

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

**“Valor predictivo de la plaquetopenia para el riesgo de muerte en
pacientes con diagnóstico de COVID-19”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

Autores:

Bach. Cerna Bejarano, Gabriel Steffano

Bach. Zavaleta Chambergo, Jhonny Rodrigo

Asesor:

Dr. Pérez Luján, Lorenzo Emilio

ORCID: 0000-0001-9118-3938

Nuevo Chimbote – Perú
2023

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



REVISADO Y V° B° DE:

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Pérez Lujan', is positioned above a horizontal line.

Dr. Pérez Lujan Lorenzo Emilio
DNI: 32816855
ORCID: 0000-0001-9118-3938
ASESOR

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V° B° DE:

Mc. Beltrán Osorio Rafael Roberto
PRESIDENTE
DNI: 32811980
ORCID: 0000-0001-6464-0697

Mc. More Valladares Armando Deivi
SECRETARIO
DNI: 40665865
ORCID: 0000-0002-5708-1660

Mc. Pérez Lujan Lorenzo Emilio
INTEGRANTE
DNI: 32816855
ORCID: 0000-0001-9118-3938

ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el Aula Magna 2 de la Facultad de Medicina Humana siendo las 20:00 horas del día 23 de Octubre del 2023, dando cumplimiento a la Resolución N° 306-2023-UNS-FC, se reunió el Jurado Evaluador presidido por Mg. Rafael Beltrán Osorio, teniendo como miembros a Mg. DEIVI MORE VALLEDAROS (secretario) (a), y Mg. Lorenzo Pérez Luján (integrante), para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médica Cirujano realizado por el, (la), (los) tesista (as).....

Jhonny Rodrigo Zaralita Chambuyo y Gabriel Steffano Corra Bujaramo, quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:

"Valor Predictivo de la Plaquetopenia para el riesgo de muerte en pacientes con diagnóstico de COVID-19"

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como Aprobada asignándole un calificativo de 17 puntos, según artículo 111° del Reglamento General de Grados y Títulos vigente (Resolución N° 580-2022-CU-R-UNS)

Siendo las 21:00 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando los miembros del Jurado en señal de conformidad

Nombre:

Presidente
DNI: 32811980
ORCID: 0000-0001-6464-0677

Nombre: DEIVI MORE VALLEDAROS

Secretario
DNI: 40665865
ORCID: 0000-0002-5408-1660

Nombre: Lorenzo Pérez Luján

Integrante
DNI: 32816855
ORCID: 0000-0001-7448-3938

Distribución: Integrantes J.E (03), tesistas (02) y archivo (02).





Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Gabriel Steffano Cerna Bejarano
Título del ejercicio: INFORME DE TESIS
Título de la entrega: Valor predictivo de la plaquetopenia para el riesgo de muert...
Nombre del archivo: TESIS_FINAL_OFICIAL_23_10_23.docx
Tamaño del archivo: 3.57M
Total páginas: 54
Total de palabras: 10,028
Total de caracteres: 58,352
Fecha de entrega: 24-oct.-2023 07:12p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 2192795601



Valor predictivo de la plaquetopenia para el riesgo de muerte en pacientes con diagnóstico de COVID-19

INFORME DE ORIGINALIDAD

15% INDICE DE SIMILITUD	15% FUENTES DE INTERNET	7% PUBLICACIONES	3% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
2	repositorio.usanpedro.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	repositorio.uns.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	repositorio.unsa.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	repositorio.uncp.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	<1%
9	revistas.utm.edu.ec Fuente de Internet	

**VALOR PREDICTIVO DE LA PLAQUETOPENIA PARA EL
RIESGO DE MUERTE EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
COVID-19”**

DEDICATORIA

A Dios, por brindarnos salud y guía en nuestras vidas, a nuestros padres por su apoyo incondicional y soporte emocional para afrontar los retos que nos impone la vida.

A nuestros padres por ser nuestro mayor impulso y motor para culminar satisfactoriamente el presente trabajo y todos los años previos de estudios que corresponden a esta maravillosa carrera.

AGRADECIMIENTOS

Agradecido con Dios por brindarnos su fuerza durante todo este proyecto, por ser nuestro ejemplo de fortaleza en momento de frustración y por concedernos cada momento de vida que nos llena de enseñanzas para motivarnos y seguir creciendo como buenas personas

A nuestras familias, por ser nuestro motivo para dar un paso más en nuestro desarrollo personal, y a cada uno de nuestros seres queridos que nos apoyan para seguir adelante y no rendirnos.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	15
II. MARCO TEÓRICO	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
III.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	26
III.1.1. OBJETIVOS	26
III.1.2. HIPOTESIS.....	26
III.2. MATERIALES.....	27
III.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	27
III.2.2. UNIVERSO	27
III.2.3. POBLACIÓN	27
III.2.4. UNIDAD DE ANÁLISIS	27
III.2.5. MUESTRA	27
III.3. MÉTODOS	29
III.3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	29
III.3.2. VARIABLES.....	29
III.3.3. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	31
III.3.4. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN	31
III.3.5. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	32
III.3.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	32
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
IV.1. RESULTADOS:	33
IV.2. DISCUSIÓN:	39
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
V.1. CONCLUSIONES:	41
V.2. RECOMENDACIONES:	42
VI. REFERENCIAS	43
VII. ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características Epidemiológicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote 2020 – 2021.....	33
Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote 2020 – 2021.....	35
Tabla 3. Asociación entre Plaquetopenia y Mortalidad por COVID-19 de los pacientes hospitalizados por COVID- 19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote 2020 – 2021.....	36
Tabla 4. Asociación entre el Grado de Plaquetopenia y Mortalidad por COVID-19 de los pacientes hospitalizados por COVID- 19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote 2020 – 2021.....	37
Tabla 5. Valor Predictivo de la Plaquetopenia asociado a Mortalidad por COVID-19 de los pacientes hospitalizados por COVID- 19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote 2020 – 2021.....	38

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO I: Instrumento de recolección de datos	51
ANEXO II: Valor Predictivo	52
ANEXO III: Documentos presentados	53

RESUMEN

Introducción: Desde diciembre del 2019, se supo acerca del primer caso de neumonía originada por el virus SARS-CoV-2 en China, llegando muy rápidamente a consolidarse como pandemia, sorprendiendo a toda la comunidad médica por la desconocida clínica, tratamiento y secuelas que podía dejar esta nueva enfermedad llamada COVID-19.

La mortalidad a causa de esta nueva enfermedad iba en incremento, y buscando datos sobre las posibles causas se encontró información sobre eventos anormales de coagulación asociada a casos graves, dentro de estos se encuentra la plaquetopenia que podría aumentar la probabilidad de severidad y mortalidad de los pacientes con COVID-19.

Por lo mencionado, se planteó un estudio de investigación para determinar si la plaquetopenia posee el valor predictivo de muerte en pacientes con COVID-19.

Objetivos: Determinar si la plaquetopenia posee valor predictivo de muerte en pacientes con diagnóstico de COVID-19, del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola de COVID-19

Materiales y Métodos: Estudio Observacional, Retrospectivo, Transversal, Comparativo, teniendo como muestra de nuestro estudio a 389 pacientes con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados en el área COVID-19 del Hospital Eleazar Guzmán Barrón. Se obtuvo los datos por medio de nuestra ficha de recolección de datos, haciendo un filtro con criterios de inclusión y exclusión, posteriormente se ordena y procesa los datos con el programa de Microsoft Excel v.16 y SPSS v.16 para obtener datos epidemiológicos en frecuencias y porcentajes, asociaciones de plaquetopenia y mortalidad, grado de plaquetopenia y mortalidad y el VPP y VPN entre la plaquetopenia y la mortalidad.

Resultados: De los 389 pacientes ingresados por COVID-19, la prueba Chi cuadrado mostró una asociación estadística significativa entre la plaquetopenia y mortalidad ($p < 0,001$). Con respecto al VPP nos muestra que la probabilidad real de fallecer de un paciente con COVID-19 con plaquetopenia es del 83,9% y su VPN muestra que la probabilidad real de no fallecer de un paciente con COVID-19 sin plaquetopenia es del 52,6%.

Palabras Clave: COVID-19, Trombocitopenia, Mortalidad, Muerte.

