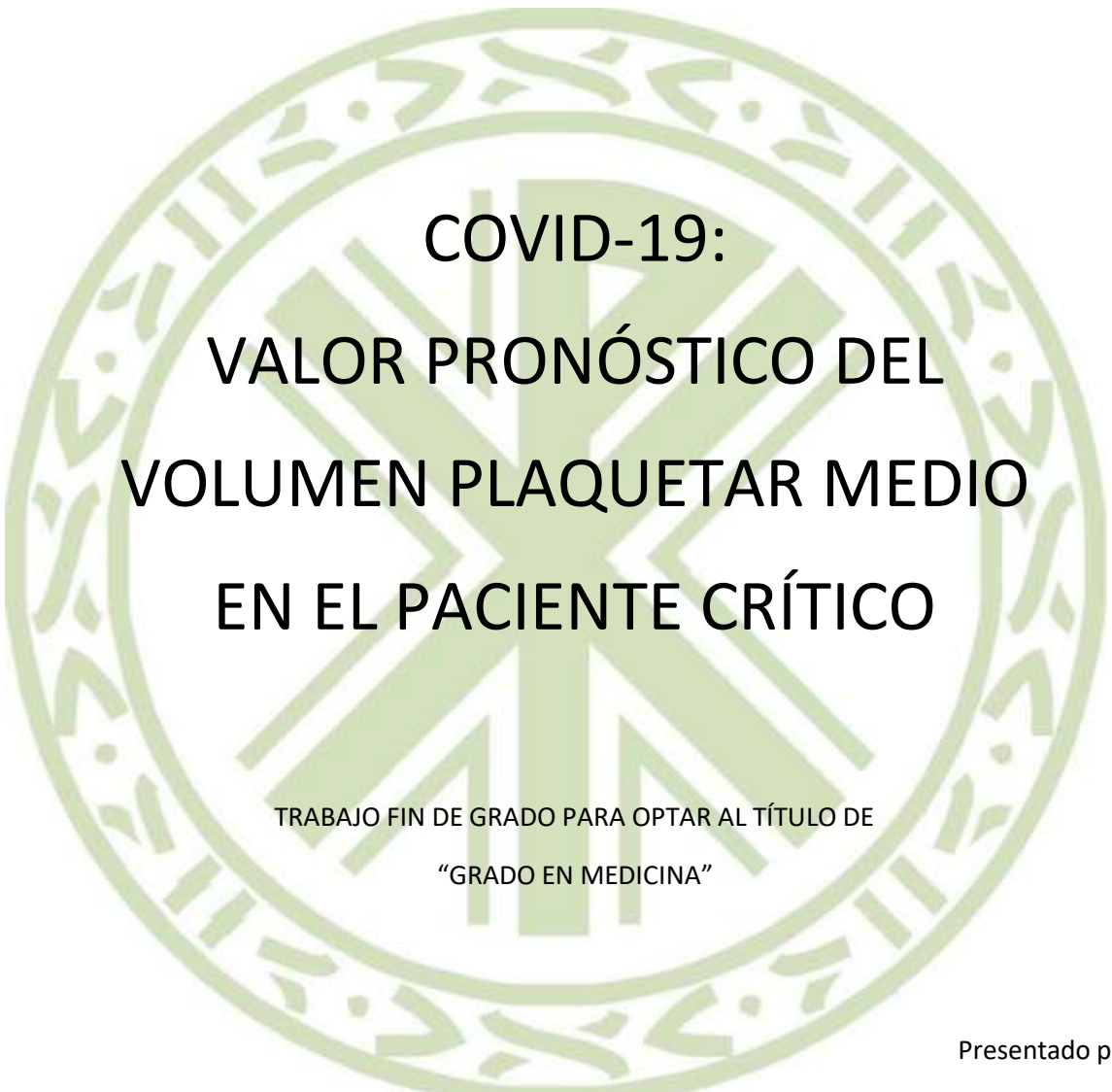




FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”



**COVID-19:  
VALOR PRONÓSTICO DEL  
VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO  
EN EL PACIENTE CRÍTICO**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D. ÓSCAR ANTÓN CANALES

Tutor:

D. MANUEL TEJEDA ADELL

Valencia a 9 de mayo de 2022

## Agradecimientos

Concluyendo este proyecto, termino mi formación como profesional sanitario, una meta y un sueño difíciles, logrados a base de sacrificios y esfuerzo de los que no me arrepiento, marcado por sentimientos y emociones únicas y por supuesto, por grandes y bellas personas que me han acompañado y ofrecido su apoyo incondicional a lo largo de esta trayectoria de 6 años, personas que siempre quedarán en mi corazón y en mi memoria.

Podría enumerar una a una todas aquellas personas de las que me he enriquecido y hoy en día son un pilar fundamental en mi vida, pero me gustaría destacar entre ellas a mi familia, tanto a los que siguen presentes como a los que por desgracia ya no están. En especial a mis padres, mi hermana y mi tío, personas capaces de motivarme y levantarme en los días más duros, personas siempre dispuestas a ayudarme ante cualquier adversidad, con fe ciega en mí ante todos los retos que plantea la carrera de medicina y que han fomentado resiliencia en mi persona. Sin ellos, nada de esto habría sido posible.

En segundo lugar, agradecerle también a mi tutor, el Dr. Manuel Tejeda Adell, por la ayuda prestada en este trabajo. Un gran profesional y profesor. Un docente con la cualidad que todo educador desea y por desgracia no todos la poseen, la capacidad de transmitir esa pasión por el mundo de la medicina que nos une y de inspirar a los estudiantes.

También me gustaría agradecer a Mariana Quiñones Blánquez, una gran ilustradora y artista que me ha ayudado en este proyecto, aportando una visión distinta y alegre de los aspectos visuales del mismo, una persona maravillosa y llena de colores.

Para finalizar, utilizaré este espacio para una pequeña reflexión. Este proyecto representa un punto de inflexión, un punto crítico que plantea nuevos retos y metas, un viaje donde nunca dejaré de agradecer tanto a profesionales como a pacientes sus vivencias y enseñanzas, eso es lo que nos une y hace humanos, la capacidad de escuchar, aprender y expresar gratitud por lo aprendido.

## RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 grave genera un estado hiperinflamatorio y procoagulante que suelen monitorizarse mediante la determinación seriada de PCR y Dímero D respectivamente. Ambas analíticas han demostrado influencia en el pronóstico y en la orientación terapéutica de estos pacientes.

El Volumen Plaquetar Medio (VPM) es una determinación habitual en cualquier hemograma. Cuando se incrementa la trombopoyesis este aumenta en consonancia, como reflejo de plaquetas más jóvenes y activas. Dicho aumento en la producción plaquetar puede ocurrir tanto por consumo plaquetar como a modo de reactante de fase aguda.

Nos planteamos analizar el VPM durante los primeros 10 días de ingreso en UCI con el diagnóstico de COVID-19 y las posibles diferencias entre los pacientes supervivientes y los fallecidos.

