



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

EFECTO DE LA TROMBOCITOPENIA  
EN LA MORBIMORTALIDAD DE LOS  
PACIENTES CON INFECCIÓN POR  
COVID 19: ESTUDIO DE COHORTES  
RETROSPECTIVO EN UN HOSPITAL  
PÚBLICO

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN  
EN HEMATOLOGÍA

MERCY ROSANA JHONG OLIVERA

LIMA-PERÚ

2022



ASESORA

**MARIA PAOLA LUCIA LLOSA ISENDRICH**

Doctora en Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia

CO ASESOR

**DAVID ALBERTO TELLEZ FARFAN**

Especialista en Cardiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia

**JURADO DE TESIS**

DRA CARMEN CAROLINA TOKUMURA TOKUMURA  
MAESTRA EN MEDICINA CON MENCIÓN  
PRESIDENTA

DR GUILLERMO ERNESTO CASALINO CARPIO  
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN  
VOCAL

DRA ANA CECILIA OLASCOAGA MESÍA  
MAESTRA EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA  
SECRETARIA

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Asesora de Tesis, mi Maestra la Doctora Lucía Llosa, por su reconocida calidad profesional y dedicación, por compartir sus conocimientos y experiencia, y hacer posible la realización de este trabajo.

A mi Asesor Metodológico, el Doctor David Téllez, por su invaluable aporte en el diseño de este trabajo.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Tesis autofinanciada

# EFFECTO DE LA TROMBOCITOPENIA EN LA MORBIMORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 19: ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO EN UN HOSPITAL PÚBLICO

## INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>13%</b>	<b>13%</b>	<b>8%</b>	<b>3%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>acin.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>2</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>Submitted to Universidad Autónoma de Aguascalientes</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>revistabiomedica.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>idus.us.es</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	<b>revistanefrologia.org</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	<b>www.scielo.org.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>

## TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	METODOLOGÍA.....	5
III.	RESULTADOS.....	11
IV.	DISCUSIÓN.....	14
V.	CONCLUSIONES.....	20
VI.	RECOMENDACIONES.....	21
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
VIII.	ANEXOS	

## **RESUMEN**

Los pacientes afectados por el SARS CoV-2 suman más de 615 millones en el mundo (1), por ello es necesario contar con marcadores que identifiquen a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones. Este estudio evalúa el efecto de la trombocitopenia en la morbimortalidad de los pacientes con SARS CoV-2.

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de los adultos hospitalizados con infección por SARS CoV-2 con trombocitopenia y con plaquetas normales. Se utilizó el test de Chi cuadrado o el Test de Fisher y el Test de Student para las variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente. La edad y la diabetes mellitus se asociaron a mayor mortalidad en el análisis bivariado ( $p < 0.05$ ). El análisis multivariado concluyó que los Odds Ratio (OR) de los eventos muerte y requerimiento de ventilador mecánico se incrementan en los pacientes con trombocitopenia con un  $OR=3$  y  $OR=2$ , respectivamente. Los pacientes con recuentos plaquetarios superiores a  $300,000/mm^3$  tuvieron menor mortalidad con respecto a aquellos con recuentos normales pero inferiores a  $300,000/mm^3$ ,  $OR 0.55$   $p < 0.05$ .

En conclusión, existe mayor requerimiento de ventilador mecánico y mortalidad en los pacientes con SARS CoV-2 y trombocitopenia. Un recuento plaquetario superior a  $300,000/mm^3$  muestra un efecto protector para el evento mortalidad.

**PALABRAS CLAVE:** COVID 19, SARS COV-2, TROMBOCITOPENIA, MORTALIDAD, SEVERIDAD



## **ABSTRACT**

More than 615 million people around the world have been infected with SARS CoV-2 (1), hence it is paramount to have biomarkers that identify patients with a greater chance of developing complications. Therefore, this study evaluates the effect of thrombocytopenia on the morbidity and mortality of patients with SARS CoV-2.

It was conducted a retrospective cohort study of hospitalized adults with SARS CoV-2 infection with thrombocytopenia and normal platelets. The Chi-square test or the Fisher's test were used for the qualitative variables, whereas the Student's test was used for the quantitative ones. Age and diabetes mellitus were associated with higher mortality in the bivariate analysis ( $p < 0.05$ ). The multivariate analysis concluded that the Odds Ratio (OR) of the events of death and mechanical ventilator requirement increased in patients with thrombocytopenia with  $OR=3$  and  $OR=2$ , respectively. Patients with a platelet count higher than  $300,000/mm^3$  had lower mortality in comparison with those with regular counts but less than  $300,000/mm^3$ ,  $OR 0.55$   $p < 0.05$ .

In light of the above, there is a higher requirement for a mechanical ventilator and mortality in patients with SARS CoV-2 and thrombocytopenia. Furthermore, a platelet count higher than  $300,000/mm^3$  shows a protective effect on the mortality event.

**KEYWORDS:** COVID 19, SARS COV-2, THROMBOCYTOPENIA, MORTALITY, SEVERITY.

## I. INTRODUCCIÓN

### MARCO TEÓRICO

En el mundo se han infectado más de 615 millones de personas por el coronavirus SARS CoV-2, reportándose más de 6 millones de muertes (1). El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades registra más de 4 millones de infectados en nuestro país. Del total de infectados, el 20% se concentra en Lima Metropolitana. Hasta setiembre de 2022 se registraron 216,637 fallecidos, lo que representa una letalidad de 5,22%. Asimismo, algunos estudios han notificado secuelas fisiológicas y mentales en los pacientes que superaron la enfermedad, especialmente en aquellos con enfermedad severa(2).

Por su alarmante nivel de propagación y gravedad, esta enfermedad fue considerada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3). Poco tiempo después del inicio de la misma se identificaron factores de riesgo clínicos que se asociaban a una condición clínica más severa: adultos mayores, sexo masculino, obesidad, diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, asma (4–6) y cáncer (7). El reconocimiento precoz de formas graves de la infección podría disminuir la mortalidad, sin embargo, no existe un parámetro de laboratorio estándar que prediga severidad y mortalidad de la enfermedad. Existen numerosos estudios que evalúan biomarcadores relacionados al pronóstico en los pacientes infectados con SARS CoV-2, uno de ellos es la trombocitopenia. Este biomarcador hematológico ha mostrado alta sensibilidad y especificidad en modelos pronósticos de severidad en pacientes con síndrome respiratorio agudo (8). Asimismo, la trombocitopenia se

ha correlacionado con puntajes de gravedad clínica en los pacientes que ingresan a unidades de cuidado crítico (9).

Los estudios reportan trombocitopenia predominantemente leve en los pacientes infectados por SARS Cov-2, aún en los casos más graves de enfermedad (10,11). En contraste, otros trabajos destacan las manifestaciones de sangrado graves asociada a trombocitopenia severa en pacientes con presentación clínica leve de la infección (12,13). La valoración de los cambios dinámicos de los recuentos plaquetarios y la definición de la etiología de la trombocitopenia son tan determinantes en el pronóstico como la identificación de la trombocitopenia en estos pacientes (14–16).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A diferencia de la implicancia categórica de la trombocitopenia en la evolución clínica de los pacientes con síndromes respiratorios agudos, el análisis de su repercusión en los pacientes con el virus SARS CoV-2 distingue un conflicto en la evidencia. Algunos consideran que la plaquetopenia es un parámetro de utilidad que predice severidad y aún mayor mortalidad comparado con los que no la presentan. La frecuencia de trombocitopenia varía entre 12% a 36% en los pacientes infectados con coronavirus SARS CoV-2 (17,18) y se le atribuye un factor de riesgo independiente de progresión de enfermedad (19), siendo una de las manifestaciones más frecuentes en los pacientes con evolución clínica de mayor severidad (20–23). Adicionalmente, se ha estimado una mortalidad tres veces mayor en pacientes con trombocitopenia comparado con los que no tienen esta alteración hematológica.

