR OSORIO** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
PRESIDENTE

MG. Roque Quezada, Juan Carlos Ezequiel
MIEMBRO

MC. Hernandez Patiño, Rafael Ivan
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis

MC. Pedro Mariano Arango Ochante
Asesor de Tesis

Lima 23, de mayo del 2022

ANEXO 05: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

22 %		
<	Coincidencia 1 de 15	>
1	www.scielo.cl Fuente de Internet	8 % >
2	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	3 % >
3	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	2 % >
4	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	2 % >
5	Entregado a Pontificia ... Trabajo del estudiante	1 % >
6	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1 % >
7	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	1 % >
8	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	1 % >
9	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1 % >
10	Entregado a BENEMERL... Trabajo del estudiante	1 % >

ANEXO 06: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

MARÍA DE FÁTIMA PAUCAR OSORIO

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis **"AMPLITUD DE AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA Y EL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE DURANTE EL 2020"**.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y válido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 23 de mayo de 2022

DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS
Director del Curso Taller de Tesis



Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano
Decano (e)

ANEXO 07: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología	Población y muestra	Técnica e instrumentos	Análisis de datos
<p>¿Es la amplitud de distribución eritrocitaria un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020?</p>	<p>General</p> <p>Determinar si la amplitud de distribución eritrocitaria es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>Determinar los niveles de amplitud de distribución eritrocitaria en los pacientes con COVID-19 que fallecieron durante la hospitalización.</p>	<p>La amplitud de distribución eritrocitaria un factor de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el 2020.</p>	<p>Dependiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad <p>Independientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amplitud de distribución eritrocitaria - Edad - Sexo - Coinfección bacteriana - Coinfección viral - Mortalidad - Necesidad de ventilación mecánica - Ingreso a unidad de cuidados intensivos - Estancia hospitalaria - Recuento de leucocitos - Recuento de Linfocitos 	<p>El presente estudio es de tipo observacional, analítico, longitudinal, de cohortes retrospectivas. El grupo expuesto será aquel conformado por quienes tengan un ADE alto ($\geq 14,5\%$), mientras que el grupo no expuesto estará conformado por los que tengan un ADE normal ($< 14,5\%$). Se realizará a partir del análisis de datos secundarios de una investigación previamente publicada.</p>	<p>Población</p> <p>La población está conformada por todos los pacientes Covid-19 ingresados a hospitalización del Hospital Hipólito Unanue, durante el año 2020.</p> <p>Muestra:</p> <p>No se calculará un tamaño muestral, debido a que se trabajará con todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el área de hospitalización del Hospital Hipólito Unanue. Sin embargo, se calculó la potencia estadística esperando encontrar un riesgo de mortalidad de 48,3% en los expuestos y un riesgo relativo de 1,27, según un</p>	<p>Se usó una base de datos ya confeccionada para un objetivo similar, por lo que no se utilizó directamente un instrumento y técnica de recolección de datos.</p>	<p>La estadística descriptiva se realizó usando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.</p> <p>Para la estadística bivariada y multivariada se usó regresión de Poisson con varianzas robustas, para comparar el riesgo de mortalidad entre el grupo expuesto y el no expuesto mediante una razón de prevalencias (RP). El mismo se realizó con las covariables y, aquellas variables que resultaron con asociación estadísticamente significativa con el desenlace, fueron</p>

Determinar los niveles de amplitud de distribución eritrocitaria en los pacientes con COVID-19 que no fallecieron durante la hospitalización

Determinar los factores asociados a mortalidad en los pacientes con COVID-19 hospitalizados

Objetivos
Exploratorios

Determinar el valor predictivo de mortalidad de la amplitud de distribución eritrocitaria y el mejor punto de corte.

Determinar si la presencia de comorbilidades es un modificador de efecto de la asociación entre amplitud de

- Recuento de plaquetas
- Nivel de AST
- Nivel de ALT
- Nivel de Albumina
- Fosfatasa Alcalina
- Gamaglutamil transpeptidasa
- Dimer D
- LDH
- Tratamiento recibido.

antecedente previo¹², resultando una potencia estadística de 97,5% para los 1418 sujetos que se espera estudiar.

incluidas en el análisis multivariado, para hallar las razones de prevalencias ajustadas (RPa). Para todos los análisis se calculó el intervalo de confianza al 95% y se consideró una significancia del 5%.

distribución
eritrocitaria y la
mortalidad en los
pacientes con
COVID-19.

ANEXO 08: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Indicador.	Valor final	Fuente de recolección de datos
Amplitud de Distribución Eritrocitaria	Cualitativa	Nominal	Registro en el hemograma completo. Si la ADE < 14.5 (normal), ADE ≥ 14.5 (alto)	Nominal	1: Alto 0: Normal	Examen de Laboratorio
Sexo	Cualitativa	Nominal	Condición que diferencia a varones de mujeres	Referido por el paciente	1. Masculino 2. Femenino	Historia clínica/entrevista
Edad	Cuantitativa	De razón	Años biológicos consignados en el registro clínico	Referido por el paciente	Años	Historia clínica/entrevista
Coinfección bacteriana	Cualitativa	Nominal	Diagnostico positivo por FilmArray para infección agregada.	Resultado de prueba de laboratorio	1. Si 2. No	Toma de muestra biológica
Coinfección viral	Cualitativa	Nominal	Diagnostico positivo por FilmArray para infección agregada.	Resultado de prueba de laboratorio	1. Si 2. No	Toma de muestra biológica
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Muere confirmada por médico tratante durante hospitalización.	Evaluación clínica	1.Si 2. No	Historia clínica
Necesidad de ventilación mecánica	Cualitativa	Nominal	Uso de ventilador mecánica	Evaluación clínica	1.Si 2. No	Historia clínica
Ingreso a unidad de cuidados intensivos	Cualitativa	Nominal	Ingreso a UCI del paciente	Evaluación clínica	1.Si 2. No	Historia clínica
Estancia hospitalaria	Cuantitativa	De razón	Días transcurridos desde el ingreso al hospital hasta su alta o fallecimiento	Conteo de días entre el ingreso y el alta o fallecimiento	Días	Historia clínica

