



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA CRÍTICA

## **ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SDRA SEVERO POR SARS COV 2 EN UCI HOSPITAL GENERAL LA VILLA.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CLÍNICA

PRESENTADO POR  
JOSÉ ALBERTO CHÁVEZ MARTÍNEZ  
PARA OBTENER EL GRADO EN ESPECIALISTA EN  
MEDICINA CRÍTICA

DIRECTOR DE TESIS  
DR MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

CIUDAD DE MÉXICO

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES COMO  
SDRA SEVERO POR SARS COV 2 EN UCI HOSPITAL GENERAL LA VILLA

---

Autor: José Alberto Chávez Martínez.

Vo Bo.

---

Dr. Martín Mendoza Rodríguez

Profesor titular del curso de Especialización en Medicina Crítica.

Vo Bo.

---

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, actualización Médica e Investigación.

Secretaría de Salud de la Ciudad de México.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES  
CON SDRA SEVERO POR SARS COV 2 EN UCI HOSPITAL GENERAL LA VILLA

AUTOR: JOSÉ ALBERTO CHAVEZ MARTÍNEZ

---

Dr. Martín Méndez Rodríguez

DIRECTOR DE TESIS

## DEDICATORIA

A mi Madre, por ser parte en mi formación personal y profesional. Con amor, por siempre

A mi Padre, por nunca dejar de alentarme y apoyarme en vida, con amor, admiración y respeto. Descanse en paz.

A mis hermanos, por el apoyo incondicional.

## INDICE

I. RESUMEN .....	1
II. INTRODUCCION .....	5
III. MARCO TEORICO/ANTECEDENTES .....	7
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
V. PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	13
VII. JUSTIFICACION .....	14
VIII. HIPOTESIS .....	16
IX. OBJETIVO GENERAL .....	17
X. OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	17
XI. METODOLOGIA .....	18
XII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD .....	20
XIII. RESULTADOS .....	21
XIV. ANALISIS DE RESULTADOS .....	35
XV. DISCUSION .....	37
XVI. CONCLUSIONES .....	49
XVII. BIBLIOGRAFIA .....	40

## RESUMEN

**Introducción:** En Diciembre del 2019, se informó de 44 casos de neumonía en Wuhan, China, por un nuevo coronavirus. Se declaró oficialmente como pandemia el 11 de marzo del 2020. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se define por la asociación de un inicio agudo de hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales después de una agresión desencadenante. Hoy en día, aproximadamente el 5% de los pacientes hospitalizados con ventilación mecánica cumplen los criterios de diagnóstico de SDRA severo. Existen muchos paraclínicos para dar pronóstico a los pacientes con esta entidad patológica. El Ancho de distribución eritrocitario (ADE) es un marcador en la biometría hemática, se eleva en procesos sépticos,

**Objetivo General:** Demostrar que la elevación del ancho de distribución eritrocitario se relaciona con mayor mortalidad en pacientes con SDRA por SARS-CoV2 en la UCI del Hospital General La Villa de la SS Cd. Mx.

**Metodología:** Estudio descriptivo, longitudinal y ambiespectivo, se incluyeron 110 pacientes con toma de biometría hemática de rutina al ingreso a UCI, se realizó un análisis sobre los niveles de ADE en un periodo comprendido de enero 2021 a junio del 2021.

**Resultados:** Del total de los participantes (n:110) el 67% fueron hombres con una edad media de 51.5 años, y el 33% fueron mujeres con una edad media de 61.2 años. Se encontró que, del total, el 74.3% eran diabéticos, y 73.4% eran hipertensos. La severidad de la enfermedad, el 72.5% de los sujetos se encontraron en la categoría SIRA severo, y el 27.5% en moderado. El promedio de días de estancia hospitalaria en la UCI fue de 12 días, y de uso de ventilación mecánica fue de 10 días. El 64.2% de los sujetos de estudio tuvieron un valor sérico de ADE menor a 14.8%, y el 35.8% de los sujetos tuvieron valores de ADE mayores o igual a 14.8%, al momento de ingresar a UCI. Se observó prevalencias de las comorbilidades, es decir, el 72.9% y el 75.9% de los sujetos en las categorías de ADE <14.8% y >14.8% tuvieron diabetes, y el 72.9% y 74.4% respectivamente, hipertensión arterial sistémica (valor p 0.0289).

Al evaluar la asociación de comorbilidades con el grado de severidad por SARS-CoV2, se observó, que si hay asociación entre la hipertensión arterial sistémica y el grado de severidad por SDRA (valor p 0.015); sin embargo, la asociación con diabetes y grado de severidad, así como, niveles de ADE al ingreso, no fueron estadísticamente significativos

(valor p 0.184 y 0.144, respectivamente). Al efectuar el análisis estadístico, se observó que la Curva ROC con la concentración de ADE séricas para el pronóstico de mortalidad en pacientes con SDRA por SARS-CoV2; que el ADE es un indicador regular, utilizando el punto de corte  $\geq 14.8\%$ , como pronóstico de mortalidad en pacientes con SDRA. La sensibilidad fue de 34.71% y una especificidad del 88.0%, lo cual indica ser útil por su especificidad como indicador de severidad y mortalidad.

**Conclusiones:** La elevación de 0.5% del valor basal del ADE aumenta el riesgo de mortalidad con una especificidad del 88%. La elevación de ancho de distribución eritrocitario se eleva en neumonía por SARS CoV2.



## Abstract

In December 2019, 44 cases of pneumonia were reported in Wuhan, China, from a new coronavirus. It was officially declared a pandemic on March 11, 2020. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is defined by the association of an acute onset of hypoxemia and bilateral pulmonary infiltrates after a triggering insult. Today, approximately 5% of hospitalized mechanically ventilated patients meet the diagnostic criteria for severe ARDS. There are many paraclinicals to give prognosis to patients with this pathological entity. Erythrocyte distribution width (RDW) is a marker in hematic biometry, it rises in septic processes,

**General Objective:** To demonstrate that the elevation of the erythrocyte distribution width is related to higher mortality in patients with ARDS due to SARS-CoV2 in the ICU of the General Hospital La Villa de la SS Cd. Mx.

**Methodology:** Descriptive, longitudinal and ambispective study, 110 patients with routine blood count taken upon admission to the ICU were included, an analysis was carried out on the levels of RDW in a period from January 2021 to June 2021.

**Results:** Of the total number of participants (n: 110), 67% were men with a mean age of 51.5 years, and 33% were women with a mean age of 61.2 years. It was found that, of the total, 74.3% were diabetic, and 73.4% were hypertensive. The severity of the disease, 72.5% of the subjects were in the severe SIRA category, and 27.5% in moderate. The average days of hospital stay in the ICU was 12 days, and the use of mechanical ventilation was 10 days. 64.2% of the study subjects had a serum RDW value lower than 14.8%, and 35.8% of the subjects had RDW values greater than or equal to 14.8%, at the time of admission to the ICU. Prevalence of comorbidities was observed, that is, 72.9% and 75.9% of the subjects in the RDW categories <14.8% and > 14.8% had diabetes, and 72.9% and 74.4% respectively, systemic arterial hypertension (p-value 0.0289).

When evaluating the association of comorbidities with the degree of severity due to SARS-CoV2, it was observed that there is an association between systemic arterial hypertension and the degree of severity due to ARDS (p value 0.015); however, the association with diabetes and degree of severity, as well as levels of RDW at admission, were not statistically significant (p-value 0.184 and 0.144, respectively). When carrying out the statistical analysis, it was observed that the ROC curve with the concentration of serum ADE for the prognosis

of mortality in patients with ARDS due to SARS-CoV2; that RDW is a regular indicator, using the cut-off point of  $\geq 14.8\%$ , as a prognostic of mortality in patients with ARDS. The sensitivity was 34.71% and a specificity of 88.0%, which indicates that it is useful due to its specificity as an indicator of severity and mortality.

Conclusions: The elevation of 0.5% of the baseline value of the RDW increases the risk of mortality with a specificity of 88%. Elevated red cell distribution width is elevated in SARS CoV2 pneumonia.

## Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se define por la asociación de un inicio agudo de hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales después de una agresión desencadenante. Desde su primera descripción, el SDRA se ha redefinido varias veces para mejorar la precisión del diagnóstico clínico. La primera descripción conocida del síndrome se remonta a 1821, cuando Laennec describió un “edema pulmonar idiopático” fatal. Posteriormente, la primera y la segunda guerra mundial proporcionaron evidencia de que varios insultos traumáticos podrían resultar en el eventual desarrollo de una lesión pulmonar edematosa, por lo que se desarrolló el término “pulmón de choque” para describir tal condición. En 1967, Ashbaugh y sus colegas publicaron una serie de casos de 12 pacientes que desarrollaron insuficiencia respiratoria después de una variedad de agresiones, proporcionando la primera descripción sistemática de esta condición <sup>(1)</sup>.

Hoy en día, aproximadamente el 5% de los pacientes hospitalizados con ventilación mecánica cumplen los criterios de diagnóstico de SDRA.

En cuanto a la gravedad de la presentación clínica, se ha demostrado que solo el 25% de los pacientes presentan una forma leve de SDRA, mientras que el 75% restante presenta una forma moderada o grave.

En 1994, durante la Conferencia de Consenso Europeo-estadounidense (AECC) sobre SDRA, el término SDRA alcanzó en primer lugar una definición común. De hecho, debido a algunos problemas críticos de esa definición, la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos convocó a un panel de expertos internacionales en 2011 en Berlín, para desarrollar una nueva definición del síndrome, que condujo a la llamada “definición de Berlín” de SDRA. (Tabla 1)

**Table 1.** Comparison between AECC definition (1994), and the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome (2012).