ABSTRACT

Introduction: Since December 2019, we learned about the first case of pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus in China, which very quickly became a pandemic, surprising the entire medical community due to the unknown clinical symptoms, treatment and consequences that it caused. could leave this new disease called COVID-19.

Mortality due to this new disease was increasing, and searching for data on the possible causes, information was found on abnormal coagulation events associated with severe cases. Among these is plateletopenia, which could increase the probability of severity and mortality of the patients. patients with COVID-19.

Therefore, a research study was proposed to determine if plateletopenia has predictive value for death in patients with COVID-19.

Objectives: Determine if plateletopenia has predictive value for death in patients diagnosed with COVID-19, at the Eleazar Guzmán Barrón Regional Hospital during the first and second waves of COVID-19.

Materials and Methods: Observational, Retrospective, Cross-sectional, Comparative study, taking as our study sample 389 patients with a diagnosis of COVID-19 hospitalized in the COVID-19 area of the Eleazar Guzmán Barrón Hospital. The data was obtained through our data collection form, making a filter with inclusion and exclusion criteria, then the data was ordered and processed with the Microsoft Excel v.16 and SPSS v.16 program to obtain epidemiological data in frequencies and percentages, associations of plateletopenia and mortality, degree of plateletopenia and mortality and the PPV and NPV between plateletopenia and mortality.

Results: Of the 389 patients admitted for COVID-19, the Chi square test showed a significant statistical association between plateletopenia and mortality ($p < 0.001$). Regarding the PPV, it shows us that the real probability of dying of a patient with COVID-19 with plateletopenia is 83.9%, and its NPV, shows that the real probability of not dying of a patient with COVID-19 without plateletopenia is 52.6%.

Keywords: COVID-19, Thrombocytopenia, Mortality, Death.

I. INTRODUCCIÓN

Desde que el 31 de diciembre del 2019 se informó en Wuhan, China el primer caso de neumonía causada por el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha desarrollado una gran expansión por todo el planeta, siendo un suceso muy inusual en la época de la medicina moderna **(1)**.

La data de eventos anormales de la coagulación en el COVID-19 fueron reportados por primera vez en China se evidenció la posible relación en casos graves **(2,3)**. Dentro de estas alteraciones, está la Plaquetopenia, la cual podría incrementar la mortalidad y gravedad de los pacientes con COVID-19 **(4)** esta disminución de plaquetas podría ser causada por la coagulación intravascular diseminada (CID), inducida por la sepsis **(5)**, así como en otras infecciones virales se daría una mayor eliminación y/o destrucción de plaquetas **(6)**, o por interacción con los megacariocitos y reducir la síntesis de plaquetas **(7)**.

El SARS-Cov-2 no tiene efectos procoagulantes, pero la “tormenta de citoquinas” a partir de la infección, induce la expresión de factor tisular, que es un importante iniciador de la activación de la coagulación. Los receptores ECA2 son activados e inducen la activación de células endoteliales, que alteran sus propiedades antitrombóticas naturales, tornándose un ambiente procoagulante induciendo el reclutamiento de plaquetas y leucocitos que se asocian a mayor gravedad **(8-10)** y también se ha encontrado el papel estimulador directo proteína Spike del SARS-Cov-2 con las plaquetas **(11)**, todo ello causante de la plaquetopenia.

Un metaanálisis reveló que los pacientes con enfermedad grave tenían un recuento de plaquetas mucho más bajo que los no graves y que los pacientes fallecidos tenían un recuento mucho más bajo que los pacientes dados de alta **(12,13)**. La identificación y monitorización de biomarcadores puede ser de suma importancia en la predicción de la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Por lo tanto, el recuento plaquetario podría ser un parámetro de laboratorio simple, económico, rápido y usualmente disponible, que directamente podría identificar a los cuadros graves entre los pacientes con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados. **(14)**

Según datos de defunciones en Perú **(15)** y en Áncash **(16)**, se destaca que hubo un mayor número de casos durante la primera ola (15 marzo 2020 – 30 noviembre 2020) y segunda ola (01 diciembre 2020 – 23 de octubre 2021), y mayormente

comprendidos en el rango de edad entre 30 y 60 años, por lo que se escogió ese intervalo de tiempo y ese rango de edad en nuestro estudio respectivamente.

Por todo lo mencionado, se plantea la siguiente problemática ¿La plaquetopenia posee valor predictivo de muerte en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola de COVID-19?

II. MARCO TEÓRICO

Se realizó un estudio retrospectivo un céntrico de 92 pacientes en Wuhan en 2020, reclutados en base al ingreso a UCI por COVID-19. La mayoría de pacientes revelaron parámetros coagulatorios alterados en su admisión a UCI, incluyendo tiempo de protrombina (TP) prolongado [n=63 (68,5 %)], niveles elevados de dímero D [n=48 (52,2 %)] y plaquetopenia [n=48 (52,2 %)]. El análisis evidenció que la mediana del recuento plaquetario al ingreso fue de 67.5 (9-499) en pacientes fallecidos, en contraste de los sobrevivientes con una mediana de 194 (34-477). La Plaquetopenia se asoció como valor predictivo positivo de muerte, con área bajo la curva (AUC): 0,8796, (IC del 95%: 0.7904 a 0.9689; $p < 0.001$), por lo tanto, se estableció como uno de los dos parámetros hematológicos potenciales de mortalidad en infectados por COVID-19. (17)

Un estudio retrospectivo unicéntrico que abarcó 1476 infectados por COVID-19 admitidos en el Hospital Wuhan Jinyintan desde fines de diciembre del 2019 hasta el 25 de febrero de 2020, de los cuales 1238 (83,9%) fueron supervivientes y 238 (16,1%) fallecieron. En este estudio se encontró que 306 (20,7%) tenían plaquetopenia y para los pacientes clasificados en grupos según su recuento plaquetario de (0, 50], (50, 100], (100-150] y (150-), la mortalidad fue del 92.1 %, 61.2 %, 17.5 % y 4.7 %, respectivamente. La plaquetopenia probablemente hizo que sucediera más en los fallecidos que en los sobrevivientes (72.7 % versus 10.7 %, $P < 0.001$). Demostró la probabilidad de que la mortalidad intrahospitalaria se daba positivamente con el grado de la reducción del conteo de plaquetas. (18)

Se encontró un estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico de 663 pacientes infectados por SARS-COV-2 y admitidos en UCI entre las fechas del 12 de marzo hasta el 26 de mayo del 2020 en España y Andorra, de los cuales 203 pacientes fallecieron en UCI (31%). El modelo de regresión logística multivariable que

aplicaron al estudiar los factores de riesgo involucrados en la muerte de pacientes infectados por SARS-COV-2 en UCI, evidenció que, durante la estadía en cuidados intensivos, la trombocitopenia (OR 0,97; IC del 95%: 0,993 a 1,000; p = 0,045) fue, al igual que la procalcitonina, un marcador de laboratorio predictivo de mortalidad. **(19)**

Se realizó un estudio en 678 pacientes adultos infectados por COVID-19 y con mediciones de la fracción de plaquetas inmaduras dentro del Centro Médico Southwestern de la Universidad de Texas entre mayo de 2020 y enero de 2021, para determinar la correlación entre el nivel de plaquetas inmaduras con la severidad de COVID-19. Demostraron que los recuentos mínimos plaquetarios más bajos aumentaron las probabilidades de mortalidad (OR 0.99; IC del 95%: 0.989 a 0.997), de ingreso a UCI (OR 0.998; IC del 95%: 0.996 a 1.00) y de uso de ventilador mecánico (OR 0.997; IC del 95%: 0.994 a 1.00). En su estudio concluyeron, que la fracción de plaquetas inmaduras y el recuento plaquetario pueden servir como biomarcadores pronósticos fácilmente accesibles que predicen resultados severos entre los infectados por COVID-19, incluyendo la mortalidad. **(20)**

Se realizó un metaanálisis, con el cálculo de la diferencia de la media ponderada (DMP) e intervalo de confianza del 95 % del número de plaquetas en infectados por COVID-19, con o en ausencia de enfermedad severa, y la razón de probabilidad (OR) de plaquetopenia para la forma severa de COVID-19. Incluyeron nueve estudios con un global de 1779 pacientes con COVID-19, de ese grupo 399 pacientes hicieron un cuadro grave de COVID-19 (22,4 %). Los resultados combinados de esos 9 estudios evidenciaron que el conteo plaquetario fue evidentemente menor en los pacientes con infección más severa por COVID-19 (DMP $-31 \times 10^9/L$; IC del 95 %, -35 a $-29 \times 10^9/L$). Concluyeron que el conteo plaquetario bajo se relaciona con un mayor riesgo de infección severa y mortalidad en infectados por COVID-19, por ende, concluye en establecer su uso como indicador clínico de severidad de la infección durante la hospitalización. **(14)**