Observamos que el grupo *exitus* presentaba unos VPM mayores los días 0 (9,82 vs 9,34 fL), 5 (9,35 vs 8,9 fL) y 10 (10,30 vs 9,26) de ingreso, aunque sólo con significación estadística en la determinación del día 10 (p:0,02). Si comparamos los valores máximos de VPM durante estos diez días, también presenciábamos unos niveles superiores (11,37 vs 10,55 fL) con significación estadística (p:0,010).

Observamos una mayor relación del VPM con el Dímero D que con la PCR y una relación inversa con el recuento plaquetar. Estos hallazgos sugerirían un contexto procoagulante con consumo de plaquetas, sin que podamos confirmarlo.

Se necesitarían más estudios para valorar la capacidad pronóstica del VPM en los pacientes que ingresan en UCI por COVID-19, así como su posible relación con procesos trombogénicos-trombolíticos.

**Palabras Clave:** COVID-19; Neumonía; UCI; Mortalidad; Volumen Plaquetar Medio (VPM)

## **ABSTRACT**

SARS-CoV-2 infection generates a severe hyperinflammatory and procoagulant state that is usually monitored by serial determination of CRP and D-dimer respectively. Both analyzes have shown influence on the prognosis and therapeutic orientation of these patients.

The Mean Platelet Volume (MPV) is a common determination in any blood count. When thrombopoiesis increases, it increases accordingly, as a reflection of younger and more active platelets. This increase in platelet production can occur both due to platelet consumption and as an acute phase reactant.

We plan to analyze MPV during the first 10 days of admission to the ICU with a diagnosis of COVID-19 and the possible differences between surviving and deceased patients.

We observed that the *exitus* group had higher MPVs on days 0 (9.82 vs 9.34 fL), 5 (9.35 vs 8.9 fL) and 10 (10.30 vs 9.26) of admission, although only with statistical significance in the determination of day 10 (p:0.02). If we compare the maximum values of VPM during these ten days, we also witness higher levels (11.37 vs 10.55 fL) with statistical significance (p:0.010).

We observed a greater relationship between MPV and D-dimer than with CRP and an inverse relationship with platelet count. These findings would suggest a procoagulant context with platelet consumption, although we cannot confirm it.

More studies would be needed to assess the prognostic capacity of MPV in patients admitted to the ICU for COVID-19, as well as its possible relationship with thrombogenic-thrombolytic processes.

**Keywords:** COVID-19; Pneumonia; ICU; Mortality; Mean Platelet Volume (MPV)

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 9
1.1. SARS-CoV-2.....	Pág. 9
1.1.1. PATOGÉNESIS.....	Pág. 10
1.1.1.1. TRANSMISIÓN.....	Pág. 10
1.1.1.2. COLONIZACIÓN E INFECCIÓN.....	Pág. 14
1.1.1.3. RESPUESTA INMUNE.....	Pág. 15
1.2. COVID-19.....	Pág. 16
1.2.1. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	Pág. 16
1.2.1.1. INFLUENCIA DE VARIANTES.....	Pág. 19
1.2.2. FISIOPATOLOGÍA.....	Pág. 19
1.2.2.1. RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN COVID-19..	Pág. 21
1.2.2.1.1. RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA.....	Pág. 21
1.2.2.1.2. COVID-19 Y RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA.....	Pág. 23
1.2.2.2. ALTERACIÓN TROMBOGÉNICA EN COVID-19.....	Pág. 25
1.2.2.2.1. HEMOSTASIA.....	Pág. 25
1.2.2.2.2. COVID-19 Y COAGULACIÓN.....	Pág. 28
1.2.3. CLÍNICA.....	Pág. 31
1.2.4. PROTOCOLO TERAPÉUTICO.....	Pág. 33
1.2.4.1. MANEJO CLÍNICO.....	Pág. 33
1.2.4.2. TRATAMIENTO DE SOPORTE EN COVID-19.....	Pág. 34
1.2.4.3. TRATAMIENTO ESPECÍFICO DEL SARS-CoV-2.....	Pág. 35
1.2.5. PRONÓSTICO.....	Pág. 37
1.2.6. VACUNACIÓN.....	Pág. 39
1.3. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO.....	Pág. 41
1.3.1. COVID-19 Y VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO.....	Pág. 43
2. JUSTIFICACIÓN.....	Pág. 45

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	Pág. 46
3.1. HIPÓTESIS.....	Pág. 46
3.2. OBJETIVOS.....	Pág. 46
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág. 47
4.1. ENTORNO.....	Pág. 47
4.2. DISEÑO.....	Pág. 47
4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	Pág. 47
4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	Pág. 48
4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	Pág. 48
4.3.3. TAMAÑO MUESTRAL.....	Pág. 48
4.4. RECOGIDA DE DATOS.....	Pág. 49
4.5. VARIABLES A ESTUDIO.....	Pág. 50
4.6. SESGOS.....	Pág. 51
4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	Pág. 51
4.8. BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	Pág. 53
4.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	Pág. 53
5. RESULTADOS.....	Pág. 54
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	Pág. 54
5.1.1. EDAD.....	Pág. 54
5.1.2. SEXO.....	Pág. 57
5.1.3. SOPORTE VENTILATORIO MÁXIMO.....	Pág. 58
5.1.4. ESTANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.....	Pág. 59
5.1.5. EVOLUCIÓN DEL PACIENTE EN UCI.....	Pág. 60
5.1.6. VALORES ANALÍTICOS.....	Pág. 61
5.1.6.1. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO.....	Pág. 61
5.1.6.2. RECUENTO PLAQUETAR.....	Pág. 63
5.1.6.3. DÍMERO-D.....	Pág. 65
5.1.6.4. PROTEÍNA C REACTIVA.....	Pág. 67
5.1.6.5. VALORES ANALÍTICOS MÁXIMOS.....	Pág. 69

5.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	Pág. 72
5.2.1. TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI.....	Pág. 72
5.2.2. MORTALIDAD.....	Pág. 73
5.2.3. VALORES ANALÍTICOS.....	Pág. 80
5.2.3.1. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO.....	Pág. 84
5.2.3.2. RECUENTO PLAQUETAR.....	Pág. 87
5.2.3.3. DÍMERO D.....	Pág. 90
5.2.3.4. PROTEÍNA C REACTIVA.....	Pág. 93
5.2.3.5. CORRELACIÓN DE VARIABLES.....	Pág. 96
6. DISCUSIÓN.....	Pág. 99
7. CONCLUSIONES.....	Pág. 114
8. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 115
9. SIGLAS.....	Pág. 124
10. ANEXOS.....	Pág. 126
11. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	Pág. 128

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus que cursa con infección respiratoria de diferente gravedad, se considera originario de China y se identificó por primera vez en 2019. Ha sido responsable de la mayor pandemia mundial del siglo XXI, con millones de víctimas por todo el mundo y con grandes repercusiones en diferentes ámbitos como el socio-sanitario, económico o político.