Characteristic	AECC Definition 1994 [2]	Berlin Definition 2012 [3]
Timing	Acute, without any specification	Maximum within a week after a trigger insult
Imaging	Chest X-ray with bilateral infiltrates	Chest X-ray or CT scan with bilateral infiltrates, not full explained by effusion, lung collapse or nodules
Non-cardiogenic source of edema	Confirmation of non-elevated left atrial pressure	Respiratory failure not completely explained by excessive volume loading or cardiac failure
Classification	Based on PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> Acute lung injury: ≤300 ARDS: ≤200 –	Based on PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> calculated with PEEP ≥5 cmH <sub>2</sub> O Mild: 201–300 Moderate: 101–200 Severe: ≤100
Predisposing condition	Not specified	If none identified, then need to rule out cardiogenic edema with additional data

Moisă Emanuel (2019)

De acuerdo con esta nueva definición, el SDRA es una forma aguda de lesión pulmonar difusa que ocurre en pacientes con un factor de riesgo predisponente, que cumple los siguientes criterios: (1) inicio dentro de 1 semana de una agresión clínica conocida o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran; (2) presencia de opacidades bilaterales en la radiografía de tórax, que no se explica completamente por derrame, colapso lobular / pulmonar o nódulos; (3) diagnóstico de insuficiencia respiratoria que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos; (4) presencia de hipoxemia, definida por un umbral específico de la relación  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  medida con un requisito mínimo de  $\text{PEEP} > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ , identificando así tres categorías de gravedad: leve ( $200 \text{ mm Hg}, \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$ ), moderada ( $100 \text{ mm Hg} - \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200 \text{ mm Hg}$ ) y severa ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100 \text{ mm Hg}$ )<sup>1</sup>. De hecho, los criterios de Berlín, proporcionaron una mejora pequeña pero significativa en la capacidad de predicción de la mortalidad (área bajo la curva AUC 0,577), en comparación con los criterios AECC (AUC 0,536). Sin embargo, todavía quedan algunos problemas con esta definición, la mayor falta de un biomarcador sensible y específico que pueda ayudar al diagnóstico clínico. De hecho, incluso si los diversos biomarcadores están actualmente bajo investigación, no han demostrado ser lo suficientemente útiles como para introducirlos en la práctica clínica. Además, el nivel de presión positiva al final de la espiración aplicada también puede afectar en gran medida el valor de  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ , ya que enmascara así la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria aguda, que debería reflejar la lesión pulmonar subyacente (edema pulmonar y capacidad de reclutamiento)<sup>2</sup>.

Recientemente, se ha demostrado cómo la evaluación de la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria aguda a una presión espiratoria final positiva baja estandarizada (es decir,  $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) permite una mejor evaluación de la capacidad de reclutamiento pulmonar y el edema que con una presión espiratoria final positiva más alta establecida clínicamente. Finalmente, el papel de la presión hidrostática excesiva, que no siempre se identifica fácilmente mediante el uso de ecocardiografía o tomografía computarizada (TC), sigue siendo un factor de confusión importante.

### Fisiopatología:

La fisiopatología del SDRA por SARS-CoV2. Existe evidencia acumulada de que el SARS-CoV-2 infecta y activa las células epiteliales alveolares tipo 2, lo que resulta en el desarrollo de estrés del retículo endoplásmico, activación del inflammasoma NLP3 y, en muchos casos, la muerte de estas células por apoptosis y piroptosis. Además, el peso de la evidencia sugiere que el SARS-CoV-2 también puede infectar y activar macrófagos alveolares. La piroptosis inducida por el SARS-CoV-2 de las células alveolares tipo II puede ser un evento determinado en el desarrollo del SDRA, ya que existe un creciente cuerpo de evidencia que establece una asociación causal entre la piroptosis inicial de las células endoteliales y epiteliales alveolares y la última, desarrollo y progresión del SDRA por otras causas. Esta asociación se debe en parte a la liberación del cuadro de grupo de alta movilidad 1 (HMBG1) y otros DAMPS inflamatorios que contribuyen directamente a un patrón creciente de daño tisular. La activación de los macrófagos alveolares conduce a su polarización en un fenotipo proinflamatorio "M1" que secreta altos niveles de citocinas proinflamatorias y quimiocinas como TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 e IL-8. Fundamentalmente, la posterior liberación de estos mediadores inflamatorios en la vasculatura pulmonar juega un papel indispensable en el desarrollo del SDRA al iniciar una serie de eventos que resultan en la activación de las células endoteliales vasculares, plaquetas, neutrófilos, lo que finalmente resulta en la formación complejos de neutrófilos en la superficie del endotelio. La formación de estos complejos fomenta y permite el reclutamiento de neutrófilos altamente citotóxicos y plaquetas activadas por inflamación en el espacio alveolar y el intestino pulmonar, lo que tiene como resultado una serie de consecuencias patógenas. Una de esas consecuencias es el desarrollo de un estado altamente inflamatorio y procoagulante tipificado por hiperactivación de la cascada de coagulación y agotamiento relativo del sistema fibrinolítico con producción excesiva de citocinas proinflamatorias, DAMPS y depósito de fibrina. Esto se describe como inmunotrombosis. Este estado tiene un papel fisiopatológico importante en el desarrollo y exacerbación de la sepsis sistémica por SARS-CoV2, ya que genera la formación de microtrombos vasculares, y es responsable del desarrollo de CID y posterior daño o falla multiorgánica<sup>3</sup>.

El diagnóstico de SDRA se basa en hipoxemia severa y opacidades radiográficas bilaterales que ocurren dentro de los 7-21 días de la exposición a factores predisponentes

conocidos. Un aspecto central de la fisiopatología del SDRA es la presencia de exudados ricos en fibrina (membranas hialinas) debido a la activación de la coagulación y la inhibición de fibrinólisis. Se ha propuesto que la regulación de la actividad procoagulante es alta en el compartimento alveolar, y es la fuerza inicial para la deposición de fibrina intraalveolar y esto está implicado en el desarrollo de SDRA <sup>4</sup>.

Las concentraciones de dímero D, que es un fragmento proteico presente en la sangre que resulta de la degradación del coágulo que se encuentra comúnmente en pacientes con sospecha de trastornos trombóticos, aumentan significativamente en el líquido del edema de pacientes con SDRA. Dentro de la evaluación de la coagulopatía asociada a SARS-CoV2, disponemos de varias pruebas de laboratorio. La monitorización del dímero D es muy relevante en la coagulopatía por SARS-CoV2. Aunque el dímero D está inicialmente elevado.

Otras pruebas de laboratorio de coagulación convencionales (por ejemplo: el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y el recuento de plaquetas), suelen ser normales y no son indicadores útiles del riesgo trombótico. La coagulopatía asociada a SARS-CoV2 puede diagnosticarse por aumento del dímero D, niveles elevados de fibrinógeno, TP, TTP y recuento de plaquetas relativamente normales.

Conforme avanza el compromiso hematológico, es importante realizar seguimiento del valor de plaquetas, dímero D, tiempo de protrombina, ferritina y fibrinógeno, al igual que el seguimiento al puntaje SOFA, para poder diferenciar si nos encontramos ante una Coagulación Intravascular Diseminada (CID) o una Coagulopatía Inducida por Sepsis asociada a SARS-CoV2 (Tabla 2) <sup>4</sup>.

Parámetro	Hallazgo habitual en COVID-19	Significado
Dímero D	Elevación frecuente y persistente (4-6 veces el rango de normalidad). Aumento después del ingreso precede al fracaso multiorgánico y la CID manifiesta (Inicio a los 4 días después del ingreso en los no sobrevivientes).	Incremento debido posiblemente a trombosis microvascular. Pronóstico: asociado con mortalidad. Mayor duración de la estancia hospitalaria.
Fibrinógeno plasmático	Elevación muy frecuente y persistente (superior a 5 g/l)	Incierto: puede disminuir en fases tardías (a partir de los 14 días)
Tiempo de protrombina	Prolongación moderada (alrededor de 15 s)	Pronóstico: algunos estudios lo relacionan con mortalidad
Tiempo parcial de tromboplastina activada	Mínimas variaciones de forma irregular	No hallada relación con pronóstico o mortalidad
Recuento plaquetario	Recuento variable, normal o disminuido sobre todo en pacientes críticos	Dudosa relación con pronóstico o mortalidad
Antitrombina	Descenso moderado (alrededor del 80% de actividad)	No hallada relación con pronóstico o mortalidad
Ferritina	Elevación frecuente y persistente (4-6 veces el rango de normalidad)	No hallada relación con pronóstico o mortalidad
Recuento de linfocitos	Linfopenia muy frecuente y persistente (70-80% < 1.500 linf./ul)	Linfopenia severa y aumento de LDH relacionado con gravedad de la evolución

Ancho de distribución eritrocitario:

El ancho de distribución eritrocitario (ADE) es un parámetro hematológico que generalmente se mide con cada hemograma completo. El RDW por sus siglas en inglés, evalúa el grado de anisocitosis de los glóbulos rojos, lo que significa la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos. Su lugar en la práctica diaria es útil para el diagnóstico diferencial de la anemia, pero hoy en día, los investigadores están enfocados en diferentes usos para los cambios en la función y morfología de los eritrocitos.

La sepsis y su forma más avanzada, el choque séptico, inducen profundas alteraciones en la función y morfología de los sistemas orgánicos. La fisiología y la estructura de los glóbulos rojos se alteran directa e indirectamente por estos desequilibrios producidos en la sepsis. El ADE se estudió en muchas enfermedades, como insuficiencia cardíaca aguda, accidente cerebrovascular agudo, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades pulmonares crónicas y cáncer, pero también en la sepsis. Se considera que sus cambios se asocian principalmente con el pronóstico. Los valores más altos de ADE se correlacionan con la mortalidad y la gravedad de las enfermedades en pacientes

sépticos y críticos por cualquier causa. Emanuel Moisé demostró que el ADE es útil para predecir mortalidad, sin ser considerado dentro de las puntuaciones predictivas, sin embargo; algunos estudios sugieren que debería introducirse en las puntuaciones de uso diario en los entornos de cuidados críticos y los servicios de urgencias <sup>5</sup>.