Se realizó el planteamiento de 4 recomendaciones sustentadas en la opinión de investigadores clínicos, basado en Development and Evaluation (GRADE) y el sistema Grading of Recommendations Assesment, donde tras la revisión de

diferentes fuentes bibliográficas abordaron 24 literaturas biomédicas para su correspondiente análisis cualitativo. Los resultados evidenciaron que el conteo plaquetario fue sustancialmente menor en cuadros más severos y menor en los pacientes fallecidos. Concluyeron que la trombocitopenia se relacionó con un riesgo 5 veces mayor de hacer un cuadro severo por COVID-19 (OR 5.1; IC del 95%: 1.8 a 14.6). **(21)**

Un estudio en 183 pacientes con COVID-19, historia clínica completa y con los datos laboratoriales requeridos en el Hospital Tongji de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong en Wuhan del 1 de enero hasta el 3 de febrero de 2020, con el objetivo de describir el perfil coagulatorio en la infección por COVID-19, los cuales 162 (88,5%) fueron sobrevivientes y 21 (11,5%) fallecieron. Los resultados evidenciaron que 7 de los no sobrevivientes (33,3%) tenían un recuento plaquetario de $50-100 \times 10^9/L$, mientras que 5 de los no sobrevivientes (23,8%) tenían un recuento plaquetario de $<50 \times 10^9/L$, a su vez revelaron que el 71.4% de los fallecidos y el 0.6% de los sobrevivientes cumplieron criterios de coagulación intravascular diseminada dentro del nosocomio. Concluyeron que las anomalías en la coagulación, tanto la plaquetopenia como el dímero D marcadamente elevado, son comunes en las muertes por SARS-CoV-2. **(22)**

Un estudio analítico, retrospectivo, de casos y controles en 281 infectados con COVID-19 admitidos en el Hospital de Apoyo II Santa Rosa de Piura en abril a setiembre del 2020, para determinar si la asociación entre plaquetopenia y tiempo de protrombina prolongado con ingreso a UCI en pacientes con COVID-19, mediante la prueba Chi cuadrado. Los resultados revelaron que la plaquetopenia se manifestó en 85 (75,9%) de los 112 pacientes con criterios de gravedad, y en 23 (13,6%) de los 169 pacientes sin criterios de gravedad. Establecieron una fuerte correlación estadística entre la plaquetopenia, junto con el tiempo de protrombina prolongado, y los criterios de gravedad para COVID-19. **(23)**

El virus SARS-CoV-2 se transmite primordialmente cuando la gente inhala aire infectado por gotitas y pequeñas partículas en el ambiente que contengan el virus. Las personas infectadas exhalan esas partículas al respirar, hablar, toser, estornudar o cantar **(24)**. La infectividad puede ocurrir de 1 a 3 días anterior al inicio de la sintomatología. La gente infectada puede propagar la enfermedad incluso si son presintomáticas o asintomáticas. Por lo general, la carga viral

máxima en las muestras de la vía respiratoria superior se da cerca al momento del origen de los síntomas y disminuye luego de la primera semana post inicio de sintomatología **(25)**. La evidencia actual sugiere una duración de la diseminación viral y el período de infecciosidad de hasta 10 días post inicio de sintomatología para los infectados por COVID-19 de leve a moderado, y de hasta 20 días para las infectados con COVID-19 grave, incluidas las personas inmunocomprometidas **(25, 26)**.

La composición de los coronavirus está dada por 4 proteínas estructurales, la proteína spike (S), de membrana (M), nucleocápside (N) y de envoltura (E). La proteína S es clave para la unión e inserción en la célula huésped, dicha proteína está conformada por 2 subunidades funcionales (S1 y S2), siendo clave la S1 en la unión al receptor de la célula huésped, mientras que la S2 cumple una importante función en la unión entre la membrana celular del coronavirus y la membrana celular del hospedero. **(27)**

La enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE-2) ha sido reconocida como un receptor funcional del virus SARS-CoV-2, y se expresa en grandes cantidades sobre el epitelio pulmonar. **(28)** Es mediante este receptor que la proteína S media la unión del virus para comenzar la penetración sobre la célula hospedera **(29)**. Tras la unión del SARS-CoV-2 con el Receptor ACE-2, se produce la activación de la proteína S vía acción de proteasas sobre el lugar de escisión S1/S2, dado en 2 pasos **(30)**. La primera escisión estabiliza la subunidad S2 en el lugar de unión, mientras que la escisión posterior activa la proteína spike generando cambios conformacionales que conllevan a la unión de la membrana celular del coronavirus y la membrana celular del hospedero **(31)**.

Posterior a la unión de membranas, el coronavirus penetra dentro de las células del epitelio alveolar pulmonar vía endocitosis donde se da la liberación de los contenidos virales. Luego, en el interior de la célula hospedera, el coronavirus inicia el proceso de replicación y la producción de una cadena negativa de ARN usando como plantilla el genoma de ARN de cadena positiva predecesora mediante la ARN polimerasa (transcripción). Posteriormente el ARN de cadena negativa es usado como plantilla para la producción de otras cadenas de ARN positivo que a su vez producirán nuevas proteínas dentro del citoplasma celular (traducción) **(32)**. La proteína N viral se une al nuevo genoma viral, mientras que

la proteína M promueve su asociación con la membrana del retículo endoplásmico celular. Los nuevos viriones son luego reclutados en la membrana reticular y transportadas hacia el lumen, donde son dirigidas a través de las vesículas de Golgi hacia la membrana plasmática y por último son liberadas hacia el espacio extracelular, vía exocitosis, para infectar a nuevas células epiteliales adyacentes **(34)**.

El SARS-CoV-2 que infecta las células del epitelio nasal de la vía respiratoria superior, experimenta una multiplicación y difusión local, con la subsecuente infección de las células ciliadas del epitelio de las vías aéreas conductoras **(33)**. Esta etapa es asintomática, suele durar entre 2 a 7 días (período de latencia) y la reacción inmunitaria dada en este período es controlada. Si bien existe una carga viral baja en esta fase, los pacientes son sumamente contagiosos y el coronavirus puede aislarse mediante un test de hisopado nasal. Tras esta etapa, la infección se puede manifestar con clínica febril, malestar general, cefalea, mialgia, artralgia, diarrea, náuseas y/o vómitos, tos seca, anosmia y ageusia debido al compromiso de las vías respiratorias superiores. Se evidencia una reacción inmunitaria mayor durante este período que involucran concentraciones elevadas de la quimiocina CXCL-10 y de los interferones IFN- β e IFN- λ , por parte de las células invadidas por el coronavirus, que en la mayoría de casos basta para poder controlar la expansión de la infección viral **(34)**. En este período la radiografía de tórax y la tomografía computarizada evidencia comúnmente opacidades en forma de vidrio deslustrado de distribución multifocal bilateral, periférica y asimétrica, que también pueden estar asociadas a derrame pleural **(35)**. El método de prueba estándar para confirmar el contagio por SARS-CoV-2 es mediante la prueba molecular RT-PCR, que identifica la presencia de fragmentos de ARN viral **(36)**. Las tomas de la vía respiratoria superior son obtenidas a través de un hisopado nasofaríngeo, mientras que los ejemplares de la vía respiratoria inferior pueden ser obtenidas mediante la expulsión del esputo y lavado broncoalveolar (indicado en pacientes con ventilación mecánica) **(37)**. En los análisis de sangre se puede evidenciar un recuento leucocitario normal o bajo, un recuento elevado de LDH, proteína C reactiva, creatina quinasa (CK-MB y CK-MM), aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa **(34)**. En algunos casos se evidencia un recuento elevado de dímero D y el índice neutrófilo-linfocito incrementado. En

casos graves pueden observarse alteración en la coagulación, como lo señala la elevación del tiempo de protrombina y del INR, a su vez puede surgir plaquetopenia durante el curso de enfermedad **(38)**.

