



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**MORTALIDAD ASOCIADA A TROMBOCITOPENIA
EN LOS PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV-2
EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL ESPAÑOL
ENTRE EL AÑO 2020 A 2021**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el grado de Especialista en
Medicina Interna

PRESENTA

Dr. Rubén Alejandro Villar Ortiz

ASESORES

Dr. Hiram José Serrano Ortiz

Dr. José Juan Donis Hernández

Dr. José Luis Álvarez Vera

Dr. Enrique Shiraishi Sameshima

Dr. Luis Miguel Gallardo Tamayo



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A Dios: por ser el principio y fin que guía mi vida; quién me brindó la oportunidad de tener una familia con la cual he compartido todos estos años maravillosos.

Gracias a mi familia: por ser las personas de las cuales he aprendido todo lo que sé y soy. A mi padre Rubén Villar: por enseñarme que la responsabilidad, el trabajo duro y constante, así como la dedicación, llevan al hombre a alcanzar sus metas. A mi madre: Gladys del Carmen Ortiz, por ser la inspiración de conseguir que los sueños se hagan realidad. A mis hermanos: Luis Alberto Villar y Gladys Villar, por demostrarme que no existen obstáculos que te detengan cuando se tienen claros los objetivos.

Gracias a mi novia: Aideé Rivera, por su amor, tiempo y compañía que compartimos, así como por su participación activa en este proyecto que ideamos juntos.

Gracias a mis maestros: por sus enseñanzas que llevaré conmigo en cada paso que dé, tanto dentro como fuera del ámbito hospitalario. Dr. Hiram José Serrano Ortiz, Dr. José Donis Hernández, Dr. José Luis Álvarez Vera, Dr. Luis Miguel Gallardo Tamayo, Dr. Enrique Shiraishi Sameshima.

Finalmente, gracias al Hospital Español de México: por ser la fuente de abundante conocimiento donde pude completar mi formación académica y, de donde soy egresado orgullosamente; espero poder algún día recompensar todo lo que me brindó.

Contenido

I. Introducción	4
II. Marco teórico	5
III. Pregunta de Investigación	14
IV. Justificación	14
V. Objetivo	15
VI. Hipótesis	15
VII. Metodología	16
VIII. Resultados	20
IX. Discusión	27
X. Conclusión	28
Consideraciones éticas	29
XI. Referencias	30
XII. Cronograma de actividades	33
XI. Anexos	34

I.

Introducción

A nivel mundial el final del año 2019 quedara marcado por el resto de la historia, a consecuencia de la inesperada aparición de un virus cuyos alcances de letalidad hasta el momento eran subestimados. La capacidad de distribución y contagio pronto lo posicionaría en la llamada pandemia del siglo XXI.

La incertidumbre que se vivía en el ámbito social, económico y médico, no ha tenido precedentes, las interrogantes que se generaron en las instituciones de salud en torno al tratamiento se apilaban por montones y nadie era capaz de encontrar alguna medida que frenara la devastadora cifra de defunciones, afortunadamente la elaboración de la vacuna a finales del año 2020 vino a dar esperanza al pronóstico de los pacientes.

El conocimiento de la fisiopatogenia, la biología celular y molecular del virus permitió identificar con mayor rapidez las manifestaciones clínicas y bioquímicas de aquellos pacientes que cumplieran criterios de severidad, lo cual era indispensable para instaurar tratamientos médicos más agresivos y de forma oportuna.

Uno de los sistemas más asediados por el SARS CoV-2 es el hematopoyético, puesto que genera invasión directa y afección del microambiente alterando la hematopoyesis, a consecuencia de esto la mayoría de los pacientes manifiestan un patrón de presentación caracterizado por la elevación de reactantes de fase aguda, generación de micro trombosis en los lechos capilares y trombocitopenia, esta última más que ser una particularidad del COVID-19 lo es de los pacientes críticamente enfermos independientemente del contexto clínico.

Por lo tanto, seria transcendental encontrar si existe algún tipo de asociación entre la aparición de trombocitopenia y la mortalidad de los pacientes infectados así como la cantidad de pacientes que desarrollan trombocitopenia, el tiempo de instauración y recuperación. Lo que permitirá al médico, identificar el contexto clínico de los enfermos.

II.

Marco teórico

El final del año 2019, fue y será un periodo que quedará marcado para la humanidad por el resto de la historia, por el inicio de una de las pandemias más devastadoras que se había presentado, teniendo impacto en todos los ámbitos de la sociedad.

El SARS COV-2 es un virus de género ya conocido pero de una especie de reciente aparición, de la cual prácticamente se desconocía toda información respecto a su forma de contagio, virulencia, letalidad, tal ignorancia trajo consigo, la incertidumbre si la raza humana podría sobreponerse.

Con el paso del tiempo y a través de medidas de prevención, se consiguió disminuir el número de contagios, y ganar tiempo hasta que los investigadores desarrollaran una vacuna. Durante ese tiempo se comenzó a conocer más de los aspectos fisiopatogénicos del virus, con lo que obtuvieron respuestas tanto para predecir la gravedad de los pacientes como para instaurar medidas terapéuticas.

Para entender por qué el virus SARS CoV-2 alcanzó tan elevados índices de mortalidad es necesario esclarecer algunos conceptos importantes.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se expandía rápidamente y se comportaba de forma más agresiva en adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad global del 2,3% [1]

Los estudios etiológicos iniciales dirigidos a los agentes comunes de la infección respiratoria aguda, incluyendo los agentes de la influenza aviar, del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), arrojaron resultados negativos.

El uso de métodos de secuenciación profunda, que no requieren información previa sobre el agente que se busca, así como el aislamiento en cultivo de células, seguido de microscopía electrónica, demostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus, y fue inicialmente llamado 2019-nCoV, genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS [1,3,4].

El brote se extendió rápidamente en número de casos y en diferentes regiones de China durante los meses de enero y febrero de 2020. La enfermedad, ahora conocida como COVID-19 continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes [1,3]. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos [5].

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae SARS CoV-2. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus [7,8]. Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, y por lo tanto son principalmente de interés veterinario [9]. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados [7]. Desde el punto de vista eco epidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad y coronavirus zoonóticos. Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes, suelen causar enfermedad respiratoria leve. Se estima que producen entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común [7,10]. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave. El origen de los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parece ser zoonótico. En particular, los betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con dos coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido su fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario. Aún no es claro cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS CoV-2, o si pasó directamente del murciélago al humano.