Es el productor de la COVID-19 (coronavirus disease 2019) y pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* (orden *Nidovirales*) que se divide en cuatro géneros siendo los *Alphacoronavirus* y los *Betacoronavirus* los capaces de causar, en mamíferos, infección respiratoria o digestiva, típicamente invernales y frecuentemente leves. (1)

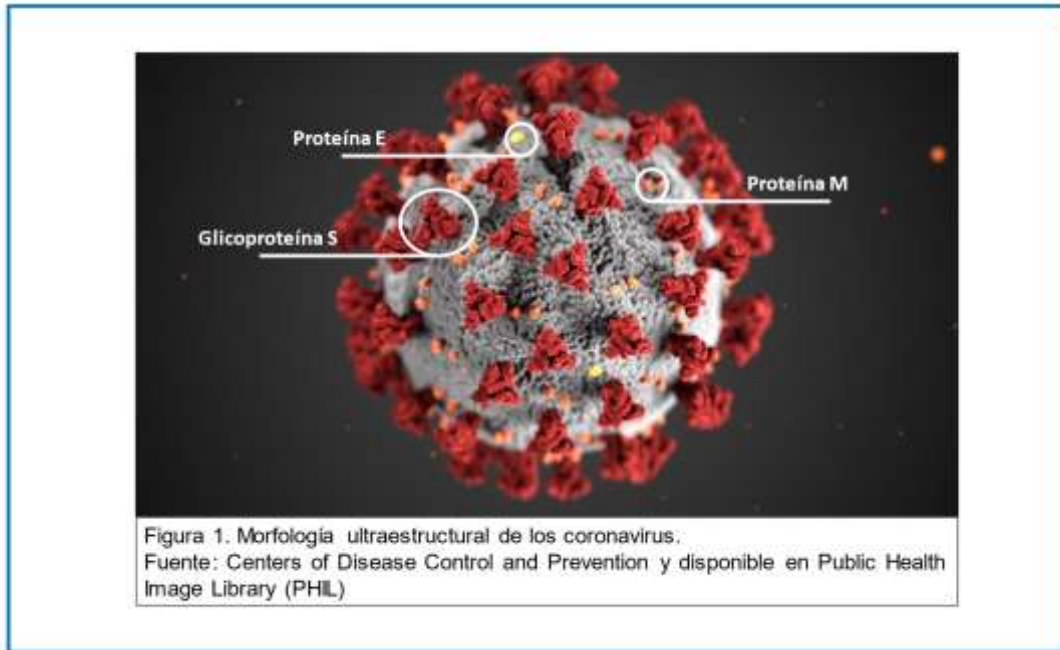
El SARS-CoV-2 se identificó como Betacoronavirus, siendo la longitud de la cadena S su principal determinante. (1, 2)

Sus familiares el SARS y el MERS, provocaron, así mismo, epidemias durante su aparición en China (2002) y Jordania (2012), respectivamente. Tras múltiples investigaciones, se determinó que utilizaban especies animales endémicas como reservorio, por ejemplo, el dromedario, y que se transmitían a través del sistema respiratorio.

Debido a su gravedad cabe destacar el MERS-CoV, un virus altamente letal con una tasa de mortalidad cercana al 35% y que presenta una homología del 50% con el SARS-CoV-2. (3)

Respecto al SARS se expandió hasta por 29 países marcando un precedente en políticas sanitarias en 2002 y representando una homología de hasta el 79% con el SARS-CoV-2. (4)

El virus del SARS-CoV-2 es un virus de ARN compuesto principalmente por 4 proteínas: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside). Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro con membrana y RNA monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva.



La proteína N se encuentra en el interior del virión asociada al ARN viral. Las restantes están asociadas a la membrana viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, formando estructuras que sobresalen de la membrana del virus. Esta proteína contiene el dominio de unión al receptor celular, siendo la proteína determinante del tropismo del virus y encargándose de la fusión de la membrana viral con la celular, liberando así el genoma viral al interior de la célula.

La tasa mutacional estimada del SARS-CoV-2 es similar a la de otros virus del orden *Nidovirales*, pero en su caso es ligeramente menor ya que cuenta con un mecanismo intrínseco de corrección de errores. Sin embargo, se han detectado varias mutaciones respecto a la secuencia de referencia, lo que podría traducir la existencia de un mecanismo de adaptación del virus y explicaría las diferentes variantes que hay en la actualidad, hecho que abre diversos interrogantes ante la aparición de las vacunas. (1, 5)

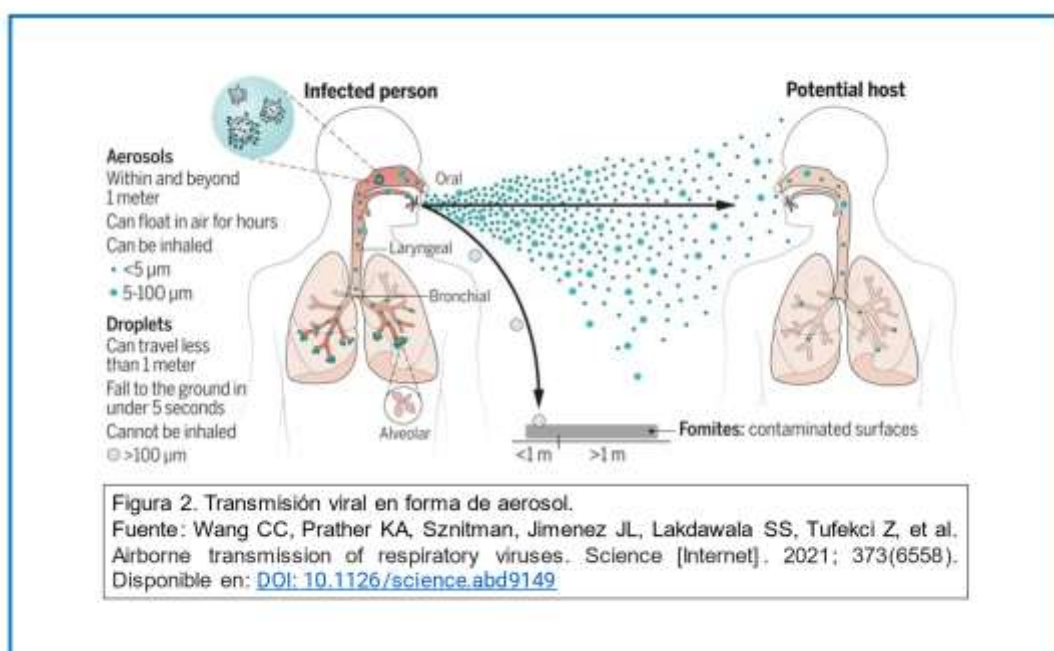
## 1.1.1. PATOGÉNESIS

### 1.1.1.1. TRANSMISIÓN

El reservorio o fuente del SARS-CoV-2 se encuentra todavía por conocer. Sin embargo, la OMS considera 4 hipótesis, siendo las más probables la transmisión zoonótica directa por el murciélago o pangolín (hipótesis obtenida a raíz del estudio comparativo del genoma), y la introducción a través de un hospedador intermedio (en el que podrían suceder diferentes adaptaciones del virus). Otros orígenes menos probables serían a través de la alimentación (cadena de frío) o a través de un accidente de laboratorio.