Por otro lado, los pacientes con valores plaquetarios en el límite inferior del rango normal podrían experimentar un peor resultado con respecto a los que tienen valores superiores (24).

En contraparte, otros estudios han revelado que no existen diferencias en cuanto al requerimiento de oxígeno, necesidad de cuidados críticos o en la mortalidad de los pacientes con trombocitopenia comparado con los que no la presentan (25–27).

## JUSTIFICACIÓN

Dado que existe controversia respecto al impacto de la trombocitopenia en los pacientes con el virus SARS CoV-2, se han llevado a cabo revisiones sistemáticas cuyo efecto resumen se inclina a favor de la trombocitopenia como un factor predictor de mal pronóstico en dichos pacientes (28). No obstante, el análisis crítico de ellos revela ciertas limitaciones, como el alto grado de heterogeneidad de los estudios primarios, por lo que convendría interpretarlos con cautela (29,30). Por consiguiente, sería de utilidad verificar si el recuento plaquetario repercute en el pronóstico, severidad y mortalidad en los pacientes mencionados (31). Con la finalidad de optimizar oportunamente el manejo de los pacientes infectados con coronavirus SARS CoV-2, es imperativo contar con parámetros clínicos y marcadores biológicos que cataloguen a los pacientes de mayor riesgo.

El presente estudio pretende comparar la morbimortalidad de los pacientes infectados por el virus SARS CoV-2, cuando presentan trombocitopenia o cuando no la presentan. Con este fin, se realiza un estudio de cohortes retrospectivo para analizar la asociación entre la trombocitopenia y los eventos resultado (muerte,

severidad de la infección y requerimientos de ventilador mecánico). En vista que existen múltiples posibles factores determinantes de un mal pronóstico en los pacientes con SARS CoV-2, que pueden alterar dicha asociación; se considera pertinente estimar al mismo tiempo el impacto de aquellos factores reconocidos como predictores de una mala progresión clínica, con la finalidad de establecer si afectan la valoración de la trombocitopenia, y en qué medida si es el caso. Por consiguiente, se lleva a cabo el ajuste de variables a través de la Regresión logística como fundamento del análisis multivariado.

## HIPÓTESIS

La trombocitopenia en comparación con la ausencia de trombocitopenia incrementa la morbimortalidad en los pacientes que se hospitalizan con infección por SARS CoV-2.

## OBJETIVO

El objetivo del estudio es la evaluación del impacto de la trombocitopenia en la morbimortalidad de los pacientes que se hospitalizan con la infección por SARS CoV-2.

## **II. METODOLOGÍA**

### **POBLACIÓN**

En este estudio de cohortes retrospectivo, la población de estudio está conformada por los pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio de emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el centro de Lima durante los meses de marzo, abril y mayo de 2021, con una prueba de antígenos de SARS CoV-2 positiva. La información se obtuvo de las historias clínicas de dichos pacientes. Cabe mencionar que el cronograma de vacunación a nivel Nacional contra el SARS CoV-2 en el momento del estudio, comprendía a los siguientes grupos: adultos mayores de 60 años, personal de salud y limpieza, Fuerzas Armadas y Policía Nacional, Cuerpo de Bomberos y Cruz Roja. En ninguna de las historias colectadas se consignó el dato sobre el estado de vacunación contra el SARS CoV-2.

### **PROCEDIMIENTOS**

La Oficina de Estadística del nosocomio identificó las historias clínicas de los pacientes infectados con el virus SARS CoV-2 durante los meses arriba mencionados. Posteriormente emitieron el listado de ellos al Archivo Central del hospital, lugar donde se revisaron las historias clínicas. La información obtenida se consignó en la ficha de recolección de datos (ver sección Anexos).

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron los adultos mayores de 18 años que se hospitalizaron con diagnóstico de infección por el virus SARS CoV-2. La prueba diagnóstica utilizada para su detección fue la prueba rápida de antígeno Covid 19. Asimismo, los pacientes debían contar con el recuento plaquetario al ingreso de su hospitalización. Los criterios de exclusión fueron la gestación y aquellos que aludían el antecedente de trombocitopenia de cualquier etiología.

## TAMAÑO MUESTRAL Y MUESTREO

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa estadístico EPIDAT versión 4.2. Conforme a la literatura disponible, se tomó en cuenta las frecuencias de los tres eventos resultado asociado a trombocitopenia (muerte, requerimiento de ventilador mecánico y severidad de la infección por SARS CoV-2) para cada una de las cohortes. Así, se eligió la frecuencia del evento muerte en ambas cohortes, con la que se obtuvo el mayor número de tamaño muestral. Adicionalmente, dados los datos heterogéneos de las frecuencias de los eventos resultado en ambas cohortes, se consideró aquellos con la mínima diferencia entre los expuestos y no expuestos a trombocitopenia. En el caso que las frecuencias de los eventos resultado para cada cohorte no estuvieran disponibles en la literatura, se consideró un riesgo relativo (RR) en 2 como valor óptimo de manera que sea posible realizar el cálculo en el paquete estadístico. Para determinar la relación entre ambas cohortes de expuestos y no expuestos, se consideró la frecuencia de pacientes con trombocitopenia entre 20% a 30%. Con ello, la relación entre expuestos a

trombocitopenia y no expuestos a trombocitopenia se establece en 1 a 4, respectivamente. (28). El nivel de confianza se estableció en 95% y el de potencia en 80%. Con los datos obtenidos, el tamaño muestral calculado fue de 310 pacientes, 62 pacientes en la cohorte expuesta y 248 en la no expuesta.

A continuación, se realizó un muestreo no probabilístico, de tipo casos consecutivos. Para ello, se identificaron aquellas historias que cumplían los criterios de elegibilidad determinados en el estudio. De esa manera, se reclutaron 71 historias clínicas en la cohorte expuesta y 289 en la no expuesta. Del total de historias clínicas revisadas (360), se excluyeron 4 (3 de la cohorte expuesta y 1 de la no expuesta) al constatar datos faltantes o imprecisos en las mismas, lo que representó el 1.1% del total de historias clínicas revisadas. Por consiguiente, resultaron 356 participantes; 68 con trombocitopenia y 288 con recuento plaquetario normal.

## VARIABLES DE ESTUDIO

Para el presente estudio de cohortes se realizó el análisis multivariado con el propósito de establecer si existe asociación entre la variable exposición (trombocitopenia) y las variables resultado o eventos (muerte, requerimiento de ventilador mecánico y severidad de infección por Covid 19). Para un análisis exhaustivo de la variable exposición, se disgregó la misma en tres categorías de variables: variable dicotómica (trombocitopenia), variable cuantitativa (recuento plaquetario) y variable agrupada (categorías del recuento plaquetario). Esta última variable se clasificó en 1 ( $150,000/\text{mm}^3$  a  $300,000/\text{mm}^3$ ), 2 ( $<150,000/\text{mm}^3$ ) y 3



( $\geq 300,000/\text{mm}^3$ ). Adicionalmente, se inspeccionó la existencia de interferencia de otras variables (variables intervinientes) o no (variables independientes) en la asociación entre trombocitopenia y las variables resultado. Las variables de estudio se presentan en las tablas 1,2,3 y 4 (ver sección Anexos).