En cuanto a los índices de contagio actualmente se estiman 584,450,524 casos positivos a nivel mundial, y se han confirmado más de 6,417,782 defunciones, en cuanto a México las cifras de casos confirmados rondan los 7,167,259 y las defunciones de 342,255 personas información obtenida en tiempo real en el sitio web de la Universidad Johns Hopkins [14].

Estructura viral

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva,

y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos [11]. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario; se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del mismo en las partículas virales [11].

Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona [11], y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular [4]. Las funciones de las proteínas M y E aún no están bien establecidas, pero se considera que podrían participar en el ensamblaje y liberación del virión [3,11]

Replicación viral

Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 presente en la superficie celular. La proteína S es luego fragmentada por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor, en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular [3,8]. Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplásmico y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis [3,11-13]

Definición y clasificaciones

De acuerdo con la OMS, las definiciones de los casos se establecían de la siguiente manera [17]

Caso sospechoso

Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.) y con historia de viaje o

de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.

Caso probable

Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS CoV-2.

Caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica.

Caso confirmado

Persona con prueba positiva de laboratorio para SARS CoV-2.

Contacto

Persona que haya tenido exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas.

Por otro lado el National Institutes of Health (NIH) actualmente establece que la presentación clínica del COVID-19 va desde pacientes asintomáticos hasta la enfermedad severa. Además de que los síntomas pueden sobreponerse con la infección por otros virus respiratorios. Debido a que los síntomas pueden evolucionar rápidamente, se requiere de un seguimiento estrecho, especialmente para las personas ancianas y aquellas que cuentan con otras comorbilidades, lo que los posición en una situación de gravedad. Los pacientes con COVID-19 pueden cursar asintomáticos o presentar algunos de los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, disnea, fatiga, mialgias, cefalea, pérdida del gusto o el olfato, dolor de garganta, congestión nasal o rinorrea, náusea, vómito o diarrea.

Además el NIH divide la infección por SAR CoV-2 en cinco categorías de acuerdo a la severidad de la enfermedad:

- » Infección pre sintomática o asintomática: personas con resultado virológico positivo para SAR CoV-2, que no manifiestan síntomas consistentes con COVID-19.
- » Enfermedad leve: personas que cuente con uno o varios de los síntomas relacionados con COVID-19, que no manifiesten dificultad respiratoria, disnea, o alguna imagen de tórax anormal.

- » Enfermedad moderada: personas que tengan evidencia clínica de afección pulmonar ya sea mediante la exploración física o a través de estudios de imagen, que presenten saturación de oxígeno capilar $>94\%$ al aire ambiente a nivel del mar
- » Enfermedad severa: personas que presenten saturación de oxígeno capilar $<94\%$ al aire ambiente a nivel del mar, o presenten un cociente de Presión parcial de oxígeno arterial entre la fracción de inspiración de oxígeno menor de 300 mmHg o frecuencia respiratoria mayor de 30 o infiltrados pulmonares mayor del 50% evidenciados por un estudio de imagen.
- » Enfermedad crítica: personas que presenten falla respiratoria, choque séptico, y/o falla orgánica múltiple.

Neumonía

Enfermedad infecciosa aguda, con afección del parénquima pulmonar, que puede ser originada por distintos microorganismos, cuyo diagnóstico se sospecha por antecedentes de tos, disnea, dolor pleurítico o deterioro funcional o cognitivo agudo, con signos vitales anormales (p. ej., fiebre, taquicardia) y hallazgos en el examen pulmonar. El diagnóstico debe confirmarse mediante radiografía de tórax o ecografía [2].

Neumonía severa, debe cumplir la definición universal, de neumonía y contar con 1 criterio mayor de severidad o 3 o más de los criterios menores de severidad, propuesto por la Sociedad Americana de Tórax [6].

Trombocitopenia

Las plaquetas son uno de los 3 elementos formes de la sangre, su función principal juntos con los factores de coagulación es la hemostasia, sin embargo, también forman parte del sistema inflamatorio a través de la liberación factores vasoactivos y quimio atrayentes presentes en sus gránulos citoplásmicos. Todas estas funciones la realizan a través de la interacción de sus receptores que median la adhesión y agregación plaquetaria. A pesar de que las plaquetas, son consideradas como reactantes de fase aguda, estas fueron dotadas de una gran capacidad para reaccionar a los estímulos nocivos, por lo que son vulnerables a presentar variaciones de sus cifras normales antes la presencia de procesos inflamatorios o infecciosos.

La trombocitopenia puede deberse a uno de los siguientes mecanismos fisiopatogénicos, no siendo excluyentes entre ellos. Aumento del consumo plaquetario, dismi-

nución de la síntesis, secuestro en el sistema fagocítico mononuclear. La trombocitopenia se define como la reducción del conteo plaquetario por debajo de 150 000 por micro litro. Siendo a partir de esta cifra clasificadas de la siguiente forma, los valores entre 150 000 y 100 000 son considerados como trombocitopenia leve, entre 100 000 y 50 000 como trombocitopenia moderada y el conteo por debajo de 50 000 plaquetas por micro litro, trombocitopenia severa.

La trombocitopenia es un hallazgo comúnmente encontrado en los pacientes críticamente enfermos, por la presencia de alguno de los mecanismos anteriormente mencionados, además de que su descenso ha sido relacionado con la evolución y el pronóstico.

Trombocitopenia en los pacientes con COVID-19

La mayoría de los síntomas presentes en los pacientes con COVID-19 son fiebre, fatiga, tos seca y disnea. El espectro clínico varía desde pacientes asintomáticos, hasta cuadros de insuficiencia respiratoria aguda. También pueden presentar síntomas poco comunes como dolor abdominal, dolor de cabeza, palpitaciones y dolor torácico. Respecto a los hallazgos hematológicos se incluyen linfopenia, trombocitopenia, sin afección de los leucocitos. Los tiempos de coagulación podrían alargarse sobre todo el TTPa, y hasta en el 26% de los pacientes se evidencia elevación del Dímero D, con Tiempo de protrombina normal. Un estudio que involucró a 1099 pacientes de 31 provincias/municipios de control directo en China mostró que el 82,1% de los pacientes tenía linfopenia, el 36,2% tenía trombocitopenia y el 33,7% tenía leucopenia. Estas anomalías en los marcadores de laboratorio fueron más significativas en los casos graves [13].

Los posibles mecanismos de trombocitopenia en pacientes con COVID-19

El virus SARS CoV-2 puede disminuir la producción plaquetaria, a través de diferentes mecanismos, alguno de los cuales son compartidos con otros virus del mismo género. Mediante la unión con el CD13, el SARS CoV-2 logra anclarse a las células, esta es una aminopeptidasa humana, presente en la superficie epitelial de distintos órganos tales como el intestino, riñón, pulmones, musculo liso, fibroblastos, endotelio, linfocitos y plaquetas, de ahí la explicación de la afección multiorgánica que caracteriza al COVID-19.