El SARS-CoV-2 infecta y puede causar la enfermedad en animales, aun así, hay muy pocos casos descritos, por lo que se considera que este hecho no ha contribuido de forma significativa a la pandemia, siendo el motor principal la transmisión humano-humano. Sin embargo, el contacto del virus con otras especies puede inducir mutaciones que den como resultado nuevas variantes pudiendo alterar su transmisibilidad y virulencia, así como la eficacia de los tratamientos o de las vacunas.

Según la evidencia acumulada podríamos concluir tres formas fundamentales de transmisión humano-humano del virus SARS-CoV-2.



a) Por secreciones respiratorias.

Como se describió anteriormente, el SARS-CoV-2 es un virus que causa infección respiratoria o digestiva. Estos dos aparatos constituyen los principales lugares donde el virus reside y se multiplica.

Estudios en ambiente hospitalario en los que se analizaron muestras de aire y suelo de habitaciones con pacientes enfermos de COVID-19, demostraron que el SARS-CoV-2 se concentra y es capaz de mantenerse viable en el aire pudiendo provocar infección, concluyendo así que el virus es capaz de transmitirse a través de aerosoles o partículas suspendidas en el aire.

Criterios epidemiológicos de clasificación establecen que el SARS-CoV-2 es un virus que se transmite en gotas debido a su tamaño, hecho que define su comportamiento aerodinámico. El virus, en su transmisión, recorre una trayectoria “balística” capaz de viajar dos metros como máximo desde el emisor, para después depositarse en el suelo por efecto gravitatorio o, por el contrario, encontrarse con un receptor susceptible y causar la infección. De igual forma, en función del tamaño del aerosol en el que está suspendido, el virus alcanzará, progresivamente, diferentes tramos de la vía respiratoria. De esta manera, aerosoles de 15 a 100 micras alcanzarán las vías respiratorias superiores y, aerosoles menores o iguales a 5 micras tendrán la capacidad de llegar hasta los alveolos.

Otros factores en su transmisión son los espacios mal ventilados (favorece la concentración y recirculación del virus); la distancia entre el caso índice y el sujeto susceptible o la capacidad de acceso del virus a la vía respiratoria y su inhalación (siendo menos probable con el uso de barreras).

Por todo esto se concluye que existe suficiente evidencia como para afirmar que el virus SARS-CoV-2 se transmite a través de aerosoles y que esta transmisión es favorecida a corta distancia, en entornos cerrados, concurridos, mal ventilados, y especialmente si se realizan actividades como gritar, cantar, o hacer ejercicio físico, en las que se liberan gran cantidad de partículas al aire. (6)

b) Por superficies contaminadas (fómites).

En un estudio experimental se simularon las condiciones cotidianas en las que una persona se podía exponer al virus a través de superficies inanimadas (fómites). El experimento consistió en exponer una concentración del virus similar a la expulsada por vías respiratorias en diferentes materiales que fueron el plástico, el aluminio y el vidrio. El virus demostró una gran estabilidad en estas superficies siendo capaz de ser cultivado tras 96 horas de su exposición, con una concentración de proteínas similares a las encontradas en las vías respiratorias. (7)

Otros experimentos sobre objetos de distintos materiales (madera, papel, mascarillas...) han obtenido unos resultados similares al estudio mencionado.

En condiciones reales, en entornos donde se encuentran pacientes COVID-19, se ha encontrado de forma repetida concentraciones de SARS-CoV-2 en diferentes fómites.

Tras los procesos de limpieza y desinfección, se ha detectado en pocas ocasiones material genético perteneciente al SARS-CoV-2 siendo este insuficiente para cultivo. Estas observaciones parecen indicar que, haciendo uso de los procesos de limpieza y desinfección recomendados, la infección a través de fómites es poco probable.

Cabe destacar que las personas susceptibles de contagio, al entrar en contacto con superficies potencialmente contaminadas también lo hacen con el enfermo en el contexto de alta transmisión comunitaria, por lo que es difícil establecer este mecanismo como única vía de transmisión.

c) Otras vías

Otra de las vías estudiadas es la vía vertical, en la que la madre le transmitiría la infección al feto a través de la placenta. Existe discrepancia entre los estudios, aunque se han encontrado concentraciones y los mecanismos necesarios para la infección del SARS-CoV-2 a través de la placenta, estos mismos, se expresan en menor medida que otros virus capaces de infectar por esta vía. Por ello, pese a que la transmisión por vía vertical es posible, la infección en el recién nacido

realmente se produce por el contacto estrecho que existe después del nacimiento. Es importante mencionar que aun habiendo encontrado concentraciones de RNA del virus en la leche materna, no se han hallado virus viables, y en los casos detectados no se ha podido aislar como mecanismo de transmisión.

Una última vía estudiada es la vía fecal-oral. Se ha demostrado la existencia de genoma perteneciente a SARS-CoV-2 en heces y orina de pacientes enfermos, pero esta hipótesis no ha podido ser demostrada porque, aunque curse con síntomas gastrointestinales, estos no son los más frecuentes, lo que indica que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un menor impacto. (6)

#### **1.1.1.2. COLONIZACIÓN E INFECCIÓN**

Como se describió anteriormente, el SARS-CoV-2 se estructura con cuatro proteínas: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid), encontrándose la proteína N asociada al RNA viral y las restantes en la membrana viral. (2)

La infección viral depende principalmente de la proteína S que el SARS-CoV-2 expresa en su superficie. La proteína Spike es la encargada del tropismo viral y para ello posee un dominio de unión al receptor (RBD), el cual es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La ACE2 se expresa en varios órganos, entre ellos el epitelio alveolar tipo II. (2, 8, 9)

En esta relación se exponen los dominios S1 y S2 de la proteína S al receptor ACE2 que se rompen proteolíticamente a través de la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) y la catépsina L. La TMPRSS2 promueve la entrada viral al interior de la célula, mientras, la catépsina L activa la proteína Spike del virus facilitando su unión a los endosomas, siendo así capaz de compensar su entrada en las células deficientes de TMPRSS2. (2, 5, 10)

Una vez interiorizado el genoma, se activan los genes ORF1a y ORF1b. Estos genes se traducen a través de una replicasa viral que los escinde en nucleopéptidos individuales para formar una RNA-polimerasa. La replicasa utiliza

el retículo endoplasmático celular para formar vesículas de doble membrana que facilitan la replicación del genoma y del subgenoma viral.

En última instancia y a través del subgenoma, el SARS-CoV-2 para formar el resto de las partículas de su estructura, autoensamblarse y liberarse al exterior celular, utiliza vías accesorias intrínsecas propias y celulares.