Los mecanismos de cambios en la forma (esfericidad), el volumen y la deformabilidad del eritrocito aún no se comprenden completamente, pero se han propuesto varias teorías en pacientes sépticos: una de ellas es la redistribución de la fosfatidilserina en la pared externa de la membrana de los glóbulos rojos. El contenido ácido de la membrana, la fosforilación de proteínas de banda 3 y los desequilibrios redox, del calcio y del 2,3-difosfoglicerato provocan alteraciones de la homeostasis y de la vía del óxido nítrico. Además, la respuesta inflamatoria modula indirectamente la hematopoyesis a través del metabolismo anómalo del hierro, aumento de la hemólisis y disminución de la vida útil de los eritrocitos <sup>5</sup>.

Por lo que el ancho de distribución eritrocitario se eleva cuando se libera un exceso de reticulocitos a la circulación <sup>6</sup>.

Otra teoría que se describe es el modelo de la vía que une la hipoxemia con la elevación del ADE, en donde las deficiencias transitorias de oxígeno estimulan un aumento en la capacidad de transporte de oxígeno a través de la regulación positiva de la producción de glóbulos rojos. En respuesta a la disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), la corteza renal secreta eritropoyetina (EPO) en la circulación a través de factores de transcripción inducibles por hipoxia.

La EPO aumenta independientemente de la etiología de la hipoxemia, por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión arterial pulmonar. La EPO amplifica la eritropoyesis en la médula ósea al suprimir el desperdicio apoptótico de las células progenitoras eritroides, lo que da como resultado una mayor producción de eritrocitos y una mayor proporción de reticulocitos. Debido a que la eritropoyesis rebota negativamente después de la retirada de EPO, los pulsos de EPO poco frecuentes pueden amortiguarse y solo tienen un efecto cuantitativo mayor en medidas como la hemoglobina (HB) y el hematocrito <sup>7</sup>.



Como se ha comentado, el ancho de distribución eritrocitario es una medida de la variabilidad del tamaño en los eritrocitos o anisocitosis, que en condiciones normales oscila entre 12 a 13%. En el paciente crítico, este hallazgo se ha vinculado como marcador pronóstico de mortalidad, sobre todo en aquéllos con enfermedad cardiovascular coexistente. Aunque se desconoce con exactitud la relación causal entre el aumento de ADE y la frecuencia de eventos adversos a corto y largo plazo, las posibles causas son inflamación crónica, desnutrición y anemia.

Distintos estudios han demostrado la utilidad del ADE como marcador pronóstico independiente, el primero sobre enfermedad crítica fue realizado por Wang Federick y cols en una cohorte de 602 pacientes con diagnóstico de sepsis en China, descubrieron una fuerte asociación entre el incremento del ADE (> 14.8%) al ingreso y la mortalidad en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) <sup>8</sup>.

## V. Planteamiento del problema.

Durante el año anterior no se había logrado controlar y tratar la pandemia por COVID-19, y como consecuencia el contagio y mortalidad siguen elevados hasta la fecha, aunque en el último mes el índice de contagios y mortalidad han disminuido, lo cual puede ser a que se ha iniciado el programa de vacunación contra SARS-CoV2 a nivel nacional, pero aún estamos en espera de posibles rebrotes en todo el mundo.

En México se han registrado más de dos millones de contagios y más 220 mil defunciones con más del 10% de mortalidad, lo cual es un problema de salud pública a nivel mundial y nacional.

La lesión pulmonar por SARS-CoV2, expresada como Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA), a nivel mundial se ha reportado con mortalidad de hasta el 80% de quienes cursan con SDRA severo. Casi la totalidad se encuentran hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Si bien se ha estudiado la fisiopatología y la asociación de ésta con la elevación de diferentes productos de degradación inmunohistoquímica, no se ha logrado establecer una escala útil y practica para correlacionar el pronóstico a corto y mediano plazo en pacientes con SDRA por SARS-CoV2.

Sin embargo, existes varios biomarcadores, que se han considerado en varias escalas pronosticas de la enfermedad como predictores de severidad, pero no es posible tener acceso a los reactivos en todas las unidades hospitalarias de segundo nivel del sector salud.

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) por sus siglas en inglés, ha demostrado ser útil como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis, choque séptico y cardiopatías, sin embargo; este biomarcador no se ha considerado como un predictor en infecciones por SARS-CoV2.

Por lo anterior, la finalidad de llevar a cabo este estudio es medir el ancho eritrocitario en pacientes con el diagnostico de SARS-CoV2 y verificar si existe relación entre el ancho eritrocitario y la mortalidad.

Se medirá el ancho eritrocitario mediante biometría hemática, que se practica de rutina en todos los pacientes con SARS-CoV2 en la UCI.

El fin de este estudio es detectar a tiempo a los pacientes con elevación de este biomarcador, lo que permitirá conocer el pronóstico en fases tempranas de la enfermedad, a bajo costo.

#### VI. Pregunta de investigación

En base a lo antes expuesto, surge la siguiente pregunta:

**¿La elevación del ancho de distribución eritrocitario se asocia a mortalidad en pacientes con SDRA por SARS-CoV2 en el Hospital General La Villa?**

## VII. Justificación.

La propagación pandémica del síndrome respiratorio agudo severo por SARS CoV-2 que es causada por coronavirus 2019 (COVID-19) ha llevado, en unos pocos meses, a una crisis económica y de salud mundial. El SARS-CoV2, generalmente se caracteriza por síntomas de infección respiratoria aguda, como fiebre, cefalea, tos seca y disnea, pero puede mostrar otros síntomas que involucran el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso. Sólo un pequeño porcentaje de individuos infectados manifiesta un cuadro clínico severo que requiere cuidados intensivos al presentar datos de falla respiratoria por SDRA.

Se sabe que el criterio de ingreso a la unidad de cuidados intensivos a pesar de la severidad del cuadro es la reversibilidad de la enfermedad. En este caso, se han estudiado las características fisiopatológicas de la enfermedad por SARS- CoV2, así como sus diagnósticos en base a las mediciones de los productos de degradación inmunohistoquímicos, como el dímero D, ferritina, fibrinógeno, DHL, IL-6, IL-8, VSG, que no siempre están disponibles en todas las unidades hospitalarias de segundo nivel. Por lo que es necesario echar mano de herramientas básicas como una biometría hemática, para estimar o dar un valor pronóstico para la mortalidad sobre esta enfermedad. Con la biometría hemática se analizará el comportamiento de los niveles del ancho de distribución eritrocitario, que ha demostrado su utilidad en el pronóstico de sepsis.

En el presente estudio se tomará el ancho de distribución eritrocitario (ADE) como biomarcador pronóstico en pacientes infectados por SARS-CoV2.

El ADE podría ser una herramienta útil en el pronóstico de casos de sepsis grave, como se describe en estudios recientes.

Este trabajo es pertinente debido a que la pandemia que aqueja a nivel mundial a los sistemas de salud, y que estudios como el presente tratan de aportar una herramienta para conocer el pronóstico en pacientes con SDRA severo.

El presente trabajo es viable por que se utilizaran estudios de bajo costo y de rutina en la UCI (biometría hemática).

La investigación por realizar es un trabajo original que se basa en literatura internacional y nacional para fundamentar que no existe duplicación de información.

Con este trabajo de investigación se espera que sea beneficiado sobre todo el paciente y por otro lado la institucion no erogara recursos humanos ni materiales, más que lo estrictamente necesario para la atención de estos pacientes al realizarles estudios básicos y de rutina en UCI.

Este tipo de trabajo no tiene implicaciones bioéticas; ya que no se requiere de consentimiento informado ni se manipulan variables y no se afecta a terceros de acuerdo con la declaración de Helsinski.

## VIII. **Hipótesis**

NO APLICA

## **IX Objetivo General.**

Demostrar que la elevación del ancho de distribución eritrocitario se relaciona con mayor mortalidad en pacientes con SDRA por SARS-CoV2 en la UCI del Hospital General La Villa de la SS Cd. Mx.

## **X. Objetivos Específicos**

- Conocer si la asociación entre niveles de ancho de distribución eritrocitario y SDRA por SARS-CoV2 se relaciona con mortalidad.
- Identificar con qué porcentaje de ADE aumenta la mortalidad en SDRA por SARS-CoV2.
- Identificar las comorbilidades asociadas a SDRA por SARS-CoV2.
- Confirmar si el porcentaje de ADE se relaciona con SDRA severo de acuerdo la escala de Berlín.
- Conocer el grupo de edad asociado a mayor mortalidad con la elevación del ADE.
- Relacionar la elevación del ADE con días de estancia en UCI.
- Analizar la distribución de SARS-CoV2 según el género.

## **X. Metodología**

Este estudio es descriptivo, observacional, longitudinal y ambiespectivo, que incluyó a 110 pacientes. La población que se estudio fue independiente del género y la edad, que oscilo entre los 15 a 70 años, con diagnóstico de SIRA por SARS CoV2. Todos los pacientes fueron incluidos. Para los criterios de severidad pulmonar se utilizó la escala de Berlín. Con el propósito de observar los cambios del ancho de distribución eritrocitario como predictor de mortalidad se requirió biometría hemática de rutina. Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas, regresión logística y coeficiente de correlación de Pearson para variables continuas, Curva ROC y AUC de la concentración sérica de ancho de distribución eritrocitario, para la predicción de muerte en pacientes con SARS-CoV2. El estudio se llevo cabo en un periodo comprendido entre enero 2021 a junio 2021 y los datos retrospectivos se obtuvieron del archivo clínico de la unidad de cuidados intensivos del Hospital General La Villa.

Este estudio se ajustó a las Normas Éticas Institucionales, Ley General de Salud en materia de investigación, así como a la declaración de Helsinki en la décima octava Asamblea Mundial en 1964, ratificada y perfeccionada en el Congreso de Tokio Japón, en 1975 en Venecia en 1983, en Hong Kong en 1989 en Sudáfrica 1996 y en la 52ª Asamblea General de Edimburgo.