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Indicador.	Valor final	Fuente de recolección de datos
Amplitud de Distribución Eritrocitaria	Cualitativa	Nominal	Registro en el hemograma completo. Si la ADE < 14.5 (normal), ADE ≥ 14.5 (alto)	Nominal	1: Alto 0: Normal	Examen de Laboratorio
Recuento de leucocitos	Cuantitativa	De razón	Recuento de leucocitos en el hemograma	Resultado de laboratorio	Recuento por mcL	Historia clínica
Recuento de Linfocitos	Cuantitativa	De razón	Recuento de linfocitos en el hemograma	Resultado de laboratorio	Recuento por mcL	Historia clínica
Recuento de plaquetas	Cuantitativa	De razón	Recuento de plaquetas en el hemograma	Resultado de laboratorio	Recuento por mcL	Historia clínica
Nivel de AST	Cuantitativa	De razón	Nivel de AST en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
Nivel de ALT	Cuantitativa	De razón	Nivel de ALT en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
Nivel de Albumina	Cuantitativa	De razón	Nivel de Albúmina en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	Nivel en gr/dL	Historia clínica
Fosfatasa Alcalina	Cuantitativa	De razón	Nivel de Fosfatasa alcalina en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
Gamaglutamil transpeptidasa	Cuantitativa	De razón	Nivel de GGTP en el perfil hepático	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
Dímero D	Cuantitativa	De razón	Nivel de Dímero D	Resultado de laboratorio	U/mL	Historia clínica
LDH	Cuantitativa	De razón	Nivel de LDH	Resultado de laboratorio	U/ml	Historia clínica
Tratamiento recibido	Cualitativa	categoría	Tratamiento consignado	Recepción de fármacos	1.Ceftriaxona 2.HCQ 3. Azitromicina 4. Corticoides 5. Anticoagulación	Historia Clínica

ANEXO 09: INSTRUMENTOS VALIDADOS O FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

N° Ficha:		N° HC:	
Edad:	Sexo: M () F ()	Mortalidad: Sí () No ()	
Comorbilidades	<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial <input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> Otra enfermedad pulmonar crónica		
	<input type="checkbox"/> Antecedente de cáncer <input type="checkbox"/> ECV previo <input type="checkbox"/> Enfermedad coronaria <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardiaca congestiva		
Tratamiento recibido durante la hospitalización	<input type="checkbox"/> Ceftriaxona <input type="checkbox"/> Hidroxicloroquina <input type="checkbox"/> Azitromicina <input type="checkbox"/> Metilprednisolona		
	<input type="checkbox"/> Dexametasona <input type="checkbox"/> Ivermectina <input type="checkbox"/> Enoxaparina <input type="checkbox"/> Lopinavir/ Rltonavir		
	<input type="checkbox"/> Tocilizumab <input type="checkbox"/> Morfina <input type="checkbox"/> Otro		
Escala PREDI-CO	<i>Edad > 70 años (1 pto)</i> <i>Obesidad (1 pto)</i> <i>Fiebre ≥ 38 ° C en la hospitalización (1 pto)</i> <i>Frecuencia respiratoria ≥ 22 lpm (1 pto)</i> <i>Linfocitos ≤ 900 / mm³ (1 pto)</i> <i>PCR ≥ 10 mg / dL (2 ptos)</i> <i>LDH ≥ 350 UI / L (1 pto)</i> <i>Creatinina ≥ 1 mg / dL (1 pto)</i>	Edad pto IMC () pto T° () pto FR () pto Linfocitos () pto PCR () pto LDH () pto Creatinina () pto	
		Total = ptos	
Escala Nacional de Alerta Temprana 2 (NEWS2)	<i>Frecuencia respiratoria (1 pto)</i> <i>Saturación de oxígeno (1 pto)</i> <i>Presión arterial sistólica (1 pto)</i> <i>Frecuencia del pulso (1 pto)</i> <i>Nivel de conciencia (1 pto)</i> <i>Temperatura corporal (1 pto)</i> <i>Requiere oxígeno (2 ptos)</i>	FR () pto Sat. O ₂ () pto P.A.S () pto Pulso () pto Conciencia () pto T° () pto Requerimiento O ₂ () pto	
		Total = ptos	

Escala qSOFA	<i>Escala de Glasgow ≤ 13 (1 pto)</i> <i>Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg (1 pto)</i> <i>Frecuencia respiratoria ≥ 22 / min (1 pto)</i>	Glasgow () pto
		P.A.S () pto FR () pto Total = ptos
Escala SIRS	<i>Temperatura > 38 ° C o < 36 ° C (1 pto)</i> <i>Frecuencia cardíaca > 90 (1 pto)</i> <i>Frecuencia respiratoria > 20 o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg (1 pto)</i> <i>Glóbulos blancos > 12.000 / mm³ o < 4000 / mm³ (1 pto)</i>	T° () pto FC () pto FR () pto GB () pto Total = ptos
		Confusión pto FR () pto PA () pto Edad pto Total = ptos
Escala CRB-65	<i>Confusión (1 pto)</i> <i>Frecuencia respiratoria ≥ 30 (1 pto)</i> <i>Presión arterial sistólica < 90 mmHg o</i> <i>Presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg (1 pto)</i> <i>Edad ≥ 65 años (1 pto)</i>	