Durante la epidemia de la COVID-19 los pacientes cursaban con infecciones respiratorias que evolucionaban a neumonías graves. Este hecho sugiere que el pulmón es el tropismo principal en la infección por SARS-CoV-2. La presencia de mutaciones clave en el virus, hace posible el contacto estrecho con el receptor ACE2, lo que justifica su mayor afinidad y tal vez mayor infectividad. (2)

### **1.1.1.3. RESPUESTA INMUNE**

La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato generando una potente respuesta a través de la vía del interferón (IFN) de tipo I, de la producción de citoquinas proinflamatorias, y del reclutamiento de neutrófilos y células presentadoras de antígenos. La activación de la respuesta inmune está dirigida a ayudar a eliminar la infección y prevenir la reinfección, lo que condiciona un contexto hiperinflamatorio. (10, 11, 12)

Durante la desregulación del receptor ACE2 ocurre la activación de la vía de IFN tipo I lo que favorece la producción de radicales libres y estrés oxidativo que pueden agravar el daño del tejido pulmonar y activar la cascada de la coagulación, promoviendo así la aparición de eventos trombóticos. (11)

El SARS-CoV-2 posee mecanismos para evadir la respuesta inmune innata facilitando así su replicación y la infección de células vecinas aumentando de esta forma el daño tisular, generando un estado hiperinflamatorio y alterando los mecanismos reguladores de la inmunidad desencadenados. Estos mecanismos, comunes a otros coronavirus, promueven la formación de vesículas de doble membrana donde insertan el RNA intentando así, evitar al receptor de reconocimiento de patrones y la destrucción de proteínas virales. (2, 11)

En la infección por SARS-CoV-2 juegan un papel clave moléculas como los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o los patrones asociados a daño tisular (DAMPs) de los que depende la efectividad de la respuesta inmune. Este reconocimiento implica la activación de la respuesta inmune a través del complemento, monocitos, neutrófilos, liberación de citoquinas... En determinadas situaciones el sistema inmune pierde su regulación actuando de forma aberrante y desproporcionada generando la “tormenta de citoquinas” descrita en los casos COVID-19 graves.

El sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo están estrechamente relacionados. La respuesta inmune adaptativa frente al SARS-CoV-2 se compone fundamentalmente de tres pilares: el primero, los anticuerpos neutralizantes (NAbs), producidos por las células plasmáticas cuya función es evitar que el virus infecte nuevas células; el segundo, serían las células T CD8+ citotóxicas, encargadas de eliminar selectivamente células infectadas por el virus; y el tercero, las células T CD4+ colaboradoras, fundamentales, que coordinan la respuesta inmune y colaboran con las células B en la producción de células plasmáticas, además, ayudan en la creación de células de memoria. (11)

## **1.2. COVID-19**

### **1.2.1. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

En su origen la infección por SARS-CoV-2 se describió como una serie de casos de neumonía atípica con exposición común un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causal del brote epidémico a un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, donde identificaron posteriormente al denominado SARS-CoV-2. El brote de este nuevo coronavirus, iniciado en la República Popular de China, fue declarado por el Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). Convirtiéndose así en la 6ª ESPII desde la entrada en vigor del RSI en 2005. (13, 14)

Inicialmente, fue en China donde se reunieron la mayoría de los casos. Pero con el tiempo, el patógeno se diseminó por el resto del mundo, obligando a la OMS a declarar el 12 de marzo de 2020 la situación de pandemia mundial por la COVID-19. (15)

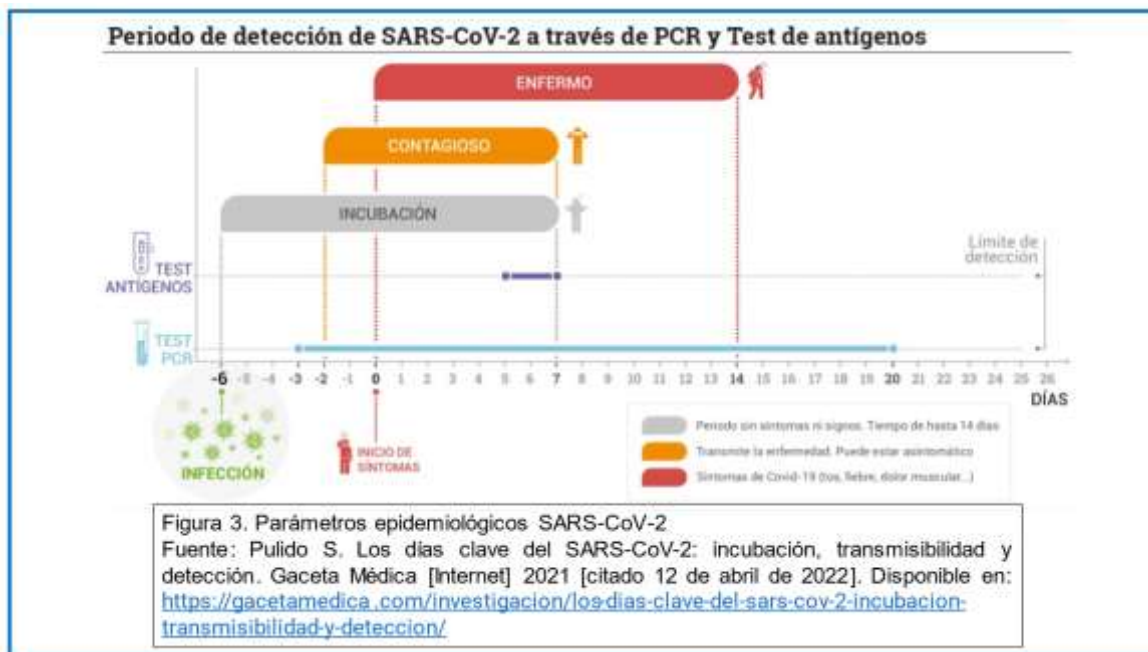
A finales de 2020 con la aparición de las vacunas, se inicia la vacunación masiva de la población lo que parece haber mejorado la situación, al identificarse menos casos, producirse menos fallecimientos y generarse una menor presión asistencial.

Hasta el momento de redacción de este trabajo, la pandemia no ha dejado de evolucionar, alcanzando cifras de más de 500 millones de casos confirmados en todo el mundo y más de 6 millones de fallecidos (16). Con la llegada de las vacunas se ha frenado el avance de la curva epidemiológica, pero la situación actual sigue siendo de incertidumbre debido a la aparición de nuevas variantes.

Los periodos de actividad de la enfermedad justifican el adoptar ciertas actuaciones médicas, como el aislamiento. Tras la colonización e infección de la célula comienza el periodo de incubación. Se trata del periodo de tiempo que transcurre desde la obtención de la infección hasta el desarrollo de los síntomas, en el caso del SARS-CoV-2 es de 5,1 días (IC 95% 4,5 a 5,8).