Sin embargo, alrededor de un 20% de todos los infectados evolucionan a un compromiso del tracto respiratorio inferior y generan una clínica severa. El coronavirus infecta e ingresa en los neumocitos tipo 2 del huésped mediante el receptor ACE-2 e inicia el proceso de replicación para la producción de nuevos viriones. Las células alveolares tipo 2 infectadas proceden a liberar diversas citoquinas y moléculas inflamatorias, tal y como interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 e IL-12), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interferones (IFN- λ e IFN- β), CXCL-10, entre otras. Dicha "tormenta de citoquinas" con función quimioatrayente de neutrófilos, Linfocitos T Helper CD4+ y Linfocitos T Citotóxicos CD8+, para luego mantenerse secuestradas en el epitelio pulmonar. Si bien dichas células tienen la función de eliminar el coronavirus, a su vez son causantes de la subsecuente inflamación y daño pulmonar. Los neumocitos del huésped sufren muerte celular con la expulsión de nuevos viriones, que posteriormente invaden los neumocitos tipo 2 contiguos bajo el mismo mecanismo. A causa del daño permanente generado por las células inflamatorias retenidas en el epitelio pulmonar y la replicación del virus que conlleva a la destrucción de células epiteliales alveolares tanto tipo 1 como tipo 2, se presenta una lesión alveolar difusa que finaliza en un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). **(34, 39)**

A pesar que ya se estableció que el COVID-19 se manifiesta sobretodo como un cuadro infeccioso de la vía respiratoria, la reciente data señala que debe describirse como una infección sistémica que abarca el sistema cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético e inmunológico. La plaquetopenia es una alteración hematológica frecuente en cuadros críticos y generalmente indica una disfunción multiorgánica severa o una descompensación fisiológica en lugar de una causa hematológica primaria, al igual que el inicio de una coagulopatía intravascular, que usualmente progresa hacia una coagulación intravascular diseminada (CID) **(40)**.

El mecanismo fisiopatológico de la plaquetopenia en pacientes con infección por SARS-CoV-2 probablemente sea multifactorial. Se postula que el COVID-19

puede invadir de forma directa sobre las células de la médula ósea a través de ciertos receptores, lo que resulta en la inhibición de la hematopoyesis generando así una disminución de la formación de plaquetas primarias (41).

Se ha descrito además que, tras la infección por el nuevo coronavirus, los linfocitos T se sobreactivaron para sintetizar el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) e interleucina-6 (IL-6). GM-CSF promueve a los monocitos CD14+ CD16+, macrófagos mononucleares para producir una mayor cantidad de interleucina-6 (IL-6) y otros componentes inflamatorios, generando así una tormenta de citoquinas y causando daño inmunológico en los pulmones y otros órganos. Se especula que, luego de este proceso inflamatorio, las células madre hematopoyéticas en la médula ósea fueron destruidas en las personas con neumonía infectados por el nuevo coronavirus, por ende, disminuyó la producción primaria de plaquetas y, al mismo tiempo, se consumieron una gran cantidad de células sanguíneas, lo que condujo a la disminución del recuento de plaquetas en sangre periférica (42).

La evidencia ha demostrado que la circulación pulmonar puede ser un lugar de trombopoyesis dada por los precursores de las plaquetas, los megacariocitos maduros (43). La hipertensión persistente y la toxicidad por oxígeno agravan el daño pulmonar, lo que ocasiona alteraciones en la consolidación como la fibrosis, por lo tanto, una disminución o alteración morfológica de los lechos capilares pulmonares puede conllevar a un detenimiento de la liberación de trombos durante la fragmentación de los megacariocitos, resultando en una reducción indirecta de la producción de trombos hacia la circulación sistémica (44, 45).

En el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), se sugiere que la suma de la reacción inflamatoria infecciosa y ventilación mecánica conlleva la lesión del endotelio pulmonar, esto promueve la activación plaquetaria, la agregación y la formación de microtrombos en el endotelio pulmonar, resultando un bajo recuento plaquetario dado el consumo elevado del mismo. También se ha sugerido que la presencia constante de una coagulación intravascular diseminada (CID) de bajo grado puede generar bajos niveles de plaquetas durante el SARS (44). La mayoría de infectados por COVID-19 que tienen plaquetopenia poseen valores altos de dímero D y un tiempo de coagulación alterado, lo que prueba aún más la

hipótesis anterior de que existe una coagulación intravascular diseminada de bajo grado.

Se conoce que, en mujeres embarazadas sanas, el conteo de plaquetas disminuye progresivamente a medida que evoluciona la gestación, muchas veces influenciado por la etnia del paciente, como en el caso de mujeres hispanas que experimentan una caída más significativa que mujeres negras o blancas. La incidencia de trombocitopenia aproximadamente es del 10% de todos los embarazos (46). La reducción en los recuentos de plaquetas podría deberse al incremento de retención de líquidos, la tasa de eliminación de plaquetas promovida debido al aumento del volumen y el ancho de las plaquetas y productos de la ciclooxigenasa derivado de plaquetas, agregando que la concentración de tromboxano – A₂ aumenta significativamente durante el segundo y tercer trimestre, aumentando los trombos y en consecuencia el número de plaquetas caen (47). La causa más común es la plaquetopenia gestacional, una condición benigna que usualmente produce trombocitopenia leve al final del embarazo y no requiere cualquier intervención específica y dentro de las causas patológicas más frecuente de trombocitopenia se encuentra la preeclampsia siendo una forma grave el Síndrome de HELLP (48).

La plaquetopenia es una condición en la que el conteo de plaquetas es $< 150 \times 10^3/mm^3$. Existen grados, clasificando como leve ($100 - 149 \times 10^3/mm^3$), moderada ($59 - 99 \times 10^3/mm^3$) y severa ($< 50 \times 10^3/mm^3$). Los diversos mecanismos implicados son la disminución de la síntesis de plaquetas, aumento de la lisis por el sistema inmunitario o no inmunitario y el aumento del secuestro en el sistema reticuloendotelial (49), debido a estos factores en nuestro estudio se tuvo en cuenta de que no deberían tener como antecedente crónico un trastorno de la coagulación ya que podría haber sesgos.

La plaquetopenia es frecuentemente hallada en pacientes con tumores sólidos o hematológicamente malignos. Esto se puede relacionar con la enfermedad de fondo o por consecuencia del tratamiento, en casos aislados esta plaquetopenia suele ser un defecto aislado. La plaquetopenia a menudo irá acompañada de cantidades oscilantes de anemia y/o neutropenia. Esta plaquetopenia en la gran parte de casos no es significativa clínicamente, y solo es descubre en exámenes de

rutina y esta podría indicar el desarrollo de desórdenes graves que deben tratarse rápidamente. Las principales causas de trombocitopenia son la mayor destrucción de plaquetas y la disminución de la producción de plaquetas; las menos frecuentes son el secuestro esplénico y la trombocitopenia por dilución **(50, 51)**.

Existen complicaciones de citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas que pueden llegar a ser potencialmente graves, en la cual en este estudio tomaron de referencia a Lupus Eritematoso Sistémico y que la causa se debe a la destrucción periférica de células sanguíneas (como principal) y daños inmunológicos primario de la médula ósea y también se agrega que las infecciones dentro de los pacientes con Enfermedad Autoinmune que se observa también con citopenias **(52)**. En otro estudio mencionan que a menudo las enfermedades autoinmunes se asocian con manifestaciones hematológicas ya sea Lupus eritematoso sistémico, Artritis Reumatoides, Síndrome de Felty, Síndrome Antifosfolipídico **(53)**. Y que actualmente se está haciendo evidente que la activación plaquetaria puede actuar como un biomarcador de múltiples trombocitopenias inducidas por el sistema inmune, varias sustancias circulantes como anticuerpos, los patrones moleculares asociados al daño (DAMP), complejos inmunes, el Factor de Von Willebrand (VWF), los factores de complemento y las vesículas extracelulares puede desencadenar un tipo sostenido de activación plaquetaria, por otro lado las plaquetas ya activadas modulan la función del sistema inmune innato y adaptativo al liberar mediadores proinflamatorio e inmunes o por medio de interacciones celulares directas con células inmunes, como la T y B **(54)**.