Se cree que el virus penetra al interior de la médula ósea, utilizando este antígeno de superficie, y una vez en el microambiente, induce inhibición del crecimiento celular, sobre todo de los megacariocitos así como inducir la apoptosis, lo que termina por alterar la hematopoyesis y producir trombocitopenia.

A través de este mismo antígeno de superficie el SARS CoV-2 puede activar de forma exagerada a los macrófagos y monocitos, no solo por la interacción directa, sino por la tormenta de citocinas. Una vez que los macrófagos y monocitos se encuentran activados, llevan a cabo fagocitosis de los elementos formes presentes tanto en la médula como en el torrente sanguíneo, perpetuando y agravando la trombocitopenia.

En el análisis retrospectivo de 150 pacientes con COVID-19 en Wuhan, China, se encontró que la ferritina elevada era uno de los predictores de muerte [15]. Después de analizar las muestras de sangre de 33 pacientes graves y críticos con COVID-19, el equipo de Wei Haiming descubrió que después de la infección por el nuevo coronavirus, las células T se sobre activaron para producir factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e interleucina-6 (IL-6). El GM-CSF estimula a los macrófagos mononucleares inflamatorios para producir más interleucina-6 (IL-6) y otros factores inflamatorios, formando así una tormenta inflamatoria y causando daño inmunológico a los pulmones y otros órganos [12]

La infección por SARS CoV-2 puede incrementar la destrucción plaquetaria, a través de la presencia de auto anticuerpos y la formación de complejos inmunes que se adhieren a la superficie de la membrana plaquetaria que terminan siendo destruidas en el sistema fagocítico mononuclear [19].

A su vez el SARS CoV-2 puede inducir el aumento del consumo plaquetario, debido al daño tisular que genera el virus directamente sobre los lechos capilares, sobre todo el pulmonar, en donde las plaquetas son activadas de forma desproporcionada, induciendo la formación de micro trombos y por lo tanto aumentando su consumo [19].

Diagnóstico

El diagnóstico de COVID-19 mostró limitaciones, al inicio del brote epidémico se utilizó la secuenciación del genoma viral como método diagnóstico, pero esta técnica es costosa y poco práctica para el procesamiento de grandes cantidades de muestras [21,22]. Inicialmente también se desarrolló una prueba de ELISA para detectar IgM e IgG contra la proteína de la nucleocápside viral del SARS CoV-2, pero tiene el in-

conveniente de que puede arrojar resultados falsos positivos al detectar anticuerpos contra otros coronavirus que causan resfriado común. Las pruebas de ELISA basadas en la nucleoproteína (N) y en la proteína S de unión al receptor, parecían ser más prometedoras [13].

El 14 de marzo 2021, la Universidad Johns Hopkins anunció haber desarrollado una prueba que permitirá en poco tiempo el tamizaje masivo de hasta 1.000 personas al día, con resultados rápidos, en 24 horas o menos [61]. Se ha demostrado que la carga viral por RT-PCR es alta en la mayoría de los pacientes desde el inicio o incluso desde antes de la aparición de los síntomas, haciendo pico después de 3 a 5 días, para luego comenzar a disminuir de forma significativa alrededor del día 10, para bajar a niveles no detectables alrededor del día 21 [10, 11,13].

En efecto, varios trabajos mostraron que la excreción viral podía ser intermitente, ya sea por la persistencia del virus en órganos, una posible reinfección o por resultados falsos negativos en la rRT-PCR, lo que llevo a darse la recomendación de no dar de alta al paciente, a menos que sea negativo en dos muestras tomadas en diferentes días [22].

Las recomendaciones actuales de acuerdo al *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) establecen la importancia de los exámenes diagnósticos para reducir la diseminación del SARS CoV-2. La detección viral incluye la Amplificación de los ácidos nucleicos, NAAT por sus siglas en inglés la cual cuenta con una sensibilidad del 85-90% y una especificidad de casi el 100% y la prueba de antígenos con una sensibilidad del 95% y especificidad del 95-99% para establecer el diagnóstico. Por otro lado menciona que las pruebas de anticuerpos no están indicadas para establecer el diagnóstico de infección actual [25,26].

Aunque la rRT-PCR es una prueba muy sensible, también tiene limitaciones. Entre ellas, su resultado depende de que las muestras tengan suficiente cantidad de RNA viral, la pequeña ventana de detección a partir de las muestras de hisopados nasofaríngeos, la diferencia en los límites de detección de acuerdo con los primeros utilizados, los falsos positivos por la contaminación de las muestras durante su procesamiento, y la variabilidad en la excreción viral en cada paciente, demostrada en resultados negativos de la prueba, intercalados con resultados positivos en un mismo paciente [29,30]. Esto hace que una prueba serológica bien fundamentada sea una necesidad como prueba complementaria a la molecular, por lo tanto, la prueba molecular demuestra ser la ideal en la fase temprana, en tanto que la serológica demuestra mayor utilidad en la fase más avanzada.

Sin embargo, debido a que en muchas instancias es difícil determinar en qué fase se encuentra el paciente, la combinación de ambas pruebas mejoraría la probabilidad de un diagnóstico eficaz y oportuno de la infección [25,26].

Los hallazgos radiográficos en el tórax pueden tomar el patrón de opacidad en vidrio esmerilado, infiltrados irregulares en uno o ambos campos pulmonares, y menos frecuentemente, infiltrado intersticial. En la tomografía es aún más común encontrar imágenes en vidrio esmerilado, engrosamiento de los septos, infiltrados y consolidaciones [22,26].

Tratamiento

Hasta el momento no hay un tratamiento antiviral específico aprobado por la FDA [30]. Los pacientes con cuadros leves deben ser manejados sintomáticamente y aislados en su casa. Los casos graves son aislados en los centros de atención, y el tratamiento es enfocado principalmente al alivio de los síntomas generales, la oxigenoterapia y, en los casos críticos, al soporte respiratorio, con o sin ventilación mecánica [3].

III.

Pregunta de Investigación

¿Es la Trombocitopenia un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes ingresados con diagnóstico de Neumonía por SARS COV-2 en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español de México?

IV.