Tras este primer periodo vendría un segundo periodo clínico o duración de la enfermedad, en el cual el paciente presenta una serie de signos y síntomas de diferente gravedad. Este periodo, por sus características, condiciona tanto el pronóstico como el tratamiento, así como las secuelas que puedan resultar en el paciente. En el caso del SARS-CoV-2 la duración de este periodo es variable. En pacientes donde la enfermedad termina siendo leve, el tiempo medio de duración de la enfermedad ha sido de unos 14 días. En pacientes más graves e incluso críticos este periodo ha sido de 3-6 semanas, siendo 1 semana el tiempo transcurrido hasta la aparición de síntomas graves (como la hipoxemia) y de 2-8 semanas hasta el fallecimiento.

Cabe destacar que, aun siendo esta la norma, se ha constatado la existencia de casos en los que los síntomas han durado hasta meses, convirtiéndose en una entidad propia denominada COVID-19 persistente o “Long COVID”.



Para detectar al SARS-CoV-2 la técnica ampliamente utilizada es la RT-PCR, que se ha utilizado con cierta controversia debido a su capacidad para detectar el RNA viral durante largos periodos de tiempo que no siempre pueden estar relacionados con la capacidad infectiva del virus. Estos estudios pueden ser complementados con la cuantificación del RNA (carga viral) para determinar la capacidad infectiva de los virus que se eliminan.

Otros parámetros epidemiológicos como la tasa de ataque secundario y el número básico o efectivo de reproducción, que dependen de diferentes factores (número de contactos estrechos, tipo y duración de la exposición, cantidad de virus viable, ausencia de medidas de protección...) informan sobre la cantidad de casos que pueden derivar del contacto con un paciente enfermo. Se trata de valores dinámicos que varían en función de las condiciones dadas en su transmisión. (17)

### 1.2.1.1. INFLUENCIA DE VARIANTES

El SARS-CoV-2 ha sufrido una serie de mutaciones desde su origen hasta el momento actual. Estos cambios pueden otorgar al virus características con gran impacto en la salud pública a través de modificaciones en su transmisibilidad, virulencia (gravedad y/o letalidad), escape de la respuesta inmune, disminución de la respuesta al tratamiento o disminución en la sensibilidad de los métodos de diagnóstico.

De todas las posibles variables que existen del SARS-CoV-2 cinco son las catalogadas de preocupación o de interés. Se recogen en la siguiente tabla: (17)

TABLA 1. Influencia de las variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto en la salud pública sobre los parámetros epidemiológicos, respecto a las variantes que circulaban previamente. = sin cambios; A aumento; PA probable aumento; D disminución. Fuente: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (15)

	Alfa	Beta	Gamma	Delta	Ómicron
Periodo de incubación	=	=	=	=/D	D
Duración de la enfermedad	=	=	=	=	D*
Número de reproducción	A	=	=	A	A
Tasa ataque secundario	A	=	=	A	A
Periodo infectivo	PA	=	=	=	D*
Distribución edad y sexo	=	=	=	=	=
Gravedad	A	=	=	=	D*
Letalidad	A	=	=	=	D*

### 1.2.2. FISIOPATOLOGÍA

El SARS-CoV-2 entra en la célula epitelial a través del receptor ACE2. En esta célula, el virus se multiplica para después liberarse al exterior e infectar las células vecinas y poco a poco, diseminarse desde la cavidad nasal hasta los alveolos pulmonares.

En el alveolo, el SARS-CoV-2 afecta al vaso pulmonar que aumenta su permeabilidad alterando el intercambio gaseoso, dando como resultado edema y daño pulmonar, generando un fallo respiratorio secundario con hipoxemia y aumento del trabajo respiratorio, que pueden llegar a ser muy graves.

Desde este punto, el SARS-CoV-2 puede acceder a la sangre y causar una viremia que se expanda a distintos órganos que contengan el receptor ACE2. De estos tiene especial importancia el cerebro, donde a través de eventos trombóticos puede originar isquemia, coma, parálisis... y eventualmente la muerte. (11)

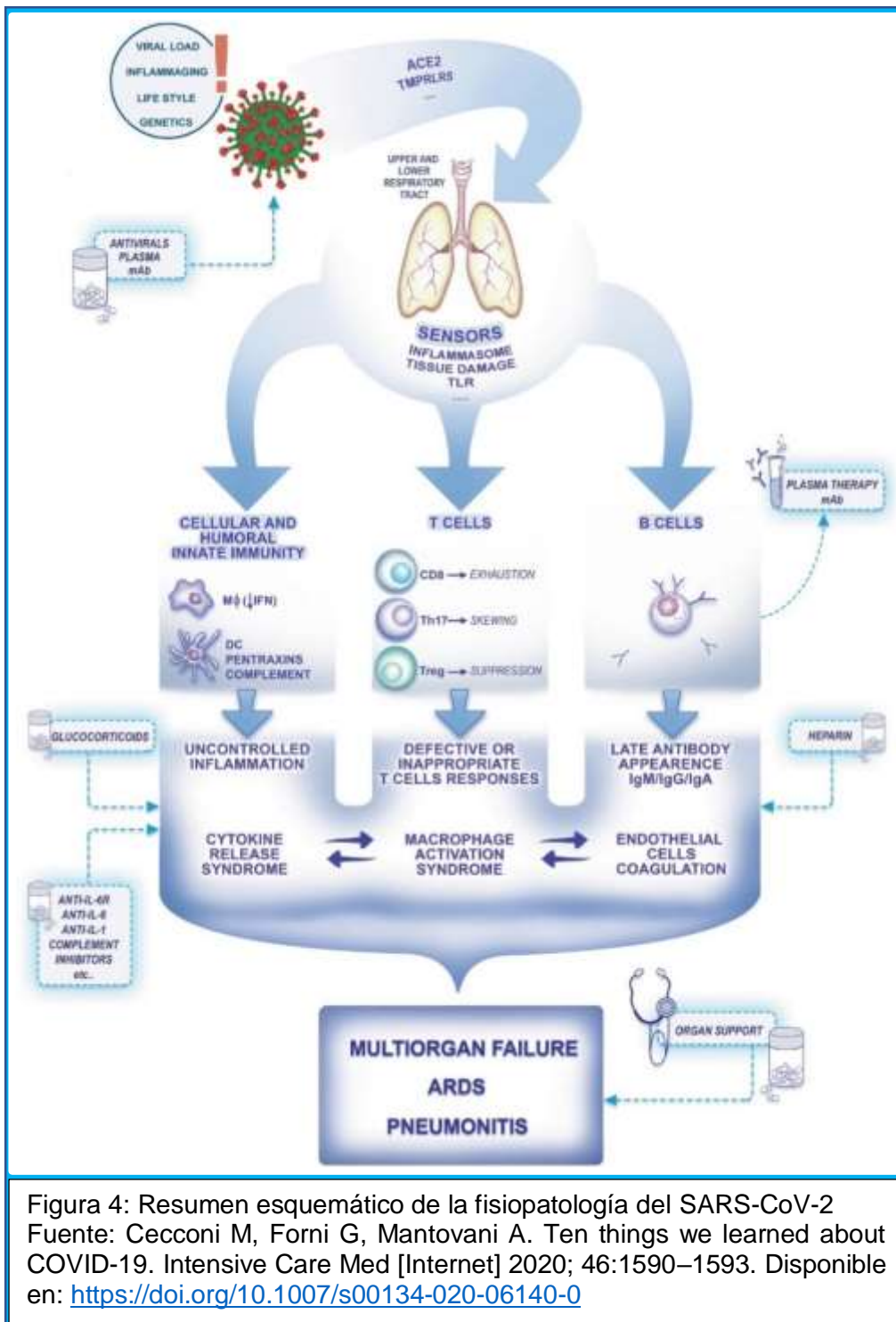


Figura 4: Resumen esquemático de la fisiopatología del SARS-CoV-2  
 Fuente: Cecconi M, Forni G, Mantovani A. Ten things we learned about COVID-19. Intensive Care Med [Internet] 2020; 46:1590–1593. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06140-0>