### **X.I Criterios de inclusión:**

- Pacientes con SIRA severo por SARS CoV2
- Pacientes con edad entre 15-70 años
- Expedientes clínicos completos

### **X.II Criterios de no inclusión**

- Pacientes con expediente incompleto



Determinación de variables Operacionalización de variables				
VARIABLE / CATEGORÍA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CLAIFICACIÓN
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Variable independiente	El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se caracteriza por un inicio agudo de hipoxemia refractaria a altas concentraciones de oxígeno e infiltrados pulmonares bilaterales, secundario a diversas causas etiológicas y categorizada por la escala de Berlín.	Cuantitativa continua	Leve Moderado Severo
SARS-CoV2	Independiente	Virus de la familia coronaviridae.	Cualitativa	Serotipos
Ancho de distribución eritrocitario	Dependiente	Parámetro hematológico que generalmente se mide con cada biometría hemática. Con un valor de referencia normal del 14.8 %.	Cuantitativa Continua	Porcentaje
Mortalidad	Variable dependiente	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo en relación con el total de población.	Cualitativa	Vivo/muerto
Genero	Independiente	Termino técnico que alude a características anatómicas y fisiológicas que determinan el concepto de mujer u hombre,	Cualitativa	Hombre/Mujer
Diabetes Mellitus	Independiente	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	Cuantitativa	Enfermo/no enfermo
Hipertensión arterial sistémica	Independiente	Elevación de la presión arterial sistémica con criterio de presión sistólica mayor de 130mmHG	Cuantitativa	Normal Elevada Estadio I Estadio II
Edad	Independiente	Años de vida cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha.	Cuantitativa	Años

## **XI. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO Y ANÁLISIS.**

Para procesar la información de los expedientes, se elaboró una base de datos en el programa Excel y se realizó un análisis estadístico con el programa IBM SPSS Statistic versión 22. El análisis estadístico se realizó mediante medidas de tendencia central, y de dispersión para variables cuantitativas, mientras que para variables cualitativas se describieron con distribución de frecuencia y/o porcentajes. Las correlaciones de las variables en estudio se realizaron por correlación bivariada de Spearman con una  $p$  ó nivel de significancia 0.05. Se hizo un análisis estadístico descriptivo, se estableció la frecuencia de acuerdo con el número de pacientes, la información resultante se graficó con el programa Slider Write versión 6.

## **XII CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Para poder llevar a cabo el estudio los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron tratados con máximo rigor y confidencialidad.

Artículo 21 del capítulo 1, este apartado especifica que el sujeto de investigación recibirá una explicación clara y completa de la investigación a la cual será sometido, fraccionamiento VII donde claramente se le explica al sujeto de estudio la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento; del mismo artículo y capítulo solo que la fracción VII donde determina la seguridad de que no se identificará al sujeto de estudio y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

El estudio se efectuó según las disposiciones generales del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud (secretaría de salud 2007).

Aplicando los siguientes artículos: Artículo 13, del capítulo I, donde se refiere que prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad, la protección de los derechos y bienestar del sujeto de estudio. Artículo 17, de capítulo I fracción I, donde se menciona que el sujeto a investigar no sufrirá daños en el estudio, ya que solo se aplicaran cuestionarios. Artículo 20 del capítulo I, donde se menciona que el sujeto tendrá un consentimiento informado con el cual autoriza.

### XIII Resultados

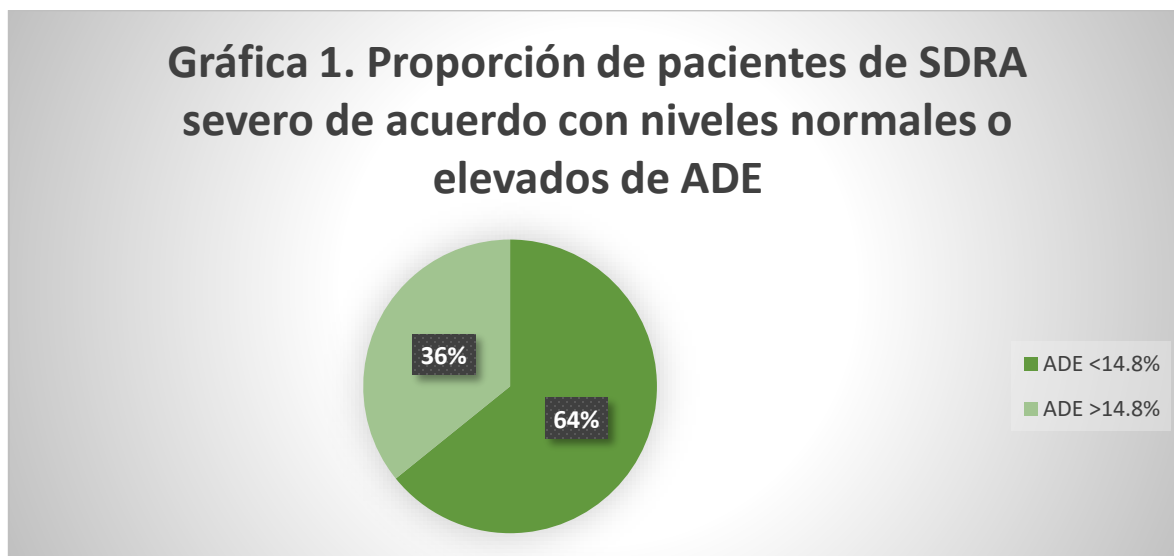
#### 1. Caracterización biológica, clínica y de marcadores de laboratorio de la población de estudio de acuerdo con la variable predictora (ADE) y el evento de resultado (mortalidad).

Del total de los participantes del estudio, el 67% fueron hombres con una edad media de 51.5 años, el 33% fueron mujeres con una edad media de 50.9 años. El 74.3% de los pacientes tuvieron el diagnóstico de diabetes tipo 2, y el 73.4% el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. (Tabla 1)

Con respecto a la severidad de la enfermedad, el 72.5% de los sujetos se encontraron en la categoría de severo, y el 27.5% en moderado.

El promedio de días de estancia hospitalaria en la UCI fue de 12, y de uso de ventilación mecánica fue de 10 días.

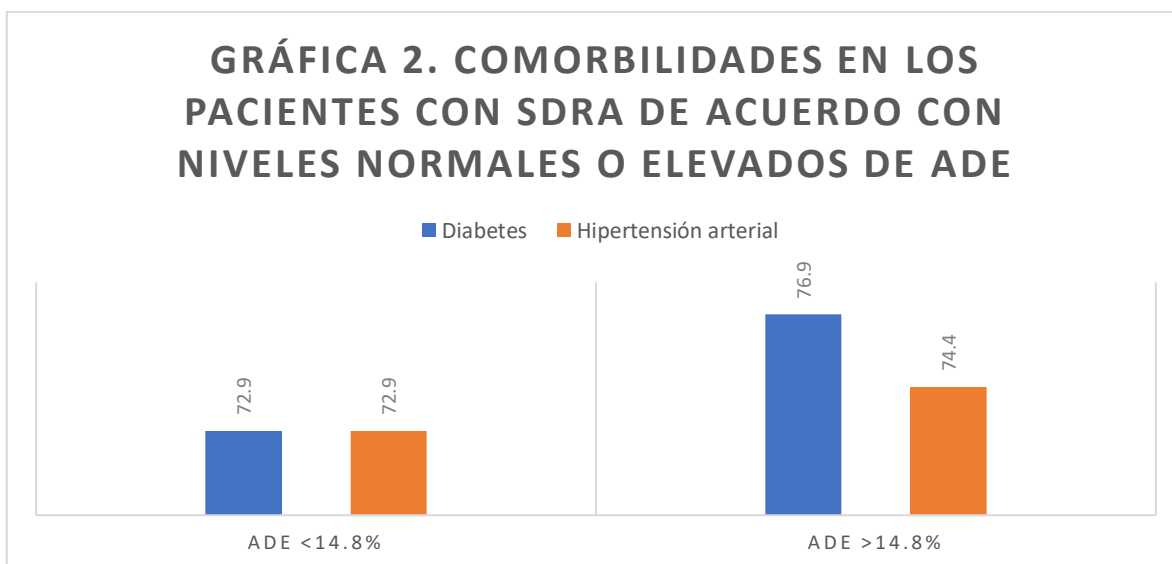
El 64.2% de los sujetos de estudio tuvieron un valor sérico de ADE menor a 14.8%, y el 35.8% tuvieron valores de ADE al ingreso de la hospitalización mayores o igual a 14.8%. (Gráfica 1)