Justificación

La inesperada aparición de una pandemia en pleno siglo XXI producida por un microorganismo con tan alto grado de virulencia, genero la urgente necesidad no solo de encontrar alguna forma de disminuir el número de contagios, si no el desarrollo de medidas terapéuticas que mejoraran el pronóstico de los pacientes, así mismo la aplicación de escalas de riesgo que permitieran clasificar de una forma práctica y oportuna a los pacientes más graves, con el objetivo de instaurar manejos más radicales, al mismo tiempo surgió el interés por encontrar marcadores bioquímicos de fácil acceso que aportaran cierta asociación con el pronóstico de los pacientes.

Con el mayor entendimiento de la fisiopatogenia del virus SARS CoV-2, la identificación de los órganos y sistemas más afectados, se busca determinar la asociación entre la mortalidad y el grado de trombocitopenia, en los pacientes con Neumonía severa. Además se pretende identificar si la trombocitopenia de forma aislada puede ser tomada en cuenta como indicie predictivo de mortalidad en tales pacientes.

Ante la aparición de una enfermedad con un nivel tan elevado de contagio y letalidad, cuyo principal estrato poblacional afectado, son las personas ancianas sumado a un tiempo de evolución tan acelerado, merece la pena contar con datos clínicos o bioquímicos que permitan al personal de salud estimar el grado de severidad de los pacientes.

V.

Objetivo

Objetivo primario

- » Determinar la asociación entre la mortalidad y la trombocitopenia, en los pacientes con Neumonía por SARS COV-2 en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español de México.

Objetivos secundarios

- » Estimar la prevalencia de trombocitopenia en los pacientes con Neumonía por SARS COV-2
- » Examinar si la trombocitopenia como variable independiente puede ser utilizada como factor de riesgo de mortalidad.
- » Analizar si existen variables que incrementen la probabilidad de presentar trombocitopenia
- » Analizar la dinámica de la trombocitopenia en los pacientes con Neumonía por SARS CoV-2.
- » Analizar si el grado de severidad de trombocitopenia se asocia a mayor mortalidad
- » Encontrar si existe algún punto temporal con mayor predisposición de desarrollar trombocitopenia

VI.

Hipótesis

Nula

H0 La trombocitopenia no incrementa la mortalidad en los pacientes con Neumonía, ingresados en la unidad de terapia intensiva

Alterna

H1 La trombocitopenia incrementa la mortalidad en los pacientes con Neumonía, ingresados en la unidad de terapia intensiva.

VII. Metodología

Tipo de estudio

Estudio Observacional, Analítico, Longitudinal, Retrospectivo, Retrolectivo.

Recolección de datos

- » Identificar a los pacientes enviados a la Unidad de Cuidados Intensivos de COVID.
- » Revisión del expediente clínico electrónico de los pacientes que cumplieran los criterios de selección.
- » Elaboración de una base de datos.

Población

Pacientes adultos mayores de 30 años, con diagnóstico de Neumonía causada por SARS CoV-2 a través de prueba PCR o detección de antígenos, ingresados a la unidad de Cuidados Intensivos, independientemente del requerimiento o no de Ventilación mecánica invasiva, entre el periodo de Marzo 2020 y Diciembre 2021.

Debido a la escasa incidencia del objeto de estudio, se tomaran en cuenta a todos los sujetos de la población, realizando una selección por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- » Pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de Neumonía
- » Pacientes adultos mayores de 30 años.
- » Paciente con biometría hemática a su ingreso
- » Pacientes con y sin trombocitopenia al momento de su ingreso

Criterios de exclusión

- » Antecedente de Trombocitopenia
- » Antecedentes de alguna coagulopatía
- » Antecedente de Trombocitopenia Inducida por heparina

- » Presencia de hemorragia al momento de su ingreso
- » Pacientes embarazadas
- » Pacientes con algún evento trombo embólico previo

Criterios de eliminación

- » Presentar menos de 2 mediciones de biometría hemática
- » Haber presentado defunción en menos de 1 semana
- » Procedimiento quirúrgico mayor
- » Expediente clínico incompleto ya sea físico o electrónico

Descripción del procedimiento

Estudio de tipo retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico, en el cual se analizarán 400 expedientes de pacientes con diagnóstico de Neumonía por SARS COV-2, ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), en un periodo transcurrido entre marzo 2020 a marzo 2021. Para la obtención de datos se realizará una búsqueda dentro de la plataforma de Sistema de Información Hospitalario (HIS) "Florence"® y se recabarán aquellos que cumplan con los criterios de selección, una vez incluidos los sujetos, se clasificará el diagnóstico de neumonía por grados de severidad.

Para la estadística descriptiva se expresarán en media \pm desviación estándar las variables con distribución normal, mediana con extremos a percentil 25-75 para las variables con distribución no normal y en porcentaje (%) aquellas variables de tipo nominal o categórica.

Se calculará la prevalencia de trombocitopenia en la población estudiada siguiendo la fórmula: $\text{Prevalencia} = (\text{Número de casos existentes} / \text{Población estudiada}) * 100$. Se realizará el cálculo por grados de trombocitopenia, por género y por días de estancia intrahospitalaria (0, 3-4, 8-9, 15-16, día de egreso). Además, se calculará la mortalidad general, de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia, por grados de severidad y de acuerdo al sexo, siguiendo la fórmula: $\text{Mortalidad} = (\text{Número de defunciones} / \text{Población estudiada}) * 100$. Se realizará un gráfico por cada uno de los resultados ya sea por gráfico de pie o en barras.

Se realizará un gráfico de cajas y bigotes (boxplot) para visualizar la tendencia de los valores séricos del recuento plaquetario conforme pasan los días de estancia hospitalaria en los pacientes que hayan desarrollado trombocitopenia.

Para representar la tendencia de la baja en valores séricos de plaquetas conforme a variables que podrían influir como la edad, talla, sexo e IMC, se utilizará regresión local Lowess con el fin de reproducir el gráfico y con fines descriptivos. Se agregará a este, un histograma con el cual se vea la distribución de la edad en los pacientes que hayan desarrollado trombocitopenia.

Para la estadística inferencial se realizará un análisis por medio de la prueba t de Student para comparar las variables de aquellos que hayan desarrollado trombocitopenia independientemente de la gravedad, para las variables que no cumplan los criterios de la prueba se optará por ocupar la prueba U de Mann-Whitney, y para las variables de tipo nominal o categórica se ocupará la prueba de Chi-cuadrada (χ^2).