Más allá del daño orgánico específico, especialmente en el sistema respiratorio, la infección por SARS-CoV-2 genera dos repercusiones sistémicas que influyen de forma sustancial en la evolución de los pacientes y sobre las que se han dirigido distintas alternativas terapéuticas:

1. Un proceso inflamatorio desorganizado
2. Un estado procoagulante

### **1.2.2.1. RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN COVID -19**

#### **1.2.2.1.1. RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA**

Durante el proceso infeccioso se activan diferentes mecanismos por los cuales el organismo intenta defenderse del daño orgánico causado por el patógeno. Esta respuesta orgánica de defensa es llevada a cabo por la inmunidad innata y adaptativa, que tienen como objetivos fundamentales limitar el daño de la agresión producida y fomentar la acción de agentes reparadores.

La respuesta inicial es mediada principalmente por la inmunidad innata, que constituye el primer nivel de defensa y se caracteriza por ser rápida, regular e inespecífica. Esta respuesta engloba células como monocitos, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales, células asesinas (NK), mastocitos y moléculas como citocinas y quimiocinas, que actúan como mediadores del proceso inflamatorio. Esta inmunidad se estimula a través de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que responden ante dos tipos de moléculas denominadas patrón molecular asociado a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). (5)

Es importante mencionar que la respuesta inflamatoria debe mantener un equilibrio, siendo lo suficientemente intensa como para afrontar una adecuada respuesta a la infección y posterior reparación de los tejidos dañados, pero sin exceder dicha intensidad lo que podría generar igualmente daño tisular y orgánico. Para que este equilibrio se mantenga resulta necesario una síntesis proporcional de factores pro- y antiinflamatorios. Este hecho se conoce como

síndrome de respuesta antagónica mixta (MARS) que se compone de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y un síndrome de respuesta compensatoria anti-inflamatoria (CARS).

Durante la infección, las células dendríticas y los macrófagos secretan una gran cantidad de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que se activan como resultado de la estimulación excesiva y continua del sistema inmunológico. Esta situación puede conducir a un estado hiperinflamatorio capaz de producir un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (10)

La respuesta inmune se activa a través de PAMP como mencionábamos con anterioridad, hecho que se deriva en la activación en cascada de moléculas y la producción de citoquinas. Las células dañadas provocan la activación de DAMP, estimulando aún más la respuesta inmune innata, dando como resultado una sobreactivación de la respuesta inmune.

Esta sobreexpresión del sistema inmune innato se traduce en la afluencia de neutrófilos, monocitos-macrófagos y la liberación de grandes cantidades de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en el lugar de la lesión generando una tormenta de citoquinas que provocan un aumento de la inflamación y daño severo orgánico localizado pero capaz de extenderse a otros tejidos. (5)

Esta tormenta de citoquinas o hipercitocinemia puede derivar en varios escenarios clínicos, incluido el síndrome de activación macrofágico (MAS), que pueden evolucionar rápida y simultáneamente.

Durante la tormenta de citoquinas puede aparecer un cuadro denominado síndrome de fuga capilar (CLS) que cursa con edema severo, aumento de peso e hipotensión que, a diferencia de MAS, se asocia a disfunción endotelial, con retención difusa de líquidos y daño orgánico progresivo. Este escenario, está relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) el cual puede progresar a síndrome de disfunción multiorgánica.

La tormenta de citocinas puede producir daño a través de: citocinas derivadas de los órganos linfoides o sus células y de citocinas que emergen de las células infectadas o tejidos no linfoides dañados. (18)

La existencia de los síndromes expuestos justifica la creación de diversas escalas de predicción en la evolución de los pacientes, como la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), que predice la mortalidad del paciente séptico concentrándose en la evaluación de seis ítems, la escala Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) o la escala Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) utilizadas también como predictoras de mortalidad.

Durante el proceso inflamatorio se liberan gran cantidad de moléculas al torrente sanguíneo. Estas sustancias son evidenciables y cuantificables con la tecnología actual. Las más medidas de forma habitual son: la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina, el recuento y valor absoluto de células pertenecientes a la inmunidad como los neutrófilos, los monocitos, los linfocitos y las interleucinas (IL 1 y 6).

#### **1.2.2.1.2. COVID-19 Y RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA**

Durante la infección por COVID-19 se produce una replicación viral más rápida que la capacidad de respuesta del sistema inmunológico, desencadenando una respuesta inmune aberrante que se sale de control, aumentando la inflamación local en los pulmones que termina generalizando a otros órganos y finalmente se agota. (5)

El RNA del virus SARS-CoV-2 actúa como mecanismo activador de la respuesta inmune a través de PRR. Los PRR se dividen en cuatro familias: receptores de tipo toll (TLR), receptores de tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR), receptores de lectina de tipo C (CLR) y RIG -1 como receptores (RLR).

Los TLR juegan un importante papel en el reconocimiento del virus. Estos receptores se expresan principalmente en las células inmunes y están especializados para reconocer diferentes PAMP: TLR3 y TLR9 reconocen virus, TLR3 controla la inmunidad basada en interferón tipo I (IFN)...

En la célula, el RNA viral es identificado por los receptores TLR y estimula genes concretos (MDA5, RIG-1...) derivando en la activación en cascada de moléculas y en la producción de citoquinas, especialmente IFN-I.

Otra vía involucrada en la actividad antiviral son los RLR que, tras su activación, conducen a la transcripción de genes que codifican IFN de tipo I. El IFN de tipo I coordina más respuestas inmunitarias celulares contra la infección por virus y, por lo tanto, son esenciales en la inmunidad antiviral.

Adicionalmente, las células dañadas por la replicación viral provocan la activación de DAMP, estimulando aún más la respuesta inmune innata, dando como resultado, una sobreactivación de la respuesta inmune que provoca una desregulación en la producción de IFN-I. (10)

Esta sobreexpresión del sistema inmune se traduce en el aumento de la celularidad inmunitaria, así como en la liberación de grandes cantidades de moléculas proinflamatorias en el lugar de la lesión, generando una tormenta de citoquinas que provoca un aumento de la inflamación y daño pulmonar severo.