La trombocitopenia inducida por fármacos (TIF) ha sido descrita durante el siglo XIX, y fue reconocida por primera vez en el inicio de la púrpura en pacientes que trataron con quininas, y con el tiempo se fueron sumando medicamentos adicionales como los antibióticos (Rifampicina, Trimetoprima/Sulfametoxazol, cefalosporinas y sulfamidas), anticonvulsivantes (Carbamazepina, Fenitoína, Valproato), antirreumáticos (Sales de Oro, hidroxiclороquina) AINES (Sulfasalazina), diuréticos (Hidroclorotiazida), Antivirales (Aciclovir), Corticoesteroide (Prednisona), entre otros. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos de la TIF son diversos, pero se pueden dividir en 2 categorías: 1) La disminución de la producción de plaquetas a través de la supresión medular y

2) eliminación de plaquetas periféricas, de manera general por varios mecanismos inmunes posibles (55, 56). Por motivos de estudio solo se consideró a los medicamentos que más frecuentemente causan trombocitopenia y a su vez se encuentran más disponibles en el centro de estudio.

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) continúa siendo una de las complicaciones más importantes, se estima que el TIH ocurre principalmente es causado por 0.1 - 5% de pacientes que reciben dosis terapéuticas de heparina. La fisiopatología es compleja, comienza mediante la inmunoglobulina G (IgG) contra el complejo de heparina PF4, que a su vez activa las plaquetas a través de FcγRIIa; se dispersa mediante plaquetas activadas células endoteliales, proteínas de coagulación y monocitos, todo este mecanismo tiene como fin liberar partículas procoagulantes. Se genera trombina y el consumo de plaquetas (57, 58).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

III.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

III.1.1. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la plaquetopenia posee valor predictivo de muerte en pacientes con diagnóstico de COVID-19, del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola de COVID-19

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Precisar las características epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón.
- Identificar las comorbilidades de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón.
- Calcular la asociación entre la plaquetopenia y mortalidad de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón.
- Calcular la asociación entre el grado de plaquetopenia y mortalidad de los pacientes con plaquetopenia con COVID-19 hospitalizados en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón.
- Calcular el valor predictivo positivo y negativo de la plaquetopenia para el riesgo de muerte por COVID-19

III.1.2. HIPOTESIS

- **Hipótesis Nula:** La Plaquetopenia no tiene valor predictivo de muerte en pacientes con diagnóstico de COVID-19.
- **Hipótesis Alternativa:** La plaquetopenia tiene valor predictivo de muerte en pacientes con diagnóstico de COVID-19.

III.2. MATERIALES

III.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Aplicada.

III.2.2. UNIVERSO

Pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Eleazar Guzmán Barrón.

III.2.3. POBLACIÓN

Paciente adultos hospitalizados en el Hospital Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola de la pandemia por COVID-19.

III.2.4. UNIDAD DE ANÁLISIS

Pacientes adultos confirmados con infección por SARS – CoV – 2 hospitalizados en el Hospital Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola de la pandemia por COVID-19.

III.2.5. MUESTRA

III.2.5.1. Tamaño Muestral

$$N = \frac{Z^2 p q}{e^2}$$

$Z_{\alpha} = 1.96$ al cuadrado (Para una seguridad del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 50% = 0.5)

$q = 1 - p$ (en este caso 1-0.5 = 0.5)

e = error de precisión (en su investigación use un 5%)

∴ El **tamaño muestral** mínimo sería de **384** personas

III.2.5.2. Técnicas de Muestreo

Muestreo Aleatorio Simple

III.2.5.3. Criterios de Inclusión

- Pacientes con edad comprendida entre 30 – 60 años
- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba de molecular (PCR) o serológica
- Pacientes con historias clínicas completas
- Pacientes con registro de hemograma y recuento plaquetario tomado.

III.2.5.4. Criterios de Exclusión

- Pacientes gestantes **(46, 47, 48)**
- Pacientes con desordenes de la coagulación como antecedente **(49)** o cáncer **(50, 51)**
- Pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas **(52, 53, 54)**
- Pacientes con antecedente de uso de antibióticos (Rifampicina, Cotrimoxazol, Cefalosporinas, Sulfamidas), Anticonvulsivantes (Fenitoína, Carbamazepina, Valproato), Diuréticos (Hidroclorotiazida), Antivirales (Aciclovir), Corticoesteroide (Prednisona) y anticoagulantes (Heparina) **(55-58)**

III.3. MÉTODOS

III.3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación se basa en un estudio Observacional, Retrospectivo, Transversal, Comparativo

III.3.2. VARIABLES

III.3.2.1. Variables de Estudio

- Variable Independiente: Muerte en pacientes con COVID-19
- Variables Dependiente: Plaquetopenia en pacientes con COVID-19

III.3.2.2. Operacionalización de las Variables

VARIABLES		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES
Dependiente	Plaquetopenia (49)	Afección en el organismo en el cual cuenta con pocas plaquetas	Recuento plaquetario < 150 000 plaquetas /mm ³	Cuantitativa Dicotómica	Nominal	HISTORIA CLÍNICA
Independiente	Muerte (59)	Cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias o de todas las funciones del encéfalo	Declaración de fallecimiento por médico tratante	Cualitativa Dicotómica	Nominal	

III.3.3. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Obtener el permiso de la autoridad máxima del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón posterior a la aprobación por parte del comité de ética y la autorización para la realización del proyecto.
- Coordinar con el Jefe de Estadística e Historias Clínicas para la obtención de la base de datos de los pacientes hospitalizados en el área COVID del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón.
- Filtrar a los pacientes de la base de datos obtenida de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
- Obtención de las historias clínicas físicas para nuevamente filtrar y seleccionar según los criterios de exclusión e inclusión.
- Aplicar la hoja de recolección de datos elaborada hasta obtener el tamaño de muestra pretendido.
- Ordenar y procesar los datos recolectados en el programa Microsoft Excel v.16.0 y en el programa estadístico SPSS.16 para su posterior análisis y elaboración de tablas.

III.3.4. TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

- **Técnica**

Análisis documental de historia clínica

- **Instrumento**

Se procesó una hoja de recolección de datos conformada por 9 partes:

- Primero, se considera la edad de los pacientes en los rangos de 30 - 40 años, 41 - 50 años y 51 - 60 años
- Segundo, se consideró el sexo del paciente
- Tercera se consideró el lugar de procedencia
- Cuarto, el grado de instrucción
- Quinto, condición de ocupación
- Sexto, las comorbilidades que presentan los pacientes
- Sétimo, la presencia de plaquetopenia dentro de sus exámenes de laboratorio
- Octavo, el grado de plaquetopenia si lo hubiese
- Noveno, si el paciente falleció o no

III.3.5. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

- Se empleará un paquete estadístico SPSS16.
- La estadística descriptiva de las variables se resume en frecuencias absolutas y porcentajes (%).
- Las variables categóricas se compararon a través de la prueba Chi cuadrado o exacta de Fisher entre los grupos de no fallecidos y fallecidos. Todas las pruebas fueron bilaterales y un valor de p menor a 0,05 indica significancia estadística.
- Se medirá el Valor Predictivo Positivo y el Valor Predictivo Negativo de plaquetopenia en la predicción de muerte en pacientes con COVID-19 y se analizará las características de la población estudiada (Edad, Sexo, Procedencia, Grado de Instrucción y Comorbilidades).
- Se consideró como variables confusoras a la edad, debido a que pacientes jóvenes, adultos y ancianos podrían hacer diferentes reacciones frente a una enfermedad, el sexo dado que según la literatura podría tener cierto factor protector hormonal por parte del sexo femenino, las comorbilidades dado que podrían influir directamente en la mortalidad dejando a nuestra variable sin efecto.
- Para el control de las variables confusoras se empleará la aleatorización dentro de la selección del paciente dentro de nuestra muestra.
- Las variables intervinientes de plaquetopenia serán controlados con los criterios de exclusión, es decir, toda plaquetopenia que no sea a causa del COVID-19 será excluida.
- Las variables intervinientes de muerte serán controladas a través de la aleatorización de la muestra.