Se realizará un análisis de regresión logística univariada para el riesgo de mortalidad con el desarrollo de trombocitopenia durante la estancia intrahospitalaria, se buscará encontrar el riesgo mencionado con otras variables probables como la edad, el peso y las comorbilidades. Se anexarán reactantes de fase aguda como ferritina, PCR, dímero d, índice plaquetas/linfocito, etc. con el fin de encontrar el riesgo de mortalidad para cada uno de ellos, debido a que no se cuenta con un punto de corte en nuestra población para definir el riesgo, ocuparemos el índice de Youden para establecer el mismo. Se realizará un gráfico con cada uno de los odds ratio encontrados para visualizar los resultados con todos los factores asociados. Se tomará un intervalo de confianza (IC) del 95% con un valor de $p < 0.05$.

Para todas las pruebas mencionadas la significancia estadística se definirá como un valor de p menor a 0.05. El análisis estadístico se realizará a través del programa STATA[®] (Statistics/Data Analysis) versión 14.0 StataCorp, College Station, Texas 77845 USA.

VARIABLES A RECOLECTAR, DEFINICIONES UNIVERSALES Y OPERACIONALES

Variable	Tipo de Variable	Definición universal	Definición operacional
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	
Genero	Cualitativa nominal	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes	Hombre o mujer
Neumonía	Cualitativa nominal	Infección del parénquima pulmonar, caracterizada por ocupación alveolar	Infiltrado intersticial o multilobular en placa de tórax o Tomografía
Clasificación Neumonía	Cualitativa ordinal	Neumonía severa, debe cumplir un criterio mayor de severidad o 3 o más de los criterios menores de severidad, propuesto por la ATS Neumonía leve, ningún criterio menor y menos de 3 criterios menores propuestos por la ATS	Severa: Saturación capilar menor de 88% o necesidad de oxígeno más de 3L/min Leve: Saturación capilar entre 88 y 93%
Trombocitopenia	Cuantitativa discreta	Entidad clínica caracterizada por un conteo inferior al número normal de plaquetas	Plaquetas <150 000 por micro litro. Leve: 150-100mil/micro litro Moderada: 100-50 mil/micro litro Severa: <50 mil/micro litro
Mortalidad	Cualitativa nominal	La mortalidad estudia la frecuencia del número de defunciones ocurridas en una población, área geográfica y período determinado.	
Gravedad del pacientes	Cualitativa ordinal	Disfunción orgánica: SOFA > 0 y menor o igual 3 Falla orgánica: SOFA >3 puntos	Grave: SOFA > 3 punto
Diabetes	Cualitativa dicotómica		Presente o ausente
Hipertensión	Cualitativa dicotómica		Presente o ausente
Obesidad	Cualitativa dicotómica		Presente o ausente

VIII. Resultados

Nuestro estudio analizó 386 sujetos, de los cuales el 70.4% fueron del sexo masculino, contaban con una edad media de 51 ± 26 años, para ello, las características demográficas de la población estudiada se describen en la Tabla 1, la prevalencia de trombocitopenia en nuestra población fue del 26.9% (104 sujetos), de cuales el 9.3% fueron defunciones (Figura 1).

La proporción por sexo de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia se puede observar en la Figura 2, donde se observa predominancia por el sexo masculino (72%).

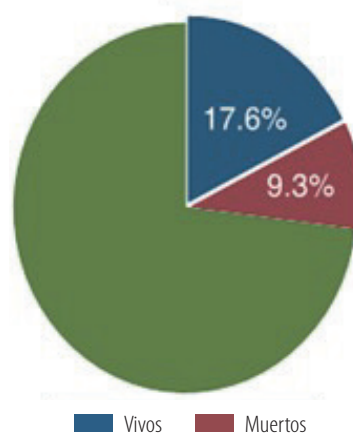
■ **Tabla 1.** Características generales de la población al ingreso

	Tovtal (N=386)	Trombocitopenia (N=104)	Sin trombocitopenia (N=282)	p
Sexo masculino (%)	70,4	19,4	51	<0.001*
Edad (años)	51 ± 26	49 ± 33	53 ± 22	0.002*
DM2 (%)	19,9	7,5	12,4	0,201
HTA (%)	40	15	25	0,073
TAM (mmHg)	90 (81-97)	87 (78-93)	90 (83-99)	0.002*
SaO2 (%)	86 (70-91)	83 (37-90)	76 (87-91)	0.002*
Hb (mg/dl)	15.9 (14.5-17.6)	16.3 (14.6-16.8)	15.7 (14.3-17.1)	0.005*
Ferritina (ng/ml)	507 (187-946)	315 (13.9-805)	595 (259-1086)	<0.001*
DD (ng/ml)	668 (338-1312)	534 (171-1078)	710 (400-1368)	0.003*
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	0.9 (0.57-1.50)	0.9 (0.5-2)	0.9 (0.6-1.4)	0,592
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	219 (171-287)	145 (120-237)	240 (193-306)	<0.001*
VSG (mm/h)	33 (9-48)	16.5 (1-37.5)	38 (21-50)	<0.001*
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	8.9 (6.2-13.4)	8.8 (5.1-14.6)	9.0 (6.4-13.2)	0,412
PCR (mg/L)	14.6 (8.01-24.6)	16.6 (6.73-19.2)	14.04 (8.16-23)	0,096
IPL	228 (132-416)	167 (150-271)	264 (167-465)	<0.001*

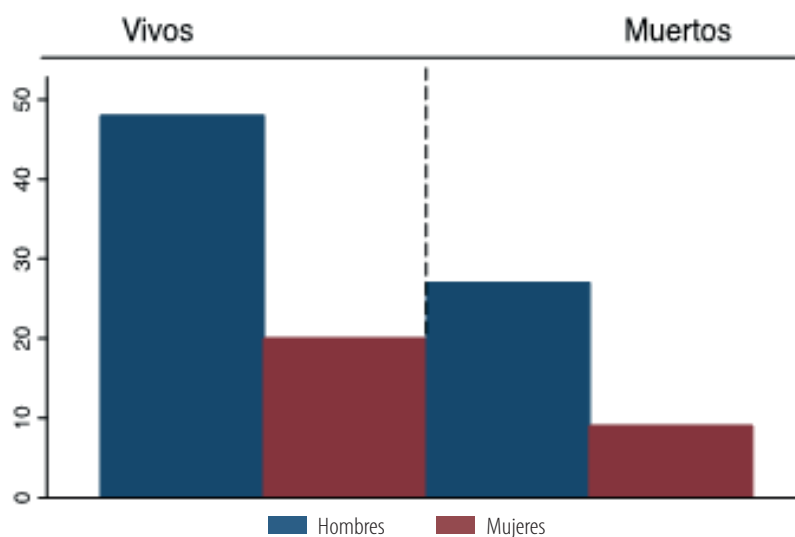
La estadística inferencial se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney o Chi2 para las variables que no cumplieron con la prueba. Se expresa con * los valores p significativos. Los resultados son expresados como media \pm desviación estándar, mediana con extremos a percentil 25-75 y en porcentaje (%).