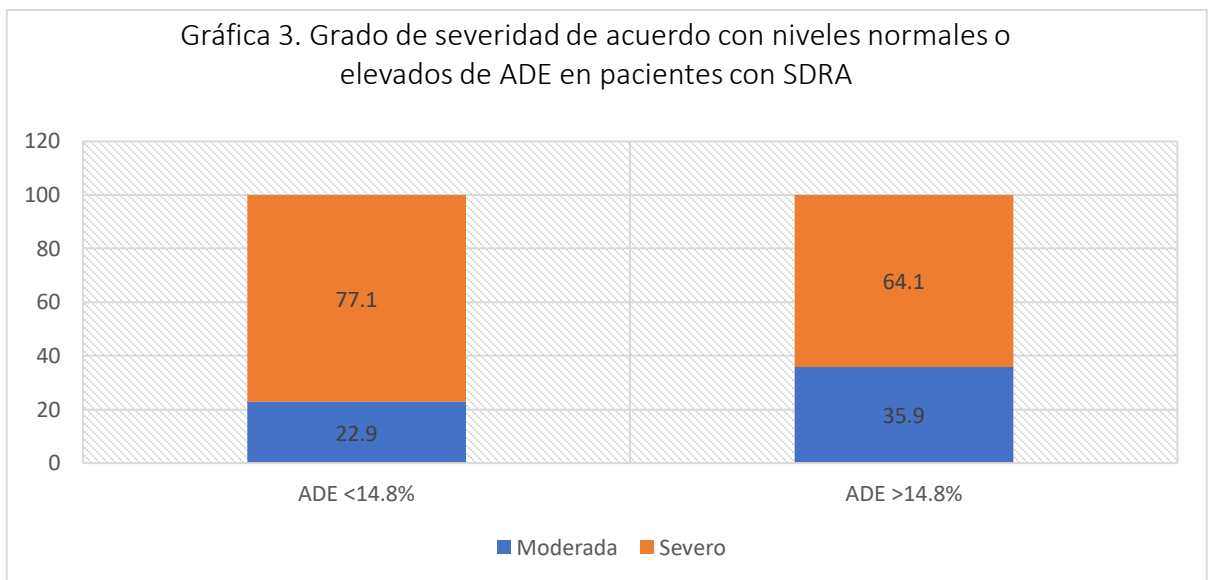
Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio	Total	ADE <14.8%	ADE ≥14.8%	Valor p
	n=110	n= 70, 64.2%	n= 39 35.8%	
<b>Sexo [n(%)]</b>				
Mujer	36 (33)	23 (32.9)	13 (33.3)	0.0026
Hombre	73 (67)	47 (67.1)	26 (66.7)	
<b>Edad (años) [media (DS)]</b>	51.5 (13.1)	51.9 (13.2)	50.9 (12.8)	0.7061
18 a 39 años [n (%)]	24 (22)	12 (17.1)	12 (30.8)	0.257
40 a 60 años [n (%)]	54 (49.5)	37 (52.9)	17 (43.6)	
Mayor o igual de 60 años [n (%)]	61 (28.4)	21 (30)	10 (25.6)	
<b>Diabetes</b>	81 (74.3)	51 (72.9)	30 (76.9)	0.2169
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	80 (73.4)	51 (72.9)	29 (74.4)	0.0289
<b>Severidad</b>				
Moderado	30 (27.5)	16 (22.9)	14 (35.9)	0.144
Severo	79 (72.5)	54 (77.1)	25 (64.1)	
<b>Días de estancia hospitalaria en UCI [p50(iqr)]</b>	12 (20)	15 (20)	10 (16)	0.0641
< 5 días	38 (34.9)	20 (28.6)	18 (46.2)	0.214
5 a 9 días	4 (3.7)	3 (4.3)	1 (2.6)	
10 a 14 días	18 (16.5)	10 (14.3)	8 (20.5)	
15 a 19 días	14 (12.8)	11 (15.7)	3 (7.7)	
>20 días	35 (32.1)	16 (37.1)	9 (23.1)	
<b>Días de uso de ventilación mecánica [p50(iqr)]</b>	10 (19)	12 (20)	4 (10)	0.0931
Igual o menor a 10 días	58 (53.2)	33 (47.1)	25 (64.1)	0.089
Mayor a 10 días	51 (46.8)	37 (52.9)	14 (35.9)	

**Tabla 1. Caracterización de la población de acuerdo con categorías de ADE**

Se observó en ambas categorías, que el 67 y 66% de los pacientes fueron hombres (valor p 0.0026), además de tener una edad promedio de 51.9 y 50.9 años, respectivamente. Al categorizar las edades, se observó que, en ambas categorías de ADE, la mayor cantidad de pacientes se encontraban entre los 40 a 60 años (52.9% y 43.6%, respectivamente). De igual manera, se observaron prevalencias similares de las comorbilidades, es decir, el 72.9% y el 75.9% de los sujetos en las categorías de ADE <14.8% y mayor o igual a 14.8% tenían el diagnóstico de diabetes, y el 72.9% y 74.4%, el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (valor p 0.0289). (Gráfica 2)



De acuerdo con la severidad de la enfermedad, en ambos grupos se observó que la mayoría de los pacientes se encontraban en la categoría de severo (77.1% vs 64.1%, respectivamente). (Gráfica 3)

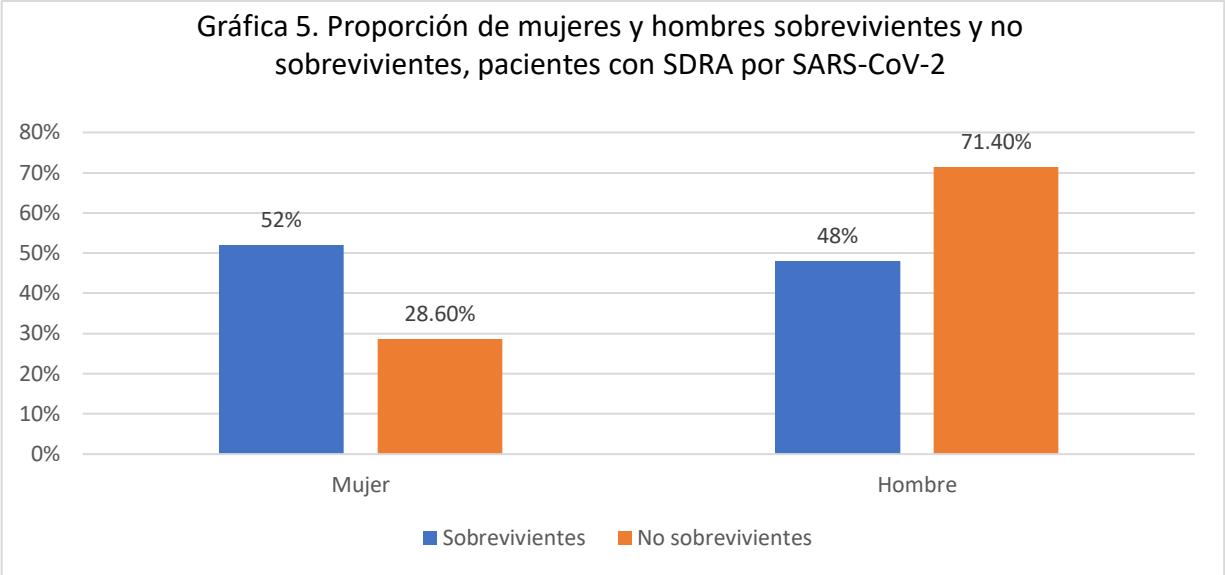


Se realizó la caracterización de la población de estudio de acuerdo con la sobrevivencia de los pacientes, de los cuales, el 77.1% fallecieron. (Tabla 2)

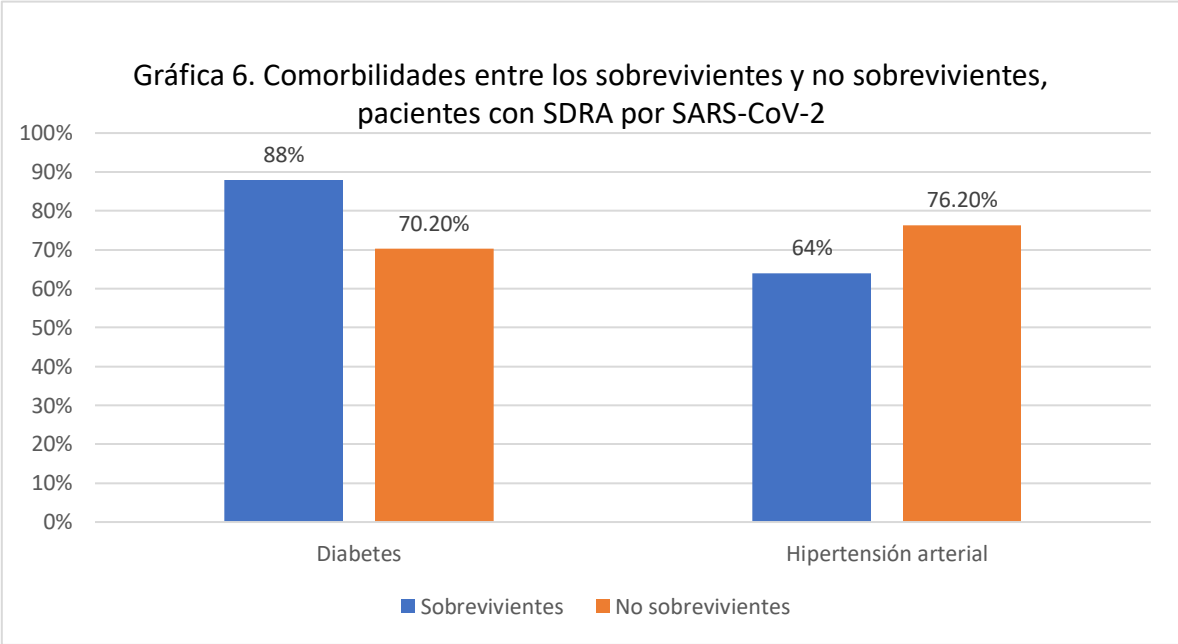
Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio	Sobrevivientes	No sobrevivientes	Valor p
	n=25 (22.9%)	n=84 (77.1%)	
<b>Sexo [n(%)]</b>			0.07
Mujer	13 (52)	24 (28.6)	
Hombre	12 (48)	60 (71.4)	
<b>Edad (años) [media (DS)]</b>	48.8 (12.2)	52.3 (13.2)	0.2305
18 a 39 años [n(%)]	4 (16)	20 (23.8)	0.007
40 a 60 años [n(%)]	19 (76)	35 (41.7)	
Mayor o igual de 60 años [n(%)]	2 (8)	29 (34.5)	
<b>Diabetes</b>	22 (88)	59 (70.2)	0.074
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	16 (64)	64 (76.2)	0.226
<b>Severidad</b>			0.112
Moderado [n(%)]	10 (40)	20 (23.8)	
Severo [n(%)]	15 (60)	64 (76.2)	
<b>Días de estancia en UCI [p50 (IQR)]</b>	12 (19)	12 (20)	0.6856
< 5 días [n(%)]	8 (32)	30 (35.7)	0.780
5 a 9 días [n(%)]	-	4 (4.8)	
10 a 14 días [n(%)]	5 (20)	13 (15.5)	
15 a 19 días [n(%)]	4 (16)	10 (11.9)	
>20 días [n(%)]	8 (32)	27 (32.1)	
<b>Días de uso de ventilación mecánica [p50 (IQR)]</b>	12 (17)	8.5 (18.5)	0.8818
Igual o menor a 10 días [n(%)]	12 (48)	46 (54.8)	0.552
Mayor a 10 días [n(%)]	13 (52)	38 (45.2)	