Con la finalidad de valorar la existencia de factores que interfieran en la asociación entre la trombocitopenia y los eventos resultado, se recurrió al Índice de comorbilidad de Charlson (ICC). Desde su creación, se le ha considerado como un método sencillo, disponible y altamente sensible; capaz de discriminar un mayor riesgo de mortalidad atribuible a las comorbilidades existentes en los pacientes que se hospitalizan. Se eligió este método debido a su aplicación en pacientes con SARS CoV-2, dando cuenta de resultados clínicos funestos en los pacientes con índices más altos (32–35). El Índice de Comorbilidad de Charlson se presenta en la tabla 8 (ver sección Anexos).

De igual manera, con el propósito de identificar aquellos pacientes con riesgo de falla respiratoria temprana y presentación clínica de mayor gravedad al ingreso de su hospitalización, se optó por la aplicación del Índice rápido de Severidad de Covid 19 (qCSI). La elección de dicho método se basó en el alto rendimiento de estimación de deterioro respiratorio, mayor ingreso a ventilación mecánica y muerte en pacientes con índices superiores a 4 puntos. En comparación con otros métodos de evaluación de severidad de la infección por SARS CoV-2, su cálculo es más sencillo al incluir solamente parámetros clínicos respiratorios. Más aún, la probabilidad de error debido a una documentación incompleta o imprecisa de la información se mitiga al no incluir datos del estado mental del paciente (36–38). El

Índice rápido de Severidad de Covid 19 se presenta en la tabla 9 (ver sección Anexos).

## PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó el análisis bivariado para determinar las características clínicas de ambas cohortes y describir la relación entre las variables independientes y el evento muerte. Para las variables cuantitativas se utilizó la T de Student, mientras que para las cualitativas se usaron el Chi cuadrado de Pearson o el Test exacto de Fisher.

Para establecer si la trombocitopenia es un factor de riesgo independiente asociado a las variables resultado o eventos (mortalidad, requerimiento de ventilador mecánico y severidad de la infección por coronavirus SARS CoV-2), se empleó el análisis multivariado mediante la Regresión logística. Se analizaron las variables confundentes e interacciones que pudiesen interferir en la asociación entre las variables de exposición (trombocitopenia, recuento plaquetario y categoría del recuento plaquetario) y cada una de las variables resultado. Luego del ajuste de variables, se aplicó el modelo de Regresión logística con las variables exposición y las que resultaron intervinientes solamente. Se usó el intervalo de confianza en 95% y se consideró estadísticamente significativa una  $p \leq 0.05$ . Para los análisis estadísticos se utilizó el programa estadístico STATA versión 16.1.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

La recolección de datos se inició una vez obtenida la aprobación de los Comités de Ética de la Universidad Cayetano Heredia y el Hospital Arzobispo Loayza. Por otro lado, con la intención de salvaguardar las identidades de los pacientes que conformaron la población de estudio, se codificó a los pacientes en orden correlativo hasta completar el tamaño muestral necesario para ambas cohortes.

### III. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 356 historias de pacientes con diagnóstico de infección por SARS CoV-2, 68 de ellos en el grupo de expuestos a trombocitopenia, 288 con conteo plaquetario normal. La edad media fue de 58 años, con un rango de 19 a 90 años. Fueron de sexo femenino 129 pacientes (36%). Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus (25.8%), hipertensión arterial (17.4%) y obesidad (17.1%). En el análisis bivariado la diabetes estuvo relacionada con mayor mortalidad ( $p= 0.024$ ). Las características clínicas y de laboratorio de ambas cohortes se muestran en la tabla 5 (ver sección Anexos). De la misma manera, se presenta la comparación de las características clínicas y de laboratorio de los sobrevivientes y no sobrevivientes en la tabla 6 (ver sección Anexos).

En su mayoría, los pacientes tuvieron un Índice de comorbilidad de Charlson (ICC) de 1-2 (45%) al ingreso de la hospitalización. El 75.3% de pacientes tuvo un Índice de severidad de Covid 19 (qCSI)  $\geq 4$  al ingreso de su hospitalización, con un mayor porcentaje de ellos en el grupo de fallecidos, 87.7% versus 55.5% ( $p= 0.000$ ). El evento muerte se presentó en 219 pacientes (61.5%), de los cuales 140 fueron varones (63.9%). El promedio de edad en los pacientes fallecidos fue 61.5, versus 52.5 años en los sobrevivientes ( $p=0.0000$ ). Requirieron ventilación mecánica 203 pacientes (57%), entre ellos solo 28 pacientes (13.7%) accedieron a ello por falta de disponibilidad de camas en las unidades críticas. De los pacientes que ingresaron a ventilación mecánica, el promedio de edad fue de 46.2 años y el 43% de ellos falleció.

Aun cuando el análisis de otros marcadores hematológicos no es el objetivo del presente estudio, se encontró una relación significativa ( $p < 0.05$ ) con el evento mortalidad en el análisis bivariado para los parámetros leucopenia, neutrofilia, linfopenia y elevación del dímero D, acorde a lo descrito en estudios anteriores (39).

Tuvieron trombocitopenia 68 pacientes (19.1%), entre ellos 51 (75%) eran varones, 41 (60%) eran mayores de 60 años. El recuento plaquetario medio fue  $272,000/\text{mm}^3$  con un rango de  $22,000/\text{mm}^3$  a  $676,000/\text{mm}^3$ . Al comparar la proporción de trombocitopenia al ingreso de la hospitalización, ésta fue más frecuente en los que no sobrevivieron (25.1% versus 9.5%  $p = 0.000$ ). No recuperaron los valores plaquetarios 35 de los 68 pacientes con trombocitopenia (52%), 34 de ellos (98%) fallecieron.

Los resultados de la Regresión logística en el análisis multivariado para el evento muerte resultó en una disminución de dicha probabilidad en 0.4% por cada unidad de incremento en el recuento plaquetario,  $OR = 0.99$  ( $p = 0.000$ ). Asimismo, la presencia de trombocitopenia triplica la probabilidad de muerte y duplica la probabilidad del evento requerimiento de ventilador mecánico ( $OR = 3$ ,  $OR = 2$ , respectivamente  $p < 0.05$ ). Además, los pacientes de la categoría de recuento plaquetario 2 ( $< 150,000/\text{mm}^3$ ), comparado con aquellos de la categoría 1 ( $150,000/\text{mm}^3$  a  $300,000/\text{mm}^3$ ), tienen el doble de probabilidad de muerte ( $OR = 2.2$   $p < 0.05$ ). Adicionalmente, la probabilidad de muerte en aquellos pacientes de la categoría de recuento plaquetario 3 ( $\geq 300,000/\text{mm}^3$ ), disminuye en comparación con los pacientes clasificados en la categoría 1 ( $150,000/\text{mm}^3$  a  $300,000/\text{mm}^3$ ),  $OR = 0.55$   $p < 0.05$ . No se encontró relación significativa entre la exposición a trombocitopenia y la severidad de la infección por SARS CoV-2, según los criterios

de severidad establecidos por la OMS, cuyos indicadores se basan en aspectos clínicos del compromiso respiratorio. Los resultados del análisis multivariado se presentan en la tabla 7 (ver sección Anexos).