DM2, diabetes mellitus tipo 2. HTA, hipertensión arterial sistémica. TAM, tensión arterial media. SaO2, saturación arterial de oxígeno. Hb, hemoglobina. DD, dímero d. VSG, velocidad de sedimentación globular. PCR, proteína C reactiva. IPL, índice plaquetas/linfocito.

■ **Figura 1.** Representación de la prevalencia de trombocitopenia por vivos y muertos en la población estudiada



■ **Figura 2.** El gráfico representa la proporción por sexo de los pacientes que desarrollan trombocitopenia



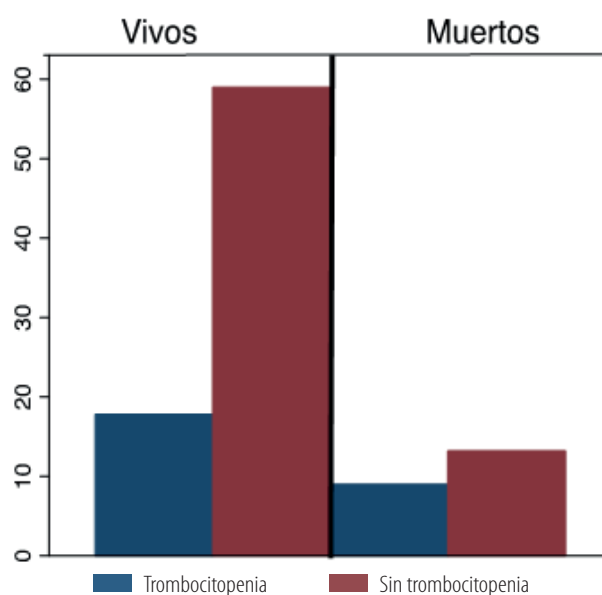
La Figura 3 muestra la proporción de pacientes vivos y muertos de la población general, clasificados por el desarrollo de trombocitopenia, de los 104 sujetos que desarrollaron trombocitopenia, 36 sujetos (34.6%) fueron defunciones, siendo el 80.3% diagnosticado al ingreso hospitalario (Tabla 2). La mortalidad general de nuestra población estudiada fue del 22%.

■ **Tabla 2 .** Mortalidad de los sujetos que desarrollaron trombocitopenia al ingreso. (N=29)

Leve	30,50
Moderado	36,10
Severo	13,8
Total	80,30

Los resultados mostrados son expresados en porcentaje (%)

■ **Figura 3.** El gráfico representa la proporción de pacientes vivos y muertos de la población general, clasificados por el desarrollo de trombocitopenia. Los resultados son expresados en porcentaje (%)



Además, se obtuvo la prevalencia de trombocitopenia por grados conforme a los días de estancia intrahospitalaria; trombocitopenia leve se encontró entre el 3.89-6.74%; la trombocitopenia moderada entre el 4.48-7.77% y trombocitopenia severa en el 1.3% (Tabla 3).

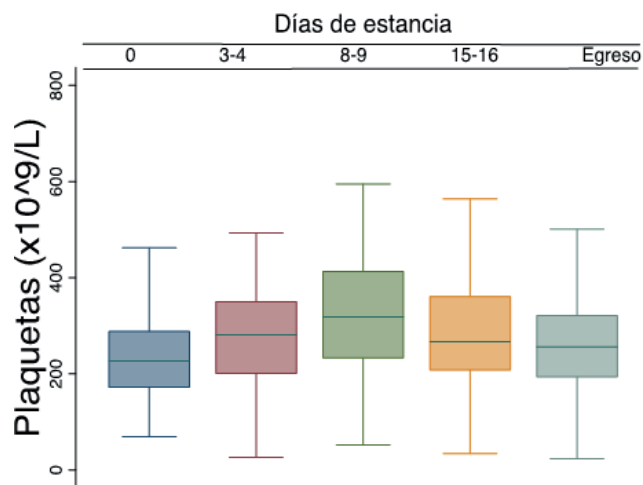
■ **Tabla 3.** Prevalencia de trombocitopenia en la población estudiada durante su estancia. (N=386)

Categoría	Días de estancia				Egreso
	0	3 al 4	8 al 9	15 al 16	
Leve	6,74	6,48	5,70	3,89	6,74
Moderada	7,77	7,51	6,48	4,66	5,96
Severa	1,30	1,30	1,04	1,04	1,30
Total	15,80	15,28	13,21	9,59	13,99

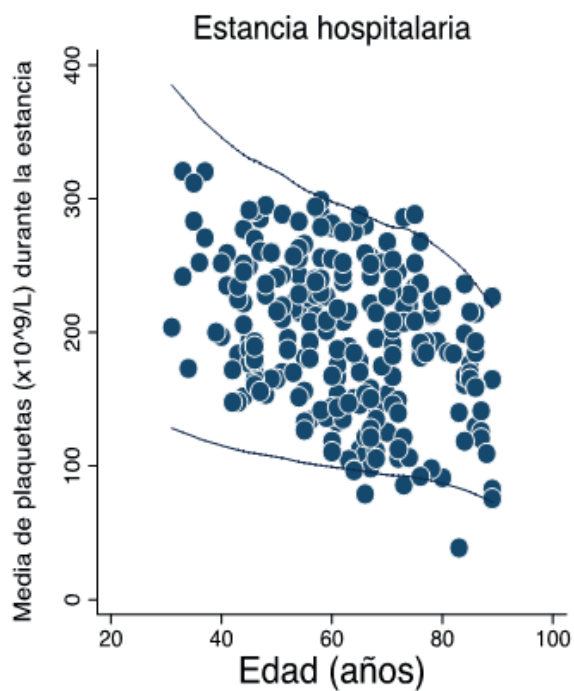
Los resultados mostrados son expresados en porcentaje (%)

La Figura 4 representa el comportamiento de los valores séricos del recuento plaquetario conforme pasan los días de estancia intrahospitalaria, donde podemos observar que la tendencia hacia la trombocitopenia se mantiene en prácticamente toda la estancia intrahospitalaria. Por otro lado, realizamos una representación gráfica (Figura 5) de la tendencia que tiene nuestra población de mantener valores séricos de plaquetas por debajo del límite inferior de la normalidad, donde observamos que parece ir a la baja conforme a los años de edad. La distribución de los sujetos con trombocitopenia parece orientarse hacia el rango de edad de 70 a 90 años (Figura 4).