**Tabla 2. Caracterización de la población de acuerdo con sobrevivientes y no sobrevivientes**

Se puede observar que el 71.4% de los no sobrevivientes eran hombres, en comparación con el 48% de los que sí sobrevivieron. (Gráfica 5)

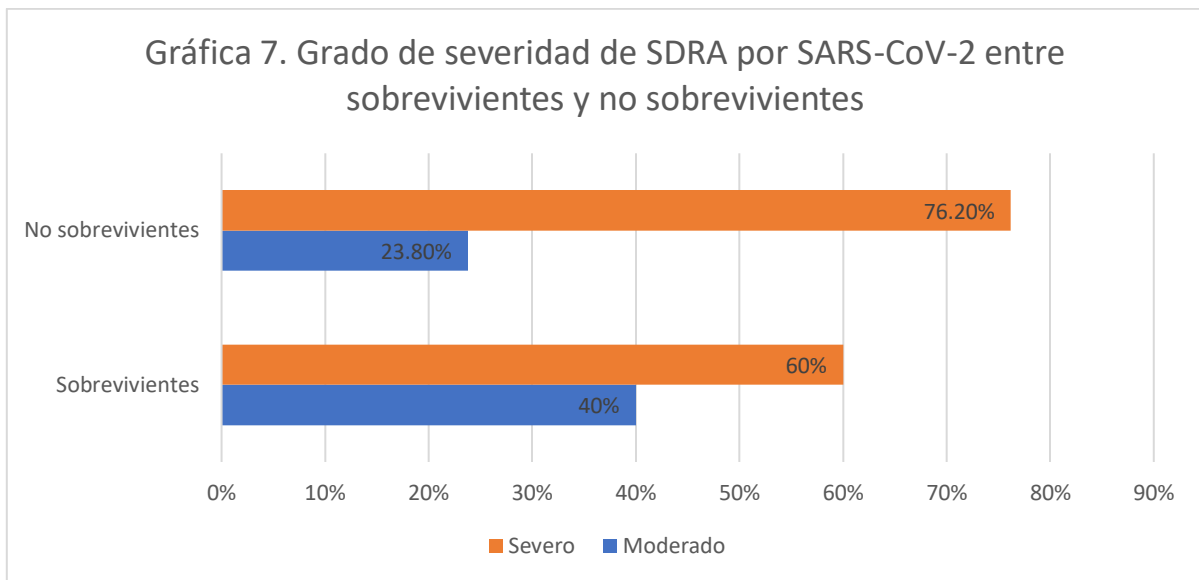


El 88% de los sobrevivientes tuvieron el diagnóstico de diabetes y el 64% de hipertensión arterial; en comparación con el 70.2% y 76.2%, respectivamente, entre aquellos que no sobrevivieron. (Gráfica 6)

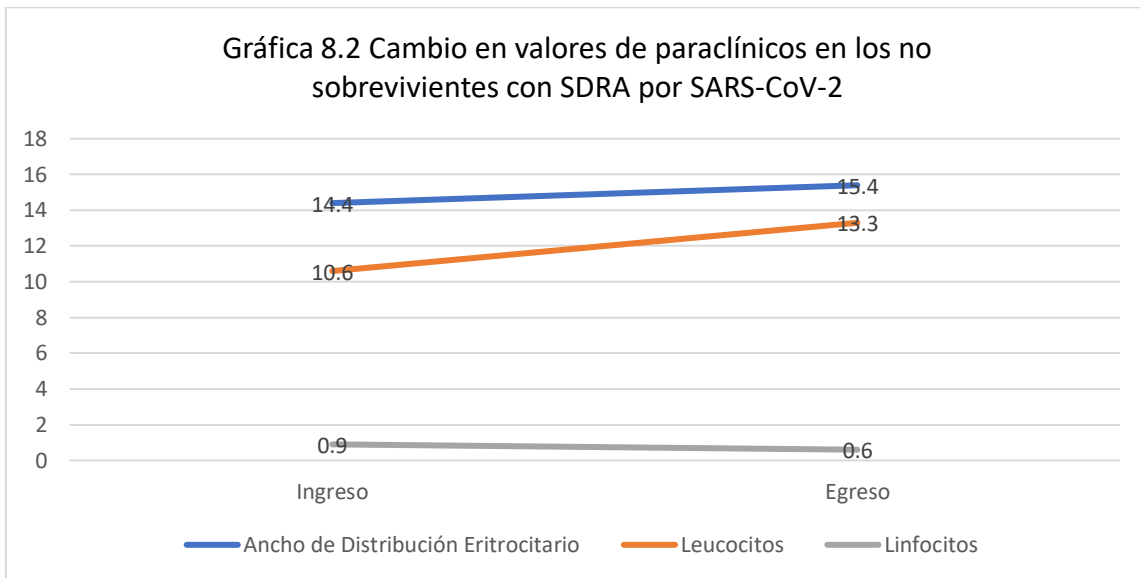
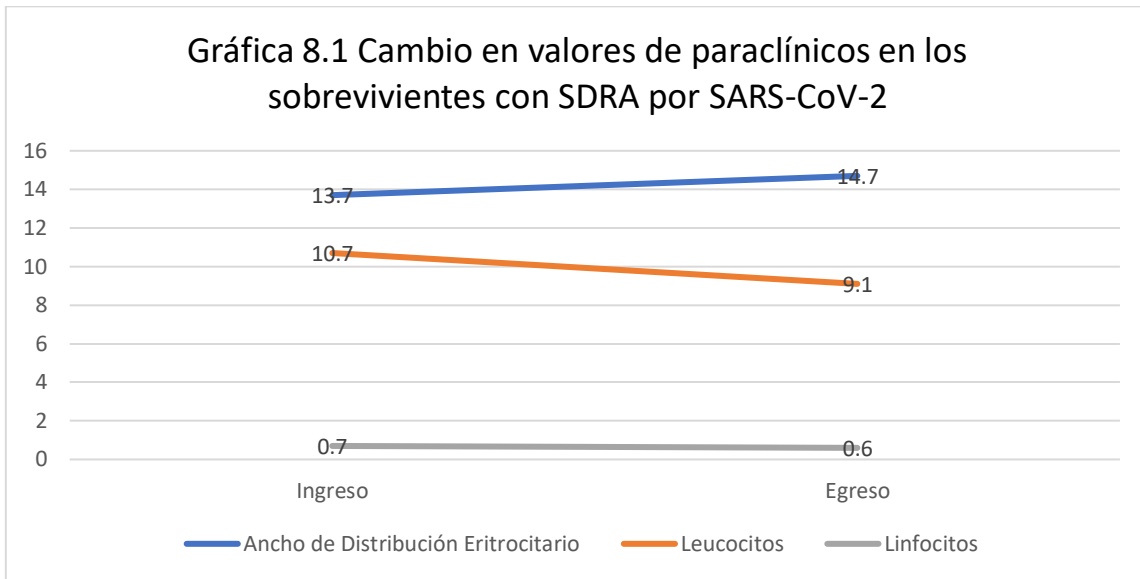




De acuerdo con el grado de severidad de la enfermedad, el 76.2% de los pacientes que no sobrevivieron se encontraron con una enfermedad severa, en comparación con el 60% de aquellos que sí lo hicieron. (Gráfica 7)



En los estudios de laboratorio, se observó leucocitosis, linfopenia, valores elevados de dímero D y proteína C reactiva. Los valores de ADE se encontraban en valores normales (13%-14%) (Gráfica 8.1 y 8.2)



**Tabla 3. Paraclínicos en la población de estudio de acuerdo con sobrevivientes y no sobrevivientes**

Paraclínicos (mediana, IQR)	Total	Sobrevivientes	No sobrevivientes	Valor p
	n=109	n=25 (22.9%)	n=84 (77.1%)	
<b>Leucocitos</b>				
Ingreso	10.6 (5.7)	10.7 (3.9)	10.6 (7.1)	0.4257
Egreso	12.9 (9)	9.1 (7.9)	13.3 (8.5)	0.0072
<b>Linfocitos</b>				
Ingreso	0.7 (0.6)	0.7 (0.6)	0.9 (0.7)	0.1786
Egreso	0.6 (0.8)	0.6 (0.5)	0.6 (0.9)	0.5605
<b>Ancho de Distribución Eritrocitario</b>				
Ingreso	14.3 (1.5)	13.7 (1.2)	14.4 (1.8)	0.0138
Egreso	15.2 (2.5)	14.7 (1.8)	15.4 (2.3)	0.0659
<b>Dímero D</b>				
Ingreso	980 (2682)	1750 (2361)	848 (2859)	0.1296
Egreso	1839 (2370)	1930 (2660)	1800 (2299)	0.5023
<b>Proteína C Reactiva</b>	31.1 (25)	30.6 (27)	31.1 (25)	-

## **2. Evaluación de asociación de comorbilidades, ADE y grado de severidad de SDRA por SARS-CoV2.**

Al evaluar la asociación de comorbilidades con el grado de severidad por SARS-CoV2, se obtuvo que si hay asociación entre la hipertensión arterial sistémica y el grado de severidad por SDRA (valor p 0.015), sin embargo, la asociación con diabetes y grado de severidad, así como, categorías de niveles de ADE al ingreso no fueron estadísticamente significativos (valor p 0.184 y 0.144, respectivamente).