#### **IV. DISCUSIÓN**

Con la finalidad de evaluar el biomarcador trombocitopenia en los pacientes infectados por SARS CoV-2 que ingresan a hospitalización, se efectuó este estudio de cohortes retrospectivo, cuyos resultados mostraron que las probabilidades de muerte y requerimiento de soporte ventilatorio se incrementan con la presencia de trombocitopenia.

A diferencia de otros estudios (20,40), en el análisis multivariado del presente, la edad no se asoció a una mayor probabilidad del evento muerte. Cabe señalar que en estudios previos los promedios de edad eran más elevados (41,42). Aunque el 64% de pacientes fallecidos fueron varones, el género no fue determinante de una mayor mortalidad en este estudio, al no alcanzar significancia estadística en los análisis bivariado ni multivariado, tal como se señala en estudios anteriores (20,40,42). Existen no obstante, reportes que señalan una mayor mortalidad en pacientes de sexo masculino infectados por coronavirus SARS CoV-2 (6,43).

El evento muerte se presentó en 219 pacientes (61.5%), porcentaje mayor al encontrado en un estudio local (44), donde se reporta 46.4%. La mayor frecuencia de muerte en este estudio podría tener relación con el incremento de la mortalidad reportado por el Ministerio de Salud durante los meses de febrero a mayo del 2021, fecha de la recolección de datos (45).

Por otro lado, se observó una alta tasa de mortalidad en aquellos que no normalizaron los recuentos plaquetarios, con respecto a los que sí lo hicieron ( $p=0.000$ ). Este hallazgo coincide con el encontrado en el estudio de Liu (24), debiendo

remarcarse que las muertes no estuvieron relacionados con eventos de sangrado en ningún caso en este estudio.

La obesidad es otro parámetro clínico que ha mostrado asociación a una evolución clínica desfavorable (46,47). La frecuencia de obesidad encontrada en el estudio (17.1%) es inferior a la reportada por el Instituto Nacional de Estadística del Ministerio de Salud en el año 2019, con un 22.3% para los mayores de 15 años en Lima Metropolitana. Adicionalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nos clasifica como uno de los países con mayores tasas de obesidad en América Latina, con cifras superiores al promedio mundial según lo referido por este organismo en el 2016 (13%). Sin embargo, a pesar de encontrarse un mayor porcentaje de pacientes obesos en el grupo de pacientes fallecidos, este hallazgo no fue significativo (20.1% versus 12.4%  $p=0.061$ ). Este hecho podría explicarse por un registro inexacto del dato de la variable obesidad en las historias clínicas.

El presente estudio se enfoca en el potencial beneficio del uso del biomarcador trombocitopenia como parámetro asociado a eventos adversos en la evolución clínica del paciente infectado por SARS CoV-2. Presentaron trombocitopenia 68 pacientes (19.1%) al ingreso de la hospitalización, datos comparables a lo reportado por estudios previos (17,48). Por otro lado, este estudio encontró 31 pacientes (8.7%) con trombocitosis, hallazgo asociado a un mal pronóstico en otros estudios (49). Aunque el presente estudio no analiza el efecto de la trombocitosis en los pacientes con SARS CoV-2, corresponde mencionar que en el estudio de Qu (49) el ratio plaquetas/linfocitos resulta elevado debido a la presencia de linfopenia, mas no a la trombocitosis, mostrándose en cambio, recuentos plaquetarios en límites normales. Algunas de las hipótesis desarrolladas fundamentan el incremento



de las citoquinas activadas por la infección como las responsables de la estimulación de los megacariocitos (50). El hallazgo de un efecto favorable en los pacientes con recuentos plaquetarios mayores a  $300,000/\text{mm}^3$  versus  $150,000\text{-}300,000/\text{mm}^3$  en este trabajo, sugiere que el incremento de citoquinas asociado a trombocitosis es menos determinante de un mal pronóstico frente a la combinación de mecanismos que producen trombocitopenia en pacientes con infección por SARS CoV-2 (51).

El resultado más relevante de este estudio es la correlación de la trombocitopenia al ingreso de la hospitalización de los pacientes con SARS CoV-2, con un riesgo tres veces mayor de mortalidad comparado con aquellos pacientes sin trombocitopenia, resultado semejante a estudios previos (11,24). Al ajustar otras variables de riesgo conocidos como edad, género, presencia de comorbilidades (Índice de Comorbilidad de Charlson) y severidad de infección por SARS CoV-2 (Índice rápido de Severidad de Covid 19); la asociación encontrada entre la trombocitopenia y el evento muerte permanece inalterable. Diversas explicaciones que justifican la trombocitopenia en pacientes infectados con SARS CoV-2 han sido presentadas y analizadas. Algunas de ellas son la asociación a coagulación intravascular diseminada con daño endotelial, formación de anticuerpos o activación de complemento (52), la hemofagocitosis, la interferencia de la liberación de plaquetas por los megacariocitos en el pulmón (53) y la liberación de citoquinas, como algunas de las hipótesis más concluyentes (54). Cualquiera que sea su etiología, la trombocitopenia ha sido relacionada a un pronóstico adverso (55). En este estudio solo fue posible determinar la etiología de la trombocitopenia

en 2 de los 68 pacientes con esta alteración, siendo causada por coagulación intravascular diseminada.

Por otra parte, luego del ajuste de variables intervinientes, el recuento de plaquetas se correlacionó negativamente con el evento muerte, con un OR semejante a estudios previos (56). Cabe resaltar que, si bien en la mayoría de pacientes con trombocitopenia (76%), ésta era leve ( $100,000-149,000/\text{mm}^3$ ), la categoría de recuento plaquetario 2 ( $<150,000/\text{mm}^3$ ) resultó en un doble riesgo de mortalidad comparado con los pacientes sin trombocitopenia de la categoría 1 ( $150,000/\text{mm}^3$  a  $300,000/\text{mm}^3$ ),  $\text{OR}= 2.2$   $p= 0.00$ . Aún más; en los pacientes de la categoría 3 con recuentos plaquetarios normales, pero en rangos superiores ( $\geq 300,000/\text{mm}^3$ ), la mortalidad disminuye comparado con aquellos en la categoría 1 ( $150,000/\text{mm}^3$  a  $300,000/\text{mm}^3$ ), suponiendo un efecto protector asociado a recuentos plaquetarios más elevados ( $\text{OR}= 0.55$ ,  $p= 0.03$ ). Un estudio local reciente muestra igualmente que al comparar la mortalidad entre pacientes con valores plaquetarios normales, el evento adverso es superior en aquellos con conteos plaquetarios en límite inferior normal (57).

El requerimiento de ventilación mecánica calculado en este estudio es uno de los más altos reportados en el mundo para pacientes con SARS CoV-2, con rangos que van desde 3.9 hasta 69% (20,23,58). De los 203 pacientes que requirieron ventilación asistida, el 67% falleció. De todos aquellos que requirieron respiración asistida, solo 28 accedieron a ello (13.7%). Esta situación coincidió con la fecha en que el Ministerio de Salud reportó la ocupación de casi el 100% de ventiladores disponibles en Lima Metropolitana (59). El análisis multivariado revela que tras el ajuste de variables, la exposición a trombocitopenia concuerda con un doble de

riesgo de demanda de ventilación mecánica, similar a lo reportado en estudios recientes (48). Es preciso añadir que aquellos trabajos cuyos resultados no han mostrado relación alguna entre la trombocitopenia y un mayor riesgo de falla ventilatoria, los recuentos plaquetarios eran superiores en comparación con el presente estudio, con valores plaquetarios mínimos de  $116,000/\text{mm}^3$  o incluso con recuentos plaquetarios normales (25,26,60,61). Adicionalmente, de los 68 pacientes con trombocitopenia en este estudio, el 40% tenía recuentos plaquetarios menores a los valores referidos en dichos estudios.