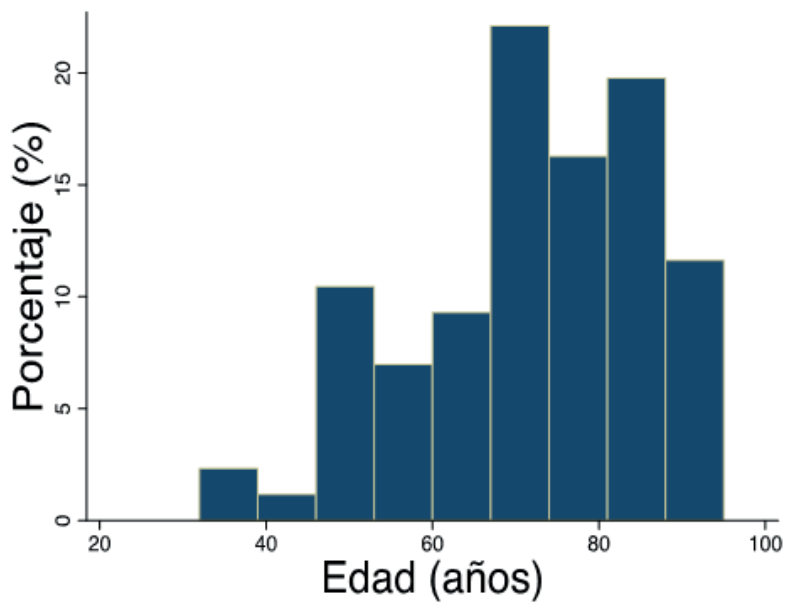
■ **Figura 4.** El gráfico representa el comportamiento de los valores séricos de plaquetas conforme los días de estancia intrahospitalaria de la población general. Los resultados mostrados son expresados en mediana y cuartiles (25-75), así como valores máximos y mínimos.



■ **Figura 5.** El gráfico representa nuestra población en sujetos con infección por SARS CoV-2 con tendencia a la trombocitopenia conforme la edad



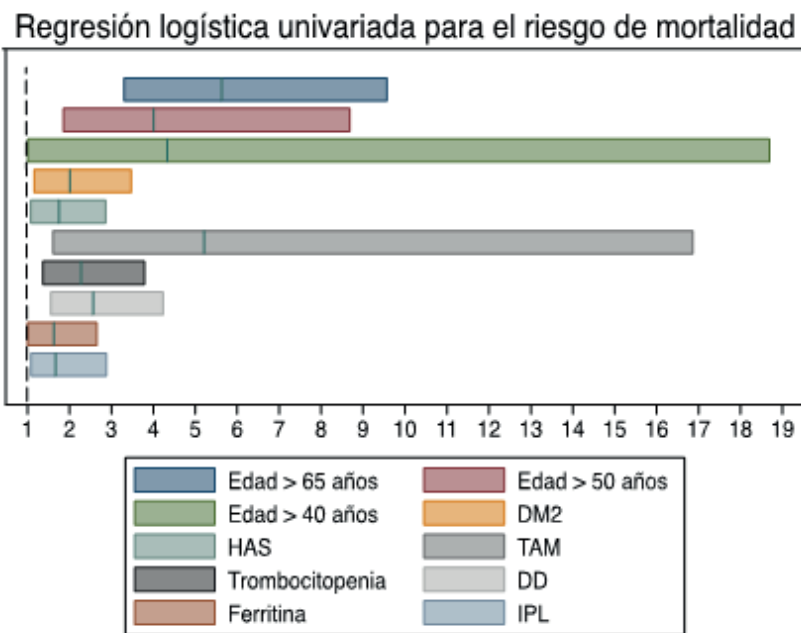
■ **Figura 4.** El gráfico representa la distribución conforme a la edad de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia.



Por lo mencionado previamente, se calculó el riesgo de trombocitopenia para mortalidad y se comparó con factores fuertemente asociados a esta, obtuvimos un odds ratio de 2.28 (IC 95%, $p=0.001$, 1.37-3.79). Sin embargo, a pesar de ser un riesgo significativo, encontramos otros factores de riesgo asociados a mortalidad, como era esperado, la edad en rangos de 40, 50 y más de 65 años obtuvieron valores más altos a los observados con trombocitopenia ($p= <0.05$). A pesar de esto, la trombocitopenia se toma en nuestro estudio como un riesgo significativo para mortalidad, con valores similares a reactantes de fase aguda como la ferritina, PCR, VSG, IPL y el dímero d, así como comorbilidades, siendo hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 las de mayor impacto (Tabla 3, Figura 6).

■ **Figura 6.** El gráfico representa la regresión logística univariada para el riesgo de mortalidad en los sujetos que desarrollaron infección por SARS CoV-2. Para el cálculo de odds ratio se tomó un IC 95% y una p valor menor a 0.05 (N=386).

HAS, hipertensión arteial sistémática. DM2, diabetes mellitus tipo 2. TAM, tensión arterial media, DD, dímero d. IPL, índice plaquetas/linfocito



■ **Tabla 4.** Regresión logística univariada para el riesgo de mortalidad. (N=386)

Variable	Odds ratio	IC 95%	p
Edad >65	5,63	IC 95% (3.31-9.57)	<0.001
Edad > 50	4,01	IC 95% (1.86-8.68)	<0.001
Edad > 40	4,33	IC 95% (1.01-18.59)	0,048
DM2	2,01	IC 95% (1.16-3.47)	0,012
HAS	1,75	IC 95% (1.08-2.86)	0,023
TAM	5,21	IC 95% (1.61-16.86)	0,006
Trombocitopenia	2,28	IC 95% (1.37-3.79)	0,001
DD	2,57	IC 95% (1.56-4.23)	<0.001
Ferritina	1,63	IC 95% (1.00-2.65)	0,047
IPL	1,67	IC 95% (1.09-2.88)	0,021

DM2, diabetes mellitus tipo 2. HAS, hipertensión arterial sistémica. TAM, tensión arterial media <65 mmHg. DD, dímero d. IPL, índice plaquetas/linfocito >300.

IX. Discusión

La trombocitopenia ha sido utilizada desde hace tiempo como un parámetro de fácil acceso con el cual puede estimarse la severidad de los pacientes críticamente enfermos, de hecho forma parte de algunas de las escalas predictivas usadas en la Unidad de Terapia Intensiva.