## **3. Obtención de la mortalidad en pacientes con SDRA**

Se obtuvo una mortalidad del 77.1% en los pacientes con SDRA por SARS-CoV2 en la UCI del Hospital General La Villa de la SS Cd. Mx, por medio de la fórmula:

$$Letalidad = \frac{84}{109} \times 100 = 77.06\%$$

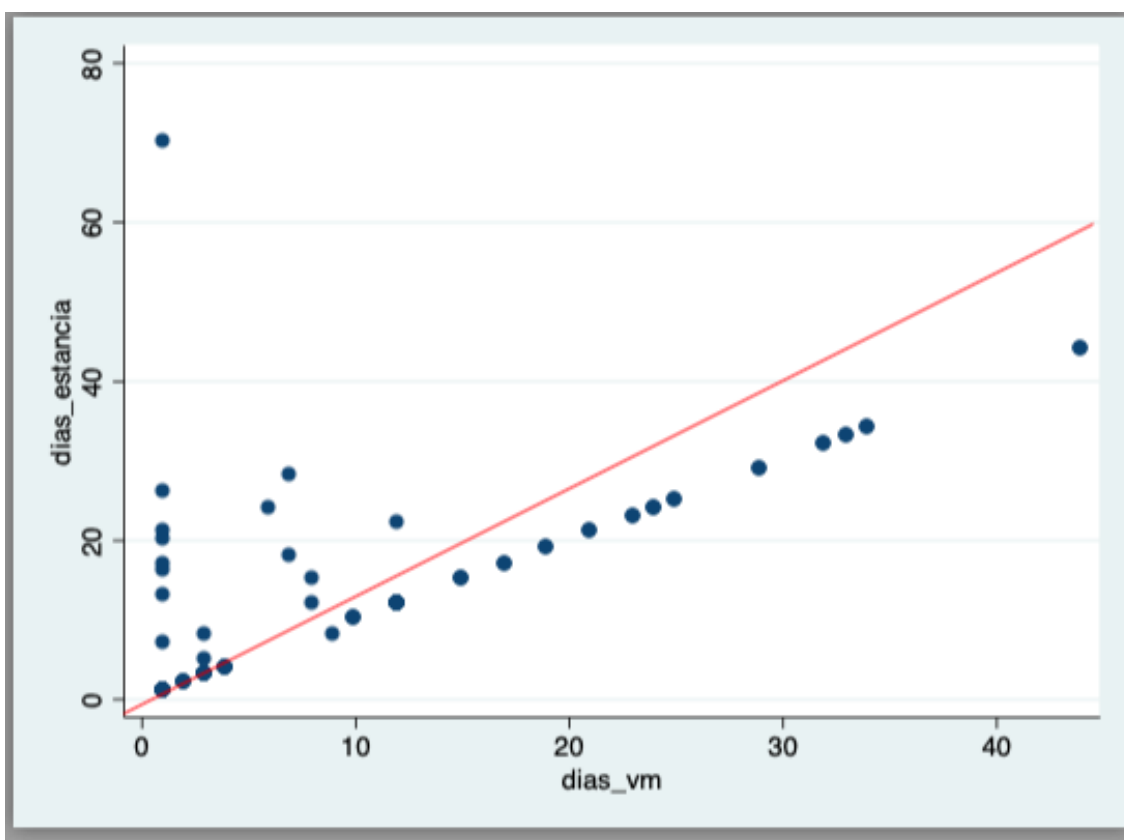
## **4. Evaluación de la correlación de ADE con los días de estancia en la UCI y de uso de ventilación mecánica**

Al evaluar la correlación entre los niveles séricos de ADE y los días de estancia en la UCI, así como los días con uso de ventilación mecánica, se observó que el coeficiente de correlación de Pearson es de -0.1262 y -0.0514, respectivamente, sin embargo, no son estadísticamente significativos. Con respecto a la relación entre los días de estancia hospitalaria en la UCI y los días que se requirió de ventilación mecánica, se obtuvo una correlación de 0.7746 (valor p <0.001), lo cual lo clasifica como una correlación fuerte entre ambos indicadores. (Tabla 4, Gráfica 9).

**Tabla 4. Correlación de Pearson y significancia estadística entre los niveles séricos de ADE, los días de estancia en UCI y días de uso de ventilación mecánica**

Indicadores	Correlación de Pearson	Valor p
ADE al ingreso y días de estancia en UCI	-0.1262	0.1910
ADE al ingreso y días de uso de ventilación mecánica	-0.0514	0.5954
Días de estancia en UCI y días de uso de ventilación mecánica	0.7746	0.0000

**Gráfica 9. Correlación de Pearson entre días de estancia en UCI y días de uso de ventilación mecánica**



## 5. Evaluación de la asociación de niveles séricos de ADE con la mortalidad en pacientes con SDRA por SARS-CoV2

Se realizó un modelo de regresión logística con la variable explicatoria de niveles séricos de ADE al ingreso de la hospitalización categorizada en: menor a 14.8% y mayor 14.8%, y como variable de resultado, muerte.

Se obtuvo que por el cambio entre la categoría de <14.8% a mayor o igual a 14.8% de ADE sérico, el riesgo de fallecer es 2.8 veces (Odds ratio 2.80, valor p 0.072, IC95% 0.9124-8.5264), ajustando por sexo, edad, diabetes, hipertensión y severidad, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa. (Tabla 5)

Predictora	Resultado	OR	Valor p	IC 95%
Categoría de ADE	Muerte	2.80	0.072	0.9124-8.5264

**Tabla 5. Regresión logística de categoría de ADE y muerte en pacientes con SDRA por SARS-CoV2**

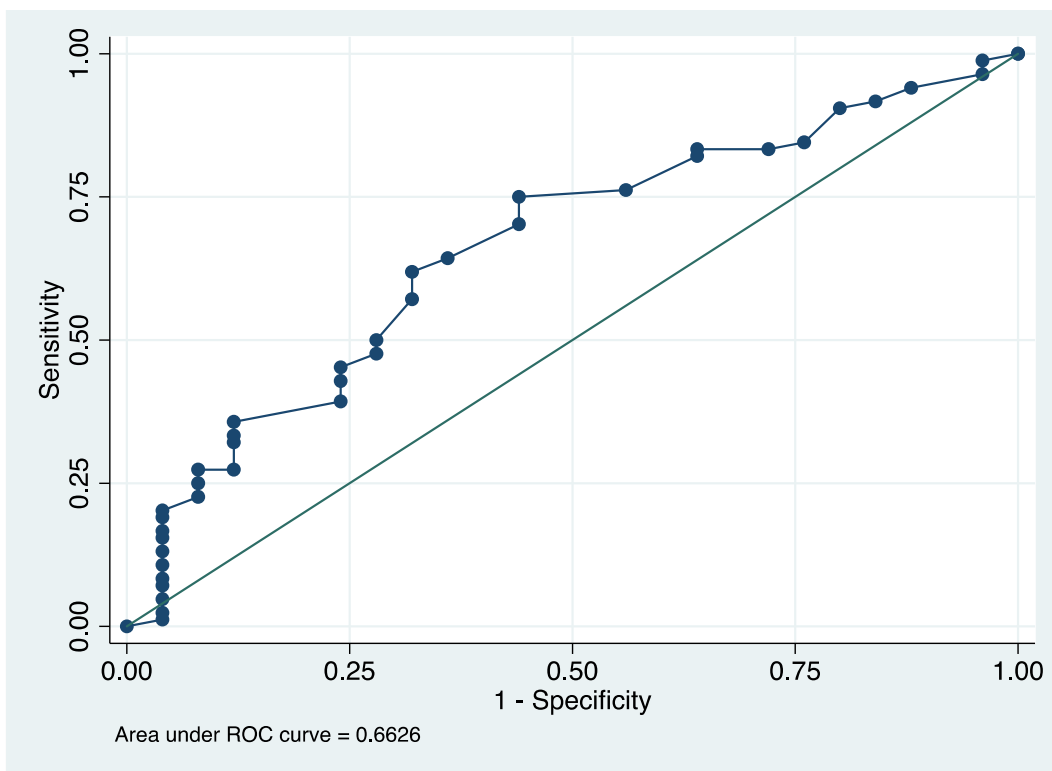
**6. Punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad del ancho de distribución eritrocitaria para predicción de mortalidad, en pacientes con SDRA por SARS-CoV2 en la UCI**

Al efectuar los análisis de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) con la concentración de ADE séricas para el pronóstico de mortalidad en pacientes con SDRA por SARS-CoV2; podemos observar que la concentración de ADE es un indicador regular, utilizando el punto de corte  $\geq 14.8\%$ , para realizar el pronóstico de mortalidad en pacientes con SDRA (Tabla 6, Gráfica 10).

Indicador	AUC	IC 95%		Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
ADE	0.6626	0.5420	0.7832	$\geq 14.8\%$	35.71%	88.0%

**Tabla 6. Análisis de Curvas ROC, AUC y punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad de la concentración de ADE para el diagnóstico de muerte en pacientes con SDRA por SARS-CoV2.**

**Gráfica 10. Curva ROC y AUC de la concentración sérica de ADE para la predicción de muerte en pacientes con SDRA por SARS-CoV2**





#### XIV Análisis de resultados

Del total de los participantes (n:110) el 67% fueron hombres con una edad media de 51.5 años, y el 33% fueron mujeres con una edad media de 61.2 años. Sobre las comorbilidades se encontró que del total, el 74.3% eran diabéticos así como el 73.4% eran hipertensos. Con respecto a la severidad de la enfermedad, el 72.5% de los sujetos se encontraron en la categoría SIRA severo, y el 27.5% en moderado. La mediana de días de estancia hospitalaria en la UCI fue de 12 días, y de uso de ventilación mecánica fue de 10 días. El 64.2% de los sujetos de estudio tuvieron un valor sérico de ADE menor a 14.8%, y el 35.8% de los sujetos tuvieron valores de ADE mayores o igual a 14.8%, al momento de ingresar a UCI. Al categorizar las edades, se observó que, en ambas categorías de ADE (mayor y menor de 14.8%), la mayor cantidad de pacientes se encontraban entre los 40 a 60 años (52.9% y 43.6%, respectivamente). De igual manera, se observaron prevalencias similares de las comorbilidades, es decir, el 72.9% y el 75.9% de los sujetos en las categorías de ADE <14.8% y mayor o igual a 14.8% tenían el diagnóstico de diabetes, y el 72.9% y 74.4%, el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (valor p 0.0289). Se realizó la caracterización de la población de estudio de acuerdo con la sobrevivencia de los pacientes, de los cuales, el 77.1% fallecieron.