La trombocitopenia no estuvo relacionada a una mayor severidad clínica por el SARS CoV-2 según el análisis multivariado de este estudio. Al revisar la literatura, los recuentos plaquetarios disminuidos sí estarían asociados con una presentación clínica más severa del SARS CoV-2, con un riesgo de cinco veces con respecto a aquellos que no presentaron trombocitopenia (28). Este meta-análisis incluye estudios con diferentes criterios de severidad clínica asociada al virus SARS CoV-2, incluyendo en todos los casos el evento mortalidad, cuya relación directa con la trombocitopenia ha sido demostrada en el presente estudio. Este estudio por el contrario, fundamenta el criterio de severidad en los parámetros exclusivamente relacionados al compromiso respiratorio, como lo sugieren la OMS y otros trabajos de investigación (62,63). Por otro lado, si bien los criterios de severidad no son comparables, podría decirse que; si la trombocitopenia está asociada a mayor mortalidad y requerimiento de ventilador mecánico, es probable que la trombocitopenia esté también relacionada a mayor severidad de la infección por SARS CoV-2. En vista del permanente avance científico y la incesante aparición

de herramientas disponibles, se podría adoptar métodos de detección de gravedad más idóneos y certeros que el utilizado en este estudio.

## **V. CONCLUSIONES**

De acuerdo a los resultados presentados, existe una manifiesta asociación entre la presencia de trombocitopenia y una mayor mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica en los pacientes que se hospitalizan con diagnóstico de infección por SARS CoV-2.

### **Limitaciones del estudio**

Algunas limitaciones de este estudio a considerar son el tipo de estudio retrospectivo, que limita la calidad de los datos recabados. Asimismo, la imposibilidad de conocer la etiología de la trombocitopenia impide asociar con precisión la patología hematológica que conduce a un resultado deletéreo. Adicionalmente, dado el impacto que ocasionó la campaña de vacunación contra el SARS CoV-2, sería relevante conocer con exactitud cuál fue el estado de vacunación de los pacientes al momento del estudio.

## **VI. RECOMENDACIONES**

La evaluación de las ventajas e inconvenientes ante la posibilidad de plantear el objetivo de mantener recuentos plaquetarios normales, ofrece una alternativa accesible que implicaría mejores resultados en la evolución clínica de estos pacientes, al margen de la etiología de la trombocitopenia. Por otro lado, aún cuando el objetivo del estudio no comprendía la etiología de la trombocitopenia, resultaría interesante conocerlas y proponer medidas apropiadas que reviertan los resultados adversos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 5 October 2022 [Internet]. [citado 8 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---5-october-2022>
2. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10270):220-32.
3. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [citado 8 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline--covid-19>
4. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 22 de mayo de 2020;369:m1966.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
6. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 1 de junio de 2020;3(6):e2012270.
7. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol.* abril de 2020;6:557-9.

8. Zou Z, Yang Y, Chen J, Xin S, Zhang W, Zhou X, et al. Prognostic Factors for Severe Acute Respiratory Syndrome: A Clinical Analysis of 165 Cases. *Clin Infect Dis*. 15 de febrero de 2004;38(4):483-9.
9. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care: *Crit Care Med*. junio de 2000;28(6):1871-6.
10. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol* [Internet]. 2 de junio de 2020 [citado 22 de diciembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267627/>
11. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Moulis G. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol*. septiembre de 2020;190(5):e276-9.
12. Patel T, Stanton N, Gkikas I, Triantafyllopoulou DID. Severe thrombocytopaenia secondary to COVID-19. *BMJ Case Rep* [Internet]. 15 de septiembre de 2020 [citado 22 de diciembre de 2020];13(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7493096/>
13. Humbert S, Razanamahery J, Payet-Revest C, Bouiller K, Chirouze C. COVID-19 as a cause of immune thrombocytopenia. *Med Mal Infect*. agosto de 2020;50(5):459-60.
14. Wu X, Luo D, Liu Y, Zeng Y, Gong Y. Continuous thrombocytopenia after SARS-CoV-2 nucleic acid negative in a non-severe COVID-19 patient for several months. *BMC Infect Dis*. 19 de octubre de 2020;20(1):774.



15. Martincic Z, Skopec B, Renner K, Mavric M, Vovko T, Jereb M, et al. Severe immune thrombocytopenia in a critically ill COVID-19 patient. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. octubre de 2020;99:269-71.
16. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. julio de 2020;95(7):834-47.
17. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost JTH*. junio de 2020;18(6):1469-72.
18. Larsen JB, Pasalic L, Hvas AM. Platelets in Coronavirus Disease 2019. *Semin Thromb Hemost*. octubre de 2020;46(7):823-5.
19. Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets*. 3 de julio de 2020;31(5):674-9.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.
21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.

23. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care*. diciembre de 2020;24(1):394.
24. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 18 de mayo de 2020;31(4):490-6.
25. 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.
26. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 de julio de 2020;180(7):934-43.
27. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. junio de 2020;95(6):E131-4.
28. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. julio de 2020;506:145-8.
29. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 12 de agosto de 2020;148:e175.
30. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets*. 17 de agosto de 2020;31(6):740-5.

31. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res.* septiembre de 2020;193:110-5.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* enero de 1987;40(5):373-83.
33. Degroot V, Beckerman H, Lankhorst G, Bouter L. How to measure comorbiditya critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* marzo de 2003;56(3):221-9.
34. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8-35.
35. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* noviembre de 2020;14(6):2103-9.
36. Rodriguez-Nava G, Yanez-Bello MA, Trelles-Garcia DP, Chung CW, Friedman HJ, Hines DW. Performance of the quick COVID-19 severity index and the Brescia-COVID respiratory severity scale in hospitalized patients with COVID-19 in a community hospital setting. *Int J Infect Dis.* enero de 2021;102:571-6.
37. Haimovich AD, Ravindra NG, Stoytchev S, Young HP, Wilson FP, van Dijk D, et al. Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation. *Ann Emerg Med.* octubre de 2020;76(4):442-53.