III.3.6. ASPECTOS ÉTICOS

El siguiente estudio requerirá de:

- Obtener la aprobación de comité de ética
- Obtener el permiso para obtener la información de los archivo y registros clínico de los pacientes
- Respetar el nombre del paciente conservando garantizando el anonimato del mismo.
- Respetar la autoría de cada uno de las referencias que se van a utilizar.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. RESULTADOS:

Tabla 1. Características Epidemiológicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote 2020 - 2021

Variable	N	%
SEXO		
Masculino	248	63,8
Femenino	141	36,2
GRADO DE INSTRUCCIÓN		
Sin instrucción	6	1,5
Primaria incompleta	13	3,3
Primaria completa	21	5,4
Secundaria incompleta	46	11,8
Secundaria completa	232	59,6
Superior incompleta	12	3,1
Superior completa	59	15,2
PROCEDENCIA		
Chimbote	192	49,4
Nuevo Chimbote	110	28,3
Casma	17	4,4
Lima	11	2,8
La Libertad	8	2,1
Huarmey	7	1,8
Coishco	7	1,8
San Jacinto	4	1
Santa	3	0,8
Otros	30	7,7
OCUPACIÓN		
Estable	44	5,2
Eventual	151	54,4
Sin ocupación	194	40,4
EDAD		
30 – 40	77	19,8
41 – 50	115	29,6
51 – 60	197	50,6

Fuente: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón. Nuevo Chimbote

De los 389 pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola se destaca que:

1. En relación al género, 248 pacientes eran del sexo masculino (63,8%) mientras que 141 eran del sexo femenino (36,2%).
2. En relación al grupo etario, 197 tenían edades comprendidas entre 51-60 años (50,6%), 115 tenían edades comprendidas entre 41-50 años (29,6%) y 77 tenían edades comprendidas entre 30-40 años (19,8%).
3. En relación a la procedencia, 192 pacientes procedían del distrito de Chimbote (49,4%) mientras que 110 pacientes procedían del distrito de Nuevo Chimbote (28,3%), constituyendo la mayoría de casos.
4. En relación al grado de instrucción, 232 pacientes poseían estudios de secundaria completa (59,6%), constituyendo la mayoría de casos.
5. En relación a la ocupación, 194 pacientes no tenían ocupación actual (40,4%), 151 pacientes tenían ocupación eventual (54,4), asimismo 44 pacientes poseían ocupación estable (5,2%)

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote

COMORBILIDADES	N	%
Diabetes Mellitus	52	13,3
Hipertensión arterial	45	11,5
Obesidad	32	8,2
Enfermedad pulmonar crónica	6	1,5
Enfermedad renal crónica	10	2,5
Asma	11	2,8
Otros	15	3,8
Ninguna	248	63,7

Fuente: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón

De los 389 pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola se destaca que la Diabetes Mellitus fue la comorbilidad presente más frecuente con un porcentaje de 13,3%, seguido de cerca por la Hipertensión Arterial (11,5%) y la Obesidad (8,2%). Mientras que 248 pacientes (63,7%) no presentaban antecedente patológico alguno.

Tabla 3. Asociación entre Plaquetopenia y Mortalidad por COVID-19

Plaquetopenia	Muerte				Total		Significancia
	Sí		No				
	N	%	N	%	N	%	
Sí	47	82,5	10	17,5	57	100,0	$\chi^2 = 23,724$ p < 0,001
No	158	47,6	174	52,4	332	100,0	
Total	205	52,7	184	47,3	389	100,0	

Fuente: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón

De los 389 pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola se destaca que la plaquetopenia se presentó en el 82.5% de los pacientes fallecidos y en el 17.5% de los pacientes no fallecidos, a su vez se observó que de los pacientes que no presentaron plaquetopenia, el 47.6% fallecieron y el 52.4% no fallecieron. La prueba Chi cuadrado reveló asociación estadística significativa entre la plaquetopenia y la mortalidad (P <0,001).

Tabla 4. Asociación entre el Grado de Plaquetopenia y Mortalidad por COVID-19

Grado de plaquetopenia	Muerte				Total		Significancia
	Sí		No				
	N	%	N	%	N	%	
Leve	40	88,9	5	11,1	45	100,0	$\chi^2 = 7,266$
Moderada	4	50,0	4	50,0	8	100,0	$P_{\text{valor}} = 0,026$
Severa	3	75,0	1	25,0	4	100,0	

Fuente: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón

De los 389 pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante la primera y segunda ola, 57 presentaron plaquetopenia y se destaca que de los pacientes con valores de plaquetopenia leve, el 88,9% fallecieron, asimismo de los pacientes con valores de plaquetopenia severa, el 75% fallecieron, mientras que de los pacientes con valores de plaquetopenia moderada la mortalidad se redujo hacia un 50%. La prueba Chi cuadrado reveló asociación estadística significativa entre las variables en estudio ($P < 0,05$).

Tabla 5. Valor Predictivo de la Plaquetopenia asociado a Mortalidad por COVID-19

Plaquetopenia	Muerte		Total	
	Sí	No	N	%
Sí	47	9	56	100,0
No	158	175	333	100,0
Total	205	184	389	100,0

Fuente: Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón

Valor predictivo positivo (VPP) = 83,9%

El presente estudio nos revela que la probabilidad real de fallecer en un paciente con COVID-19 con plaquetopenia es del 83,9%

Valor predictivo negativo (VPN) = 52,6%

El presente estudio nos revela que la probabilidad real de no fallecer en un paciente con COVID-19 sin plaquetopenia es del 52,6%

IV.2. DISCUSIÓN:

El presente estudio buscar determinar si la plaquetopenia posee valor predictivo de muerte en pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, Nuevo Chimbote

En la tabla 1 se detalla las características de la población estudiada, donde se muestra un predominio del sexo masculino (63.8%) por sobre el femenino (36.2%). Además, se evidencia una prevalencia del rango de edad comprendida entre 51 y 60 años (50.6%) por sobre el comprendido entre 41 y 50 años (29.6%) y entre 30 y 40 años (19.8%). Reporte semejante muestra J. Anacleto **(23)** donde evidencia 62.28% de los pacientes fueron del sexo masculino, mientras que la mayoría de pacientes tenían edades comprendidas entre 55 y 75 años con un porcentaje del 45.91%. Esto podría explicarse por la respuesta inmunitaria lenta propia de los ancianos frente a la infección, y por la presencia de factores protectores hormonales propias del sexo femenino.

En la tabla 2 se detalla las comorbilidades de la población estudiada, donde se muestra que un 13.3% tenía antecedente de Diabetes Mellitus, 11.5% tenía Hipertensión Arterial y 8.2% presentaba obesidad como antecedentes patológicos más frecuentes. Similar hallazgo muestra J. Anacleto **(23)** donde reporta como comorbilidades previas más comunes a la Diabetes Mellitus con un 77.22%, Hipertensión Arterial con un 63.70% y Enfermedad Respiratoria Crónica con un 58.72%. Otro reporte similar evidencia Y. Chen **(17)** donde informa como antecedentes patológicos más frecuentes a la Hipertensión Arterial con un 42.4%, Diabetes Mellitus con un 20.7% y Enfermedad Cardiovascular con un 12%. Los porcentajes altos de ambos estudios se explican por su muestra de estudio basada en pacientes ingresados a UCI.

La tabla 3 evidencia que de los pacientes con diagnóstico de COVID-19, la plaquetopenia se presentó en el 82.5% de los pacientes fallecidos y en el 17.5% de los pacientes no fallecidos. Asimismo, el análisis inferencial evidencia que el valor χ^2 entre ambas variables fue de 23,724 y revela una asociación estadística significativa entre la plaquetopenia y la mortalidad ($p < 0,001$). Reporte similar muestra J. Anacleto **(23)** donde demuestra que la plaquetopenia se manifestó en el 75.9% de pacientes con riesgo de mortalidad y en el 13.6% de los pacientes sin riesgo de mortalidad, a su vez revela una asociación estadística significativa entre ambas variables con un valor χ^2 de 110,43 y $p < 0,001$. Por su parte X. Yang **(18)** estableció la mayor probabilidad de manifestarse

plaquetopenia en los pacientes fallecidos (72.7%) que en los no fallecidos (10.7%), además señala una correlación estadística significativa ($p < 0,001$) entre ambas variables, aunque recalca centrar su estudio en la plaquetopenia sin mencionar lesiones presentes en otros órganos. Del mismo modo los estudios realizados por G. Lippi (6) y por Y. Chen (17), determinaron correlación estadística significativa ($p < 0,001$) entre plaquetopenia y mortalidad por COVID-19.