La bibliografía actual menciona que aproximadamente el 20% de los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva presentan o desarrollaron trombocitopenia durante su estancia, mismos resultados que fueron obtenidos al finalizar nuestro estudio, sin embargo, debido a los mecanismos de daño endotelial se esperaban, cifras un poco más elevadas en cuanto a la prevalencia, en el contexto de pacientes ingresados con Diagnóstico de Neumonía por SARS CoV-2. Afortunadamente los resultados no son nada despreciables, incluso pudo establecerse correlación entre el grado de trombocitopenia y la mortalidad. [29]

Al ser un estudio longitudinal retrospectivo, de tipo retro lectivo, se esperaba algún tipo de sesgo de información, puesto que la revisión de los expedientes, puede verse obstaculizada por un mal llenado de este, o distintas interpretaciones de los síntomas por parte del personal de salud que realizo el primer contacto.

Posterior a la búsqueda exhaustiva de información respecto a los pacientes con Neumonía por SARS CoV-2, así como de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el COVID-19, pudo establecerse que si existe una correlación entre la mortalidad y los pacientes que desarrollan trombocitopenia, no solo eso, si no que se determinaron que variables podían incrementar el riesgo de que los pacientes presentaran una disminución en la cifra de plaquetas.

Conjuntamente se estimaron otras variables como factores de riesgo independientes a la trombocitopenia, lo que abre las puertas a la continua investigación sobre cuál de todas esta variables tiene un mayor impacto en cuanto a la mortalidad de los pacientes, así como encontrar cual presente un acceso más fácil para el personal de salud que no se encuentre en zonas totalmente urbanizadas pero que de igual forma sirvan para estimar el pronóstico de los pacientes.

X.

Conclusión

La trombocitopenia como factor de riesgo aislado guarda una correlación con la mortalidad en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de Neumonía por SARS CoV-2 en la Unidad de Terapia Intensiva.

No obstante existen otras variables asociadas a la trombocitopenia que evaluadas en conjunto mejoran la probabilidad de predecir un desenlace desfavorable en los pacientes con COVID-19.

Además nuestro estudio podría ser el inicio para la elaboración de alguna escala de riesgo que determine con mayor exactitud la probabilidad de defunción.

Consideraciones éticas

Este estudio se apegó a lo señalado por la Declaración de Helsinki y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación.

Se sometió ante el Comité de Ética de Investigación del Hospital.

Se protegió la confidencialidad de la información.

Referencias

1. Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
2. ALEXANDER KAYSIN, MD. *Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management*. Volume 94, Number 9 November 1, 2016.
3. Guo YR, Cao QD, et al. *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status*. Mil Med Res 2020;7:11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
4. Lu R, Zhao X, et al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet 2020;395:565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
5. Adhanom-Ghebreyesus T. *WHO DirectorGeneral's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020.
6. Joshua P. Metlay. *Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 200 Number 7 | October 1 2019.
7. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kv R. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An update*. Cureus 2020;12:e7423. <https://doi.org/10.7759/cureus.7423>.
8. Chan JF-W, et al. *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerg Microbes Infect 2020;9:221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
9. Panyang Xu. *Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients*. Annals of Hematology (2020) 99:1205–1208
10. Mesel-Lemoine M, Millet J, Vidalain PO, Law H, Vabret A, Lorin V, et al. *A human coronavirus responsible for the common cold massively kills dendritic cells but not monocytes*. J Virol 2012;86:7577-7587. <https://doi.org/10.1128/JVI.00269-12>.
11. Fehr AR, Perlman S. *Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis*. Methods Mol Biol 2015;1282:1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
12. Zhou Y, et al (2020) *Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus*.
13. Guan W-j, et al (2020) *Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China*. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
14. Johns Hopkins University & Medicine. *Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)*. Baltimore, Maryland: Coronavirus Resource Center. Acceso 30 de marzo de 2020.

15. Chang D (2020) *Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China*. JAMA. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1623>
16. Huang C, Wang Q, Wang J, Cao B (2020) *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183)
17. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report–86. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Acceso 16 de abril de 2020.
18. ROBERT L. GAUER, MD. *Thrombocytopenia*. American Family Physician Volume 85, Number 6 March 15, 2012
19. Nardi M, Tomlinson S, Greco MA, Karparkin S (2001) *Complement-independent, peroxide-induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia*.
20. To KK-W, et al. *Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study*. Lancet Infect Dis 2020; published online March 23, 2020.
21. Heymann DL, Shindo N, Scientific WHO, Technical Advisory Group for Infectious H. COVID-19: what is next for public health? Lancet 2020;395:542-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30374-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30374-3).
22. Holshue ML, et al. *First case of 2019 novel coronavirus in the United States*. N Engl J Med 2020;382:929-936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.
23. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. *Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?* Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:335-337. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0).
24. Rothe C, et al. *Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany*. N Engl J Med 2020;382:970- 971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>.
25. Pan X, et al. *Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection*. Lancet Infect Dis 2020;20:410-411. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30114-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30114-6).
26. Lauer SA, et al. *The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application*. Ann Intern Med 2020. [Epub ahead of print] 10 de marzo de 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
27. World Health Organization (WHO). *Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases*. Interim guidance.
28. Corman VM, et al. *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by realtime RT-PCR*. Euro Surveill 2020;25:2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
29. Andreas Greinacher. *Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient*. American Society of Hematology (2010).

30. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. *Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures.* J Med Virol 2020. [Epub ahead of print] 5 de marzo de 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>.
31. Vogels CBF, Brito AF, Wyllie AL, Fauver JR, Ott IM, Kalinich CC, et al. *Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays..* <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048108>
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Information for clinicians on investigational therapeutics for patients with COVID-19. Atlanta, USA: CDC; 2020. Acceso 16 de abril de 2020. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>.

XII. Cronograma de actividades

MES	FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Busqueda Bibliografica	✓	✓																														
Planteamiento del Problema			✓																													
Selección del tipo de estudio							✓																									
Hipotesis								✓																								
Marco teórico								✓			✓				✓																	
Justificación															✓																	
Selección de la población																							✓									
Análisis Estadístico																																
Cronograma																																
Anexos																																

XI. Anexos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS							
		Día 0	Día 3-4	Día 8-9	Día 15-16	Ultima toma	Situación
Nombre							
Expediente							
Genero							
Edad							
COMORBILIDADES	Diabetes Mellitus 2						
	Hipertensión arterial						
	Obesidad grado 1						
SIGNOS VITALES	Frecuencia cardíaca						
	Frecuencia respiratoria						
	Presion sistolica						
	Presion diastolica						
	Saturación capilar de O2						
Temperatura							
SINTOMAS	Disnea						
	Tos						
	Fatiga						
	Fiebre						
LABORATORIOS	PCR						
	Ferritina						
	TP						
	Dimero D						
	Leucocitos						
	Hemoglobina						
	Plaquetas						
Linfocitos							
VSG							