38. Ak R, Kurt E, Bahadirli S. Comparison of 2 Risk Prediction Models Specific for COVID-19: The Brescia-COVID Respiratory Severity Scale Versus the Quick COVID-19 Severity Index. *Disaster Med Public Health Prep.* agosto de 2021;15(4):e46-50.
39. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid-Based Med.* junio de 2021;26(3):107-8.
40. Gayam V, Chobufo MD, Merghani MA, Lamichhane S, Garlapati PR, Adler MK. Clinical characteristics and predictors of mortality in African-Americans with COVID-19 from an inner-city community teaching hospital in New York. *J Med Virol.* febrero de 2021;93(2):812-9.
41. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. octubre de 2020 [citado 2 de diciembre de 2020];50(10). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13362>
42. Elhadi M, Alsoufi A, Abusalama A, Alkaseek A, Abdeewi S, Yahya M, et al. Epidemiology, outcomes, and utilization of intensive care unit resources for critically ill COVID-19 patients in Libya: A prospective multi-center cohort study. *PLOS ONE.* :25.
43. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. octubre de 2020 [citado 7 de julio de 2021];50(10). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13362>

44. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú. SciELO. 23 de septiembre de 2020;
45. coronavirus010321.pdf [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus010321.pdf>
46. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. Clin Infect Dis. 28 de julio de 2020;71(15):896-7.
47. Li L, Spranger L, Soll D, Beer F, Brachs M, Spranger J, et al. Metabolic impact of weight loss induced reduction of adipose ACE-2 – Potential implication in COVID-19 infections? Metabolism. diciembre de 2020;113:154401.
48. Zhu Y, Zhang J, Li Y, Liu F, Zhou Q, Peng Z. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study. Cox D, editor. PLOS ONE. 18 de marzo de 2021;16(3):e0248671.
49. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med Virol. septiembre de 2020;92(9):1533-41.
50. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood. 1 de noviembre de 2001;98(9):2720-5.
51. Yang M, Li CK, Li K, Hon KLE, Ng MHL, Chan PKS, et al. Hematological findings in SARS patients and possible mechanisms (Review). Int J Mol Med. 1 de agosto de 2004;14(2):311-5.

52. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* junio de 2020;99(6):1205-8.
53. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* abril de 2017;544(7648):105-9.
54. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost.* agosto de 2020;18(8):2071-2.
55. Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology.* 8 de diciembre de 2017;2017(1):660-6.
56. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* mayo de 2020;18(5):1094-9.
57. 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. Serra R, editor. *PLOS ONE.* 2 de marzo de 2022;17(3):e0264789.
58. Predictors of mechanical ventilation for COVID-19: combined data from three designated hospitals [Internet]. *European Review.* 2020 [citado 6 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/24214>
59. Disponibilidad de camas COVID-19 – CDC MINSa [Internet]. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informacion-publica/disponibilidad-de-camas-covid-19/>

60. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de 2020;323(11):1061-9.
61. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E131-4.
62. WHO\_MERS\_Clinical\_15.1\_eng.pdf [Internet]. [citado 12 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO\\_MERS\\_Clinical\\_15.1\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
63. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 5 de mayo de 2020;133(9):1087-95.

## VIII. ANEXOS

Tabla 1. Características de las variables exposición

VARIABLES EXPOSICIÓN	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INSTRUMENTO	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA/ UNIDADES
Trombocitopenia	Cualitativa Dicotómica	Número de plaquetas menor a $150 \times 10^9/L$ en sangre	Historia clínica	Nominal	Si/No
Recuento de Plaquetas	Cuantitativa	Número de plaquetas $\times 10^9/L$ en sangre	Historia clínica	Razón Proporción	Recuento de plaquetas $\times 10^9/L$
Categoría por recuento plaquetario	Cualitativa Politómica	Agrupación según recuento plaquetario	Historia clínica	Ordinal	1 ( $150-300/mm^3$ ) 2 ( $< 150/mm^3$ ) 3 ( $> 300/mm^3$ )

Tabla 2. Características de las variables resultado

VARIABLES RESULTADO	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INSTRUMENTO	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA/ UNIDADES
Muerte	Cualitativa Dicotómica	“ausencia completa y permanente de consciencia, respiración espontánea..”	Historia clínica	Nominal	Si/No
Requerimiento de Ventilador mecánico	Cualitativa Dicotómica	Falla respiratoria determinada por personal médico de unidad de cuidados intensivos	Historia Clínica	Nominal	SI/No
Severidad de infección SARS CoV-2	Cualitativa Dicotómica	Cuadro respiratorio severo basado en respiraciones/min, saturación de oxígeno y cantidad de Litros/min requerido	Quick Covid-19 Severity Index (qCSI)	Nominal	Si/No

(OMS) Organización Mundial de la Salud; (SARS COV-2) Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2.



Tabla 3. Características de las variables intervinientes

VARIABLES INTERVINIENTES	Tipo de variable	Definición operacional	Instrumento	Escala de medición	Categoría/ unidades
<b>Confundentes</b>					
Índice de comorbilidad de Charlson (CCI)	Cualitativas Politómicas	Herramienta predictora de sobrevida en pacientes con múltiples comorbilidades	Índice de comorbilidad de Charlson	Ordinal	0 (0 puntos) 1 (1-2 puntos) 2 (3-4 puntos) 3 (> 5 puntos)
Severidad de infección SARS Cov-2	Cualitativa Dicotómica	Herramienta predictora de riesgo de descompensación respiratoria temprana	Quick COVID-19 Severity Index (qCSI)	Nominal	>4 puntos: SI <4 puntos:NO
<b>Interacciones</b>					

Tabla 4. Características de las variables independientes

VARIABLES INDEPENDIENTES	Tipo de variable	Definición operacional	Instrumento	Escala de medición	Categoría/ unidades
Edad	Cuantitativa Continua	Tiempo en años a partir de su fecha de nacimiento (DNI) hasta la fecha de su ingreso a la hospitalización	Historia clínica	Nominal	Años
Género	Cualitativa Dicotómica	Determinado al nacimiento y registrado en DNI	Historia clínica	Nominal	Femenino Masculino
Obesidad	Cualitativa Dicotómica	IMC $\geq 30$	Historia clínica	Ordinal	Si/No
Comorbilidades: asma,EPOC,HTA,DBM ,IRC,ICC,EVP, ECV Demencia,HIV Hemiplejia,Cáncer ETC,EUP,EH,EC	Cualitativa Dicotómica		Historia clínica	Nominal	Si/No
Anemia	Cualitativa Dicotómica	El valor de Hb está por debajo de los valores normales; mujer<12, varón<13 gr/dL	Historia clínica	Nominal	Si/No
Leucocitos/mm3	Cualitativa Politómica	Aumento o disminución del número de glóbulos blancos	Historia clínica	Ordinal	1 <4X10 <sup>9</sup> /L 2 4-10X10 <sup>9</sup> /L 3 $\geq 10$ X10 <sup>9</sup> /L
Neutropenia	Cualitativa Dicotómica	Número de neutrófilos menor a 1.5X10 <sup>9</sup> /L	Historia clínica	Nominal	Si/No
Linfopenia	Cualitativa Dicotómica	Número de linfocitos menor a 1.5X10 <sup>9</sup> /L	Historia clínica	Nominal	Si/No

(DNI) Documento Nacional de Identidad); (IMC) Índice de Masa Corporal; (EPOC) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; (HTA) Hipertensión Arterial; (DBM) Diabetes Mellitus; (IRC) Insuficiencia Renal Crónica; (ICC) Insuficiencia Cardíaca Congestiva; (EVP) Enfermedad vascular periférica; (ETC) Enfermedad de Tejido Conectivo; (EUP) Enfermedad Ulcero Péptica; (EH) Enfermedad hepática; (EC) Enfermedad coronaria; (ECV) Enfermedad Cerebro Vascular; (HIV) Virus de la Inmunodeficiencia Humana; (HB) Hemoglobina; (OMS) Organización Mundial de la Salud.