La tabla 4 evidencia que 57 pacientes con diagnóstico de COVID-19 manifestaban plaquetopenia y para los pacientes clasificados en plaquetopenia leve, moderada y severa la mortalidad fue del 88.9%, 50% y 75% respectivamente. Reporte similar muestra X. Yang (18) donde encuentra en su estudio que la mortalidad para los pacientes clasificados en plaquetopenia leve, moderada y severa fue del 17.5%, 61.2%, 92.1% respectivamente. La diferencia de resultados entre los grados de plaquetopenia leve de ambos estudios podría radicar en el tamaño de muestra (389 versus 1476).

La tabla 5 evidencia que el Valor Predictivo Positivo fue de 83.9% mientras que el Valor Predictivo Negativo fue de 52.6%, destacando la considerable probabilidad de fallecer cuando se manifiesta la plaquetopenia en el paciente con diagnóstico de COVID-19. Reporte similar muestra Y. Chen (17) donde establece que la plaquetopenia fue un marcador hematológico con valor predictivo de muerte, con un área bajo la curva de 0,8796, aunque concluye destacando el mayor valor predictivo de la linfopenia con un área bajo la curva de 0,8994.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

V.1. CONCLUSIONES:

Al finalizar el estudio de investigación y basándose en los resultados obtenidos se concluye:

- Con respecto a las características y comorbilidades de la población estudiada, prevaleció el sexo masculino con un 63.8%, el grupo etario más frecuente fue de 51-60 años con un 50.6%, mientras que la comorbilidad más común fue la Diabetes Mellitus con un 13.3%, seguido de la Hipertensión Arterial (11.5%) y la Obesidad (8.2%)
- La plaquetopenia se presentó en el 82.5% de los pacientes fallecidos y en el 17.5% de los pacientes no fallecidos, evidenciando una potencial utilidad pronóstica de mortalidad en pacientes con diagnóstico de COVID-19.
- Se halló asociación estadística significativa entre la plaquetopenia y el riesgo de muerte en pacientes con diagnóstico de COVID-19, por lo que se rechaza la hipótesis nula.
- El grado leve de plaquetopenia fue el más asociado con el riesgo de muerte por COVID-19 con un 88.9%, seguido del grado severo de plaquetopenia con un 75%, hecho que podría cambiar de ampliar el tamaño muestral.
- El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la plaquetopenia para riesgo de muerte fue del 83.9% y 52.6% respectivamente.

V.2. RECOMENDACIONES:

- Promover la investigación y el estudio de otros factores asociados a mortalidad por COVID-19, sea en esta u otras regiones del país, para establecer medidas de prevención adecuadas y poder reducir, cuanto mínimo, el riesgo de hacer un cuadro de infección severo por COVID-19.
- Promover la ampliación de la investigación presente con la obtención de data en diferentes intervalos de tiempo y evolución de la infección, para poder evidenciar una información más certera respecto a la plaquetopenia como predictor de muerte en pacientes con COVID-19.
- Sugerir al personal médico responsable de los pacientes con COVID-19 la solicitud del recuento plaquetario al momento del ingreso al centro de salud, para poder priorizar a los pacientes que posean valores de plaquetopenia y tomar las medidas preventivas del caso.
- Impulsar el minucioso y correcto llenado de las historias clínicas para que puedan servir de mayor soporte en futuras investigaciones, dado que una de las principales limitaciones para realizar este estudio fue hallar el incompleto e ilegible llenado de los mismos.
- Planificar y promover estudios adicionales para esclarecer con mayor exactitud los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la disminución del conteo plaquetario en los pacientes con mayor riesgo de mortalidad por COVID-19.

VI. REFERENCIAS

1. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Apr 7];190(2):e61–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16850>
2. 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. <https://doi.org/10.1080/0953710420201754383> [Internet]. 2020 May 18 [cited 2022 Apr 7];31(4):490–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09537104.2020.1754383>
3. 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* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Apr 7];180(7):934–43. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
4. 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* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2022 Apr 7];395(10229):1054–62. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620305663/fulltext>
5. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Apr 7];49:129–33. Available from: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971216311006/fulltext>
6. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jul 1;506:145–8.
7. Jiang SQ, Huang QF, Xie WM, Lv C, Quan XQ. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Apr 7];190(1):e29–33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16817>

8. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leuk* 2020 348 [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2022 Apr 7];34(8):2163–72. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0910-1>
9. Zhang S, Liu Y, Wang X, Yang L, Li H, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2022 Apr 7];13(1):1–22. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00954-7>
10. Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, et al. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. <https://doi.org/101080/1744666X20211919086> [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 7];17(6):601–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2021.1919086>
11. Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1159–84.
12. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Apr 7];46(6):1089–98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06062-x>
13. Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: Defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J* [Internet]. 2018 Jul 17 [cited 2022 Apr 7];16(1):1–6. Available from: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-018-0170-8>
14. Assinger A. Platelets and Infection – An Emerging Role of Platelets in Viral Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 7];5(DEC). Available from: [/pmc/articles/PMC4270245/](https://pmc/articles/PMC4270245/)
15. El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Situación actual COVID19 Perú 2021-2022 | 8 de abril [Internet]; 8 de abril de 2023 [consultado el 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus080423.pdf>

16. Dirección General de Ancash. Sala de situación de coronavirus COVID-19. región ancash [Internet]; 12 de abril de 2023 [consultado el 12 de abril de 2023]. Disponible en: <https://diresancash.gob.pe/covid19/>
17. Chen Y, Liu Z, Li X, Zhao J, Wu D, Xiao M, et al. Risk factors for mortality due to COVID-19 in intensive care units: a single-center study. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021 Feb [cited 2022 Apr 7];9(4):276–276. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/61985/html>
18. 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* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Apr 7];18(6):1469–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14848>
19. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Apr 7];67(8):425. Available from: [/pmc/articles/PMC7357496/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357496/)
20. Welder D, Jeon-Slaughter H, Ashraf B, Choi SH, Chen W, Ibrahim I, et al. Immature platelets as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Apr 7];194(3):530–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.17656>
21. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Apr 7];45(1):42. Available from: [/pmc/articles/PMC7298463/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357496/)
22. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Apr 7];18(4):844–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14768>
23. Trombocitopenia y tiempo de protrombina prolongado como factores asociados a severidad para el ingreso a UCI en pacientes COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/60585>
24. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* (80-) [Internet]. 2021 Aug

- 27 [cited 2022 Apr 7];373(6558). Available from: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abd9149>
25. Department of Health | Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-song-novel-coronavirus.htm>
26. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Apr 7];200(7):E45–67. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
27. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [Internet]. 2022 Feb 5 [cited 2022 Apr 7]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
28. Li W, Moore MJ, Vasllieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nat* 2003 4266965 [Internet]. 2003 Nov 27 [cited 2022 Apr 7];426(6965):450–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature02145>
29. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Apr 23;525(1):135–40.
30. X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020 111 [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2022 Apr 7];11(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15562-9>
31. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses* 2012, Vol 4, Pages 1011-1033 [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2022 Apr 7];4(6):1011–33. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/4/6/1011/htmOu>
32. Yang N, Shen HM. Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1724–31.
33. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection of Human Ciliated Airway Epithelia: Role of Ciliated Cells in Viral Spread in the Conducting Airways of the

- Lungs. *J Virol* [Internet]. 2005 Dec 15 [cited 2022 Apr 7];79(24):15511–24. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.79.24.15511-15524.2005>
34. Tang NLS, Chan PKS, Wong CK, To KF, Wu AKL, Sung YM, et al. Early Enhanced Expression of Interferon-Inducible Protein-10 (CXCL-10) and Other Chemokines Predicts Adverse Outcome in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Chem* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2022 Apr 7];51(12):2333–40. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/51/12/2333/5629736>
35. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. <https://doi.org/10.2214/AJR.2023034> [Internet]. 2020 Mar 14 [cited 2022 Apr 7];215(1):87–93. Available from: www.ajronline.org
36. Technical guidance [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
37. Interim Guidelines for Clinical Specimens for COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
38. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Apr 7];7(6):e438–40. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352302620301459/fulltext>
39. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Apr 7];8(4):420–2. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S221326002030076X/fulltext>
40. Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology* [Internet]. 2017 Dec 8 [cited 2022 Apr 7];2017(1):660–6. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2017/1/660/21175/Assessing-thrombocytopenia-in-the-intensive-care>
41. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, Cardellichio CB, Shapiro LH, Look AT, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nat*