Se puede observar que el 71.4% de los no sobrevivientes eran hombres, en comparación con el 48% de los que sí sobrevivieron. Al evaluar la asociación de comorbilidades con el grado de severidad por SARS-CoV2, se obtuvo que si hay asociación entre la hipertensión arterial sistémica y el grado de severidad por SDRA (valor p 0.015), sin embargo, la asociación con diabetes y grado de severidad, así como, niveles de ADE al ingreso no fueron estadísticamente significativos (valor p 0.184 y 0.144, respectivamente).

Se realizó un modelo de regresión logística con la variable explicativa de niveles séricos de ADE al ingreso de la hospitalización categorizada en: menor a 14.8% y mayor o igual a 14.8%, y como variable de resultado, la muerte.

Se obtuvo que por el cambio entre la categoría de <14.8% a mayor o igual a 14.8% de ADE sérico, el riesgo de fallecer es 2.8 veces (Odds ratio 2.80, valor p 0.072, IC95% 0.9124-8.5264), ajustando por sexo, edad, diabetes, hipertensión y severidad, sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa.

Al efectuar los análisis de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) con la concentración de ADE séricas para el pronóstico de mortalidad en pacientes con SDRA por SARS-CoV2; podemos observar que la concentración de ADE es un indicador regular, utilizando el punto de corte  $\geq 14.8\%$ , para realizar el pronóstico de mortalidad en pacientes con SDRA, dando una sensibilidad de 34.71% y una especificidad del 88.0%, este último con gran valor por ser el indicador para evaluar mortalidad.

## XV Discusión

Del total de los participantes del estudio, el 67% fueron hombres con una edad media de 51.5 años, el 33% fueron mujeres con una edad media de 50.9 años. El 74.3% de los pacientes tuvieron el diagnóstico de diabetes tipo 2, y el 73.4% el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. (Tabla 1). El 72.5% de los sujetos se encontraron en la categoría de severo, y el 27.5% en moderado. El 64.2% de los sujetos de estudio tuvieron un valor sérico de ADE menor a 14.8%, y el 35.8% tuvieron valores de ADE al ingreso de la hospitalización mayores o igual a 14.8%. (grafica 1). Emanuel Moisa demostró que el ADE es útil para predecir mortalidad, sin ser considerado dentro de las puntuaciones predictivas, sin embargo; algunos estudios sugieren que debería introducirse en las puntuaciones de uso diario en los entornos de cuidados críticos. Los valores más altos de ADE se correlacionaron con la mortalidad y la gravedad de las enfermedades en pacientes sépticos y críticos por cualquier causa.

Se observaron prevalencias similares de las comorbilidades, es decir, el 72.9% y el 75.9% de los sujetos en las categorías de  $ADE < 14.8\%$  y mayor o igual a  $14.8\%$  tuvieron el diagnóstico de diabetes, y el 72.9% y 74.4%, el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (valor  $p = 0.0289$ ). (Gráfica 2). Chen N, Zhou (2019) et al encontraron en un estudio de 99 casos que las personas que presentan la COVID-19 y padecen otras enfermedades tienen una mayor probabilidad de complicaciones (la tasa de muerte del brote en Wuhan, China, llegó a 10,5 % en el caso de personas con enfermedad cardiovascular, a 7,3 % en los afectados con diabetes mellitus, a 6,3 % si existían cuadros respiratorios, a 6 % en quienes padecían hipertensión arterial y a 5,6 % en los pacientes con cáncer).

De acuerdo con la severidad de la enfermedad, en ambos grupos se observó que la mayoría de los pacientes se encontraban en la categoría de severo, 77.1% vs 64.1%, respectivamente, grafica 3. Rodríguez et al, (2020) realizó un estudio prospectivo, observacional de cohorte, que incluyó a todos los pacientes ( $n=43$ ) admitidos de forma consecutiva en el servicio de medicina intensiva, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 de los cuales el 93% (40/43) de los pacientes cumplieron criterios de SDRA, de los cuales 32 pacientes (74,4%) se categorizaron con SIRA moderado/severo y en 8 pacientes (18,6%) SIRA leve.

Se obtuvo que por el cambio entre la categoría de <14.8% a mayor o igual a 14.8% de ADE sérico, el riesgo de fallecer es 2.8 veces (Odds ratio 2.80, valor p 0.072, IC95% 0.9124-8.5264), ajustando por sexo, edad, diabetes, hipertensión y severidad; sin embargo, la asociación no es estadísticamente significativa, gráfica y tabla 5. Hou, Haifeng et all. refiere que por cada aumento de 1 unidad porcentual de ADE, existe un mayor riesgo de aparición de ADE (HR combinado = 1.03, IC del 95% = 1.02–1.04) y ADE (HR combinado = 1.04, IC del 95% = 1.01–1.06).

Al evaluar la correlación entre los niveles séricos de ADE y los días de estancia en la UCI, así como los días con uso de ventilación mecánica, se observó que el coeficiente de correlación de Pearson es de -0.1262 y -0.0514, respectivamente, sin embargo, no son estadísticamente significativos.

Con respecto a la relación entre los días de estancia hospitalaria en la UCI y los días que se requirió de ventilación mecánica, se obtuvo una correlación de 0.7746 (valor p <0.001), lo cual lo clasifica como una correlación fuerte entre ambos indicadores. (gráfica 9) Ballesteros-Arévalo (2017) en su estudio de 32 pacientes con sepsis, solo 19 pacientes tuvieron un ancho de distribución eritrocitario elevado al ingreso; sin embargo, ninguno de ellos falleció (p = 0.057). Sólo 13 pacientes tuvieron estancia intrahospitalaria larga, 7 de ellos con ancho de distribución eritrocitario elevado (53.8%, p = 0.59).

Se observó en la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) que la concentración de ADE para el pronóstico de mortalidad en pacientes con SDRA por SARS-CoV2 es un indicador regular, utilizando el punto de corte  $\geq 14.8\%$ , para realizar el pronóstico de mortalidad en pacientes con SDRA, tabla 6,7, gráfica 10. Devina Trina y colaboradores<sup>2</sup>, determinaron que el valor de ADE ahora se considera como un factor de riesgo fuerte e independiente de muerte en la población general. Aunque no se ha establecido definitivamente si un aumento del valor de ADE es un factor de riesgo o solo debe considerarse un epifenómeno de un desequilibrio biológico y metabólico subyacente.

## **XVI Conclusiones**

- 1.- En este trabajo de investigación la elevación de una unidad porcentual sobre el valor basal del ADE aumenta el riesgo de mortalidad 2.8 veces con una especificidad del 88%.
- 2.- La elevación de ancho de distribución eritrocitario se observó en patologías crónico-degenerativas como Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial, asociadas a infección por SARS CoV 2.
- 3.- En este estudio se observa que el genero masculino, presento mayor mortalidad.
- 4.- El incremento de ADE no se relacionó con los días de estancia hospitalaria en UCI.

## **Recomendaciones**

- 1.- Se recomienda considerar el ancho de distribución eritrocitario como un predictor de mortalidad en escalas de pronósticas para SARS CoV2.
- 2.- Considerar el ancho de distribución eritrocitario como factor de mortalidad en pacientes con SARS CoV2 en la unidad de cuidados intensivos.
- 3.- Integrar el ADE en herramientas de pronóstico en SARS CoV2 para mortalidad, ya que se encontró alta especificidad.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Moisă Emanuel, The Clinical Value of Red Blood Cell Distribution Width as a Prognosis Factor and Severity Marker in Sepsis and Septic Shock, Central European Journal of Clinical Research, 2019;2(1):58-66
- 2.- Red cell distribution width and mortality in pediatric sepsis, Paediatr Indones Vol.56 No.6 (2018) p. 320-4;
- 3.- Chan Ho Kim, An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock, Critical Care 2017, 17:R282
- 4.- Hou, Haifeng. An overall and dose-response meta-analysis of red blood cell distribution width and CVD outcomes, ScienTific REPORTS 2017:430-420
- 5.- Jandial Aditya. Elevated Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Severe Sepsis: A Prospective Observational Study, Indian Journal of Critical Care Medicine 2017.
- 6.- W. Yčas, et al., Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia?, Clin Chim Acta (2018)
- 7.- Willem Uffen J. The prognostic value of red blood cell distribution width in patients with suspected infection in the emergency department. BMC Emergency Medicine (2019) 19:76
- 8.- Rajan Ghimire. The utility of red cell distribution width to predict mortality of septic patients in a tertiary hospital of Nepal. BMC Emergency Medicine (2020) 20:43
9. Luo Rubin et al. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Non-Cardiovascular Critically or Acutely Patients: A Systematic Review. PLOS ONE. December 9, 2016 18-32
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *the Lancet*. 2020;395(10223):507-13

- 11.- A. Rodríguez Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. pages 525-533 (December 2020)
- 12.- Willem Uffen J , Oomen P “The prognostic value of red blood cell distribution width in patients with suspected infection in the emergency department. Uffen et al. BMC Emergency Medicine (2019) 19:76.
- 13.- Ghimire R, Yogendra M. The utility of red cell distribution width to predict mortality of septic patients in a tertiary hospital of Nepal. Ghimire et al. BMC Emergency Medicine (2020) 20;43.
- 14.- Luo R, Hu J, Jiang L, Zhang M (2016) Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Non-Cardiovascular Critically or Acutely Patients: A Systematic Review. PLoS ONE 11(12)
- 15.- Salvagno G, Fabian Sanchis-Gomar, Alessandra Picanza & Giuseppe Lippi (2015) Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 52:2, 86-105.