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes agrupados por trombocitopenia

Variables	Total (n=356)	Trombocitopenia (n=68)	No trombocitopenia (n=288)	Valor p
Edad, años	58.03 [56.56-59.50]	59.83 [56.26-63.41]	57.61 [55.99-59.22]	0.24
Género				0.03
Femenino	129 (36.23%)	17 (25%)	112 (38.88%)	
Masculino	227 (63.76%)	51 (75%)	176 (61.11%)	
Comorbilidades				
Obesidad	61 (18%)	9 (14%)	52 (18%)	0.34
Asma	6 (2%)	0	6 (2%)	0.60
EPOC	7 (2%)	2 (3%)	5 (2%)	0.62
HTA	92 (26%)	25 (37%)	67 (24%)	0.02
DBM	62 (18%)	13 (20%)	49 (17%)	0.68
ICC	5 (2%)	3 (5%)	2 (1%)	0.05
Enfermedad vascular	1 (1%)	0	1 (1%)	1.00
Demencia	3 (1%)	1 (2%)	2 (1%)	0.47
ETC	6 (2%)	1 (2%)	5 (2%)	1.00
Úlcera gastrointestinal	6 (2%)	1 (2%)	5 (2%)	1.00
Enfermedad hepática	2 (1%)	1 (2%)	1 (1%)	0.34
ECV	4 (2%)	2 (3%)	2 (1%)	0.16
Cáncer	8 (3%)	3 (5%)	5 (2%)	0.18
HIV	6	1	5	1.00
Hallazgos de laboratorio				
Anemia,mujer<12, varón<13gr/dL	81 (23%)	17 (25%)	64 (23%)	0.62
Leucocitos X109/L	10.91	8.62 [7.41-9.83]	11.46 [10.80-12.11]	0.0002
Neutrófilos X109/L	9.43	7.42 [6.32-8.51]	9.90 [9.28-10.53]	0.0005
Linfocitos < 1X109/L	243 (69%)	54 (80%)	189 (66%)	0.03
Creatinina ≥3mg/dL	9 (3%)	2 (3%)	7 (3%)	0.68
Dímero D ≥ 0.5ug/ml	145 (41%)	23 (34%)	122 (35%)	0.23
qCSI ≥ 4puntos	268 (76%)	55 (81%)	213 (74%)	0.23
Requerimiento ventilador mecánico	203 (57%)	47 (70%)	156 (55%)	0.02
Muerte	219 (62%)	55 (81%)	164 (57%)	0.00

(EPOC) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (HTA) Hipertensión arterial; (DBM) Diabetes mellitus; (ICC) Insuficiencia cardiaca congestiva; (ETC) Enfermedad del tejido conectivo; (ECV) Enfermedad cerebro vascular; (HIV) Virus de la inmunodeficiencia humana; (qCSI) Índice rápido de severidad de Covid 19.

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes agrupados por muerte

VARIABLES	Total (n= 356)	Sobrevivientes (n=137)	No sobrevivientes (n=219)	Valor p
Edad, años	58.03 [56.56-59.50]	52.54 [50.19-54.90]	61.47 [59.72-63.21]	0.00
Género				0.93
Femenino	129 (36.2%)	50 (36.5%)	79 (36.1%)	
Masculino	227 (63.8%)	87 (63.5%)	140 (63.9%)	
Comorbilidades				
Obesidad	61 (17.1%)	17 (12.4%)	44 (20.1%)	0.06
Asma	6 (1.7%)	4 (2.9%)	2 (0.9%)	0.21
EPOC	7 (1.9%)	1 (0.7%)	6 (2.7%)	0.25
HTA	92 (25.8%)	30 (21.9%)	62 (28.3%)	0.17
DBM	62 (17.4%)	16 (11.7%)	46 (21.0%)	0.02
ICC	5 (1.4%)	4 (2.9%)	1 (0.5%)	0.07
Enfermedad Vascular	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	1.00
Demencia	3 (0.9%)	0	3 (1.4%)	0.28
ETC	6 (1.7%)	1 (0.7%)	5 (2.3%)	0.41
Úlcera Gastrointestinal	6 (1.7%)	4 (2.9%)	2 (0.9%)	0.21
Enfermedad Hepática	2 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)	0.62
ECV	4 (1.1%)	1 (0.7%)	3 (1.4%)	1.00
Cáncer	8 (2.2%)	2 (1.5%)	6 (2.7%)	0.71
HIV	6 (1.7%)	2 (1.5%)	4 (1.8%)	1.00
Requerimiento ventilador mecánico	203 (57%)	67 (48.9%)	136 (62.1%)	0.01
CCI				0.00
1 (0 puntos)	77 (21.6%)	46 (33.6%)	31 (14.2%)	-
2 (1-2 puntos)	160 (44.9%)	67 (48.9%)	93 (42.5%)	-
3 (3-4 puntos)	89 (25%)	16 (11.7%)	73 (33.3%)	-
4 ( $\geq$ 5 puntos)	30 (8.4%)	8 (5.83%)	22 (10%)	-
qCSI $\geq$ 4 puntos	268 (75.3%)	76 (55.5%)	192 (87.7%)	0.00
Hallazgos de laboratorio				
Anemia, mujer <12 varón <13gr/dL	81 (22.8%)	28 (20.4%)	53 (24.2%)	0.41
Leucocitos X109/L	10.91 [10.32-11.50]	9.35 [8.64-10.06]	11.90 [11.07-12.72]	0.00
Neutrófilos X109/L	9.43 [8.87-9.98]	7.86 [7.19-8.54]	10.41 [9.64-11.18]	0.00
Linfocitos <1X109/L	243 (68.5%)	79 (57.7%)	164 (75.2%)	0.001
Recuento de plaquetas X109/L	272 [259-285]	305 [284-327]	251 [235-267]	0.000
Trombocitopenia, <150X109/L	68 (19.1%)	13 (9.5%)	55 (25.1%)	0.000
Resolución de trombocitopenia				0.000
No=35		1	34	
Si=33		12	21	
Categoría recuento plaquetario X109/L				0.000
1 (150-300)	155	59 (38%)	96 (62%)	
2 (<150)	68	13 (19%)	55 (81%)	
3 (>300)	133	65 (49%)	68 (51%)	
Creatinina >3 mg/dl	9 (2.5%)	3 (2.2%)	6 (2.7%)	1.00

(EPOC) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (HTA) Hipertensión arterial; (DBM) Diabetes mellitus; (ICC) Insuficiencia cardiaca congestiva; (ETC) Enfermedad del tejido conectivo; (ECV) Enfermedad cerebro vascular; (HIV) Virus de la inmunodeficiencia humana; (CCI) Índice de comorbilidad de Charlson; (qCSI) Índice rápido de severidad de Covid 19.

Tabla 7. Resultados del análisis Multivariado. Regresión logística

Variables resultado Variables exposición	Muerte			Requerimiento de VM			Severidad Covid 19		
	OR	p	IC	OR	p	IC	OR	p	IC
Trombocitopenia Plaquetas < 150X10 <sup>9</sup> /L	3.000	0.003	[1.469-6.127]	2.096	0.014	[1.162-3.780]	1.489	0.236	[0.770-2.880]
Recuento plaquetario X10 <sup>9</sup> /L	0.996	0.000	[0.994-0.998]	0.994	0.252	[0.985-1.003]	1.000	0.357	[0.999-1.000]
Categoría recuento plaquetario X10 <sup>9</sup> /L									
categoría 1 (150-300)									
categoría 2 (<150)	2.260	0.037	[1.050-4.866]	1.616	0.744	[0.090-28.73]	3.000	0.482	[0.140-64.261]
categoría 3 (>300)	0.559	0.039	[0.322-0.970]	0.610	0.733	[0.036-10.32]	2.951	0.447	[0.181-47.898]

(OR) Odds Ratio; (IC) Intervalo de confianza; (VM) Ventilador mecánico.