- 1992 3576377 [Internet]. 1992 [cited 2022 Apr 7];357(6377):420–2. Available from: <https://www.nature.com/articles/357420a0>
42. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2022 Apr 7];2020.02.12.945576. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1>
43. 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. *Nat* 2017 5447648 [Internet]. 2017 Mar 22 [cited 2022 Apr 7];544(7648):105–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature21706>
44. Yang M, Ng MHL, Chi KL. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). <https://doi.org/101080/10245330400026170> [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Apr 7];10(2):101–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10245330400026170>
45. Jolicoeur P, Lamontagne L. Impairment of Bone Marrow Pre-B and B Cells in MHV3 Chronically-Infected Mice. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Apr 7];380:193–5. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-1899-0_33
46. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. <https://doi.org/101080/0953710420191640870> [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2022 Apr 7];31(3):300–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09537104.2019.1640870>
47. Habas E Sr, Rayani A, Alfitori G, Eldin Ahmed G, Elzouki A-NY. Gestational thrombocytopenia: A review on recent updates. *Cureus* [Internet]. 2022 [citado el 11 de abril de 2023];14(3):e23204. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/84295-gestational-thrombocytopenia-a-review-on-recent-updates#!/>
48. Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. <https://doi.org/10.5045/br.2022.2022068> [Internet] *Blood Res* [Internet]. 2022 April [cited 2023 Apr 11]; 30 2022;57(S1):79–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5045/br.2022.2022068>

49. Santoshi RK, Patel R, Patel NS, Bansro V, Chhabra G. A comprehensive review of thrombocytopenia with a spotlight on intensive care patients. *Cureus* [Internet]. 2022 [citado el 11 de abril de 2023];14(8):e27718. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/105137-a-comprehensive-review-of-thrombocytopenia-with-a-spotlight-on-intensive-care-patients#!/>
50. Castaman G, Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Apr 7];164:S89–93. Available from: <http://www.thrombosisresearch.com/article/S0049384818300628/fulltext>
51. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res* [Internet]. 2014 [citado el 11 de abril de 2023];133 Suppl 2:S63-9. Disponible en: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(14\)50011-4/pdf](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(14)50011-4/pdf)
52. Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2014000300002
53. Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematol* [Internet]. 20 de noviembre de 2020 [consultado el 12 de abril de 2023]:1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000511759>
54. Sun S, Urbanus RT, ten Cate H, de Groot PG, de Laat B, Heemskerk JW, Roest M. Platelet Activation Mechanisms and Consequences of Immune Thrombocytopenia. *Cells* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [consultado el 12 de abril de 2023];10(12):3386. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10123386>
55. Kenney B, Stack G. Drug-Induced Thrombocytopenia. *Arch Pathol Amp Lab Med* [Internet]. 1 de febrero de 2009 [consultado el 12 de abril de 2023];133(2):309-14. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/133.2.309>
56. Seco-Melantuche R, Delgado-Sánchez O, Álvarez-Arroyo L. Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Apr 12];37(1):27–34. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432013000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
57. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med* [Internet]. 20 de marzo de 2020 [consultado el 12 de abril de 2023];25(2):160-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1358863x19898253>

58. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. Clin Toxicol [Internet]. 20 de mayo de 2014 [consultado el 12 de abril de 2023];52(6):579-83. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.917181>
59. Echeverría B C, Goic G A, Lavados M M, Quintana V C, Rojas O A, Serani M A, Vacarezza Y R. Diagnóstico de muerte. Rev Medica Chile [Internet]. Enero de 2004 [consultado el 13 de abril de 2023];132(1). Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872004000100015>

VII. ANEXOS

ANEXOS I

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

# HC	
LUGAR DE PROCEDENCIA	
GRADO DE INSTRUCCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Sin instrucción () • Inicial () • Primaria Incompleta () • Primaria Completa () • Secundaria Incompleta () • Secundaria Completa () • Superior Incompleta () • Superior Completa ()
OCUPACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajador/a estable () • Eventual () • Sin Ocupación () • Jubilado () • Estudiante ()
EDAD	<ul style="list-style-type: none"> • 30 – 40 años () • 41 – 50 años () • 51 – 60 años ()
SEXO	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino () • Femenino ()
COMORBILIDADES	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus () • Hipertensión Arterial () • Enfermedad Pulmonar Crónica () • Enfermedad Renal Crónica () • Asma () • Obesidad () • Otro ()
PLAQUETOPENIA	<ul style="list-style-type: none"> • SI () • NO ()
GRADO DE PLAQUETOPENIA	<ul style="list-style-type: none"> • Leve () • Moderada () • Severa ()
MUERTE	<ul style="list-style-type: none"> • SI () • NO ()

ANEXOS II

VALOR PREDICTIVO

	Fallecido	No Fallecido
Plaquetopenia	Verdadero positivo (VP)	Falsos positivos (FP)
No Plaquetopenia	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)

$$VPP = \frac{VERDADEROS POSITIVOS}{VERDADEROS POSITIVOS + FALSOS POSITIVOS}$$

$$VPN = \frac{VERDADEROS NEGATIVOS}{VERDADEROS NEGATIVOS + FALSOS NEGATIVOS}$$

ANEXOS III
DOCUMENTOS PRESENTADOS

"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

SOLICITO : *PERMISO PARA REVISION DE
HISTORIAS CLINICAS*

Señor
M.C. **César Augusto Acevedo Orellana**
Director del Hospital Regional "Eleazar Guzmán Barrón" de Chimbote.
S.D


GABRIEL STEFFANO CERNA BEJARANO, identificado con D.N.I. N° 76905774, estudiante de la Universidad del Santa de la Facultad de Medicina Humana, domiciliado en el Jr. Amazonas N° 428 - Miraflores Alto, ante Usted con el debido respeto me presento y expongo:

Que, teniendo que efectuar mis Tesis Titulada "**VALOR PREDICTIVO DE LA PLAQUETOPENIA PARA EL RIESGO DE MUERTE EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID 19**", es necesario efectuar revisión de Historias Clínicas de pacientes con esa patología, por lo que recorro a su digno Despacho con la finalidad de otorgar el permiso para efectuar dicha revisión de historias.

POR LO EXPUESTO:

Mucho agradeceré, señor Director, atender mi solicitud, por ser de justicia.

Nuevo Chimbote, 17 de Abril de 2023.



GABRIEL STEFFANO CERNA BEJARANO
DNI N° 76905774





FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
"Año de la Unidad, La Paz y El Desarrollo"

Nuevo Chimbote, 18 de abril de 2023

CARGO

OFICIO N° 230- 2023 - UNS-FC-EPMH/D

Señor:

Dr. Cesar Augusto Acevedo Orellano
DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL ELEAZAR GUZMÁN BARRON
NUEVO CHIMBOTE

ASUNTO: SOLICITÓ AUTORIZACIÓN PARA ACCESO A HISTORIAS CLINICAS
PARA FINES DE INVESTIGACION.

Es grato dirigirme a Usted, para expresarle mi cordial saludo, y al mismo tiempo solicito el permiso para el acceso a historias clinicas para los tesis de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa, quiénes van a desarrollar la tesis denominada: "VALOR PREDICTIVO DE LA PLAQUETOPENIA PARA EL RIESGO DE MUERTE EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID 19"; cuyos autores son:

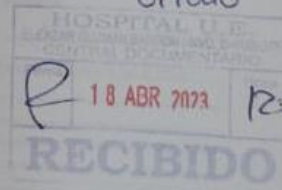
- > GABRIEL STEFFANO CERNA BEJARANO con Cód. N° 0201624030 y DNI N° 76905774
- > JHONNY RODRIGO ZAVALA CHAMBERGO con Cód. N° 0201324045 y DNI N° 772887004

Motivo por el cual, pido a Usted les brinde las facilidades necesarias para el desarrollo y ejecución del trabajo de investigación para la obtención de su grado de título profesional, quien cuenta con la asesoría del Dr. Lorenzo Emilio Pérez Lujan

Con la seguridad de su apoyo y comprensión, le reitero mi consideración y estima personal.

Atentamente

MC. Mg. Jorge Luis Solar Rossel
Director de la EPMH



Escuela Profesional de Medicina Humana: Av. Universitaria S/N° Urb. Buenos Aires
Teléfonos: 043-310445 anexo 1127
Nuevo Chimbote-Ancash-Perú