Tabla 8. Índice de comorbilidad de Charlson (CCI). (32)

Edad, años	<50 (0)	50-59 (+1)	60-69 (+2)
	70-79 (+3)	>80 (+4)	
IMA. Antecedentes de infarto de miocardio definitivo o probable (cambios en el electrocardiograma y/o cambios enzimáticos)	NO (0)	SI (+1)	
ICC. Disnea nocturna paroxística o de esfuerzo y ha respondido a digitálicos, diuréticos o agentes reductores de la poscarga	NO (0)	SI (+1)	
EVP. Claudicación intermitente o bypass anterior por insuficiencia arterial crónica, antecedentes de gangrena o insuficiencia arterial aguda, o aneurisma torácico o abdominal no tratado ( $\geq 6$ cm)	NO (0)	SI (+1)	
ACV o TIA. Antecedentes de accidente cerebrovascular con poco o ninguna secuela y ataques isquémicos transitorios	NO (0)	SI (+1)	
Demencia. Déficit cognitivo crónico	NO (0)	SI (+1)	
EPOC o asma	NO (0)	SI (+1)	
ETC	NO (0)	SI (+1)	
EUP. Cualquier historial de tratamiento para la enfermedad de la úlcera o historial de sangrado de la úlcera	NO (0)	SI (+1)	
EH. Severa = cirrosis e hipertensión portal con antecedentes de hemorragia por várices, moderada = cirrosis e hipertensión portal pero sin antecedentes de hemorragia por várices, leve = hepatitis crónica (o cirrosis sin hipertensión portal)	NO (0)	Leve (+1)	Severa (+3)
DBM	NO o controlada por dieta (0)	No complicada (+1)	Órgano blanco (+2)
Hemiplejia	NO (0)	SI (+2)	
IRC. Severa = en diálisis, estado posterior al trasplante de riñón, uremia, moderada = creatinina >3 mg/dl (0,27 mmol/l)	NO (0)	SI (+2)	
Tumor sólido	NO (0)	Localizado (+2)	Metastásico (+6)
Leucemia	NO (0)	SI (+2)	
Linfoma	NO (0)	SI (+2)	
SIDA	NO (0)	SI (+6)	

(IMA) Infarto agudo de miocardio; (ICC) Insuficiencia cardiaca congestiva; (EVP) Enfermedad vascular periférica; (ACV) Accidente cerebro vascular; (TIA) Ataque isquémico transitorio; (EPOC) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (ETC) Enfermedad del tejido conectivo; (EUP) Enfermedad Úlcero péptica; (EH) Enfermedad hepática; (DBM) Diabetes mellitus; (IRC) Insuficiencia renal crónica; (SIDA) Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida.

Interpretación CCI:

Puntos	Supervivencia estimada a 10 años, %
0	98
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21
6	2
7	0

Tabla 9. Índice rápido de severidad de COVID-19 (qCSI). (37)

Frecuencia respiratoria, respiraciones/min	<22 (0)	23-28 (+1)	>28 (+2)
Oximetría de pulso. Valor más bajo registrado durante las primeras cuatro horas del ingreso del paciente	92% (0)	89-92 (+2)	≤ 88 (+5)
Flujo de O <sub>2</sub> , L/min	≤ 2 (0)	3-4 (4)	5-6 (+5)

Interpretación qCSI:

Puntos	Grupo de riesgo	Riesgo de enfermedad crítica a las 24 horas, definido por el requerimiento de oxígeno (>10 L/min por dispositivo de flujo bajo, dispositivo de flujo alto, ventilación no invasiva o invasiva) o muerte
0	Bajo	4%
1	Bajo	4%
2	Bajo	4%
3	Bajo	4%
4	Bajo-Intermedio	30%
5	Bajo-Intermedio	30%
6	Bajo-Intermedio	30%
7	Intermedio-Alto	44%
8	Intermedio-Alto	44%
9	Intermedio-Alto	44%
10	Alto	57%
11	Alto	57%
12	Alto	57%

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código	FI	FE	Género	Femenino	Masculino
Edad	<50 (0 puntos)	50-59 (+1)	60-69 (+2)	70-79 (+3)	>80 (+4)
IMA	NO (0)	SI (+1)	ICC	NO (0)	SI (+1)
EVP	NO (0)	SI (+1)	ECV	NO (0)	SI (+1)
Demencia	NO (0)	SI (+1)	EPOC	NO (0)	SI (+1)
ETC	NO (0)	SI (+1)	UGI	NO (0)	SI (+1)
Hemiplejia	NO (0)	SI (+1)	Leucemia	NO (0)	SI (+2)
Linfoma	NO (0)	SI (+2)	HIV	NO (0)	SI (+6)
Asma	NO	SI	Obesidad	NO	SI
EHEPÁTICA	NO (0)	Leve (+1)	Mod-Sev (+3)		
IRC Mod-Sev	NO (0)	SI (+2)	HTA	NO	SI
DBM	NO (0)	-Complicación(+1)	+Complicación(+2)		
Tumor sólido	NO (0)	Localizado (+2)	Metástasis (+6)	Puntaje CCI	
Clasificación CCI	0 (0)	1 (1-2)	2 (3-4)	3 (≥5)	

(IMA) Infarto agudo de miocardio); (ICC) Insuficiencia cardiaca congestiva; (EVP) Enfermedad vascular periférica; (ECV) Enfermedad cerebrovascular; (EPOC) Enfermedad obstructiva crónica; (ETC) Enfermedad del tejido conectivo; (UGI) Úlcera gastrointestinal; (HIV) Virus de la inmunodeficiencia humana; (EHEPÁTICA) Enfermedad hepática; (EHEPÁTIC Leve) Cirrosis sin hipertensión portal; (EHEPÁTIC Moderada) Cirrosis, hipertensión portal, no sangrado várices esofágicas; (EHEPÁTIC Severa) Cirrosis, hipertensión portal, sangrado várices esofágicas; (IRC) Insuficiencia renal crónica; (IRC Moderada) Creatinina >3gr/dL; (IRC Severa) Hemodiálisis, uremia; (HTA) Hipertensión arterial; (DBM) Diabetes Mellitus; (CCI) Índice morbilidad de Charlson.

Requerimiento VM	NO	SI	VM	NO	SI
Muerte	NO	SI			
qCSI					
Respiraciones/minuto	≤22 (0)		23-28 (+1)		>28 (+2)
Oximetría pulso %	>92% (0)		89-92% (+2)		≤88% (+5)
Flujo de O <sub>2</sub> L/min	≤2 (0)		3-4 (+4)		5-6 (+5)
Puntaje qSCI			>4		≤4

(qCSI) Índice rápido de severidad Covid 19.

Trombocitopenia	NO	SI	X109/L
Clasificación Plaquetas X109/L	1 (150-300)	2 (<150)	3 (<300)
Resolución Trombocitopenia	NO	SI	
Anemia	NO	SI	gr/dL
Leucocitos X109/L	<4	4-10	≥10
Neutrófilo X109/L		<1.5	≥1.5
Linfocitos X109/L		<1.0	≥1.0
Elevación del dímero D	NO	SI	