Las citocinas liberadas tienen diferentes acciones y diferentes respuestas orgánicas. Dentro de estas moléculas, merecen especial atención la IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , especies reactivas de oxígeno (ROS) y el óxido nítrico (NO) por sus repercusiones a nivel pulmonar.

La IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$  inducen la expresión de hialuronano sintasa 2 (HAS2) en el endotelio, las células epiteliales alveolares y los fibroblastos, aumentando drásticamente la absorción de agua, resultando en la formación de una gelatina líquida en el pulmón que dificulta la respiración.

El NO y ROS fomentan la permeabilidad endotelial y la extravasación de células inmunes a los pulmones dañando así el epitelio alveolar, el intercambio gaseoso y produciendo finalmente dificultad respiratoria.

El endotelio activado a su vez es capaz de secretar citocinas y quimiocinas proinflamatorias que reclutan más células inmunes capaces de exacerbar la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias.

Por su parte, las células dendríticas y los macrófagos secretan una gran cantidad de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que se activan como resultado de la estimulación excesiva y continua del sistema inmunológico, llevando a un daño orgánico más pronunciado y a un estado hiperinflamatorio denominado COVID-CS, capaz de producir la muerte del paciente. (10)

La infección grave por SARS-CoV-2 conduce a la activación inmunitaria intrapulmonar, produciendo la activación regional de macrófagos con inmunotrombosis pulmonar, denominada coagulopatía intravascular pulmonar (PIC), que habitualmente encaja en el escenario de SIRS.

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, rápidamente se supo que muchos casos COVID-19 grave tenían características de tormenta de citocinas, a medida que se hizo evidente el espectro de manifestaciones clínicas, quedó claro que eran causa de un "síndrome hiperinflamatorio".

Los datos que respaldan la eficacia de los corticosteroides para COVID-19 atestiguan una desregulación grave de citocinas específicas del pulmón y principalmente de origen pulmonar, con "inundación de citocinas local" en lugar de una tormenta de citocinas global, dando a entender que el problema principal en la neumonía por COVID-19 es la infección tisular grave y las respuestas multifacéticas de citocinas específicas de tejido. (18)

#### **1.2.2.2. ALTERACIÓN TROMBOGÉNICA EN COVID-19**

##### **1.2.2.2.1. HEMOSTASIA**

La hemostasia comprende una serie de mecanismos destinados a mantener la integridad del sistema circulatorio. El daño en la pared vascular y la extravasación de sangre son los elementos que en condiciones normales desembocan esta respuesta reparadora. La hemostasia, para su estudio, se divide en tres etapas.

#### a) Hemostasia primaria

Cuando sucede una lesión vascular, el vaso se contrae, y como consecuencia de esa noxa expone el colágeno del subendotelio permitiendo la activación de las plaquetas que se adhieren a éste. Esta fase inicial se denomina adhesión plaquetaria y depende de receptores específicos, siendo los más importantes en esta unión la GPIb/IX y el factor de von Willebrand. Durante esta fase, las plaquetas pierden su forma habitual para convertirse en esferas con pseudópodos.

Simultáneamente, desde las plaquetas, se produce una secreción de sustancias activas contenidas en gránulos que estimulan la formación del coágulo y la reparación tisular. Esta segunda fase es conocida como fase de activación y secreción plaquetar.

La última fase de la hemostasia primaria es la agregación plaquetar. Las sustancias liberadas por la plaqueta estimulan la unión de plaquetas entre sí, el reclutamiento de más plaquetas y el crecimiento del coágulo. Para que la agregación plaquetar sea posible se requiere fibrinógeno y la GPIIb/IIIa.

Como resultado de esta primera etapa el coágulo es una masa de plaquetas degranuladas, empacadas y con poca fibrina. (19)

#### b) Hemostasia secundaria

Esta etapa de la hemostasia comprende la activación de la cascada de la coagulación y se puede activar mediante dos vías, la extrínseca y la intrínseca, que al final confluyen en una única, conocida como vía común.

Esta cascada de reacciones puede iniciarse a través del contacto con superficies del vaso (factor XII, vía intrínseca), o a través del factor tisular (vía extrínseca).

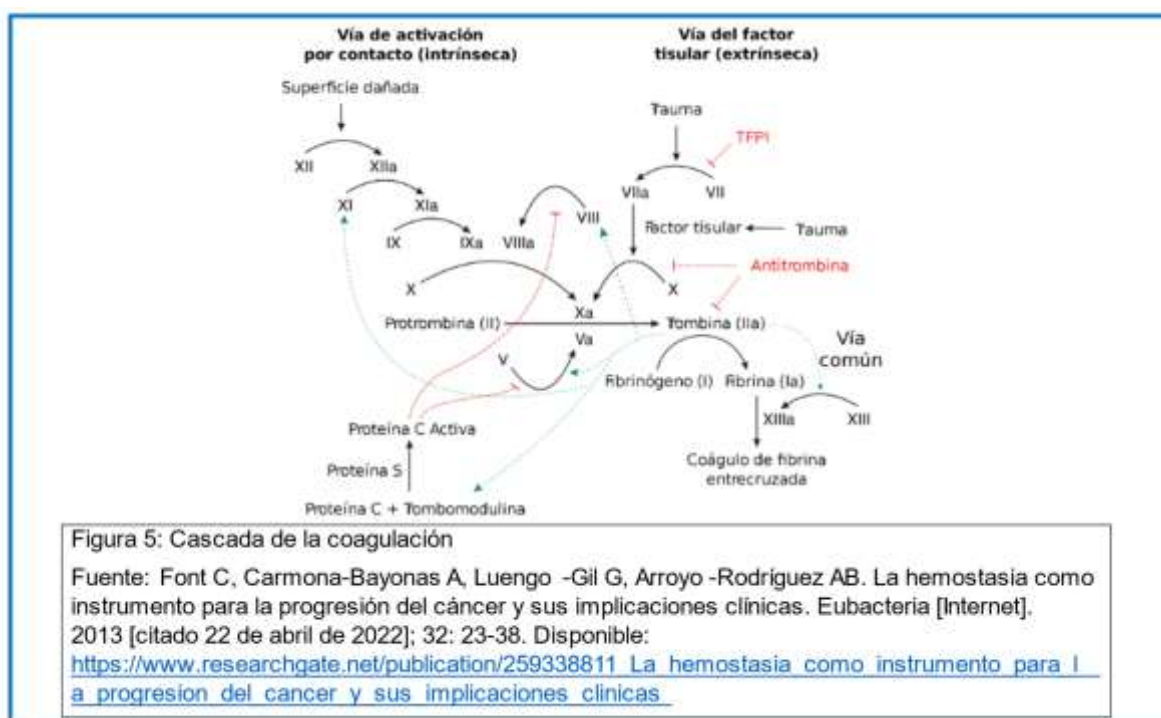
La vía intrínseca comienza tras la exposición del subendotelio que interacciona con los factores presentes en el plasma, produciendo la activación secuencial de los distintos factores, donde el factor XII actúa como verdadero iniciador. Esta cascada de reacciones resulta en la formación del complejo tenasa intrínseco,

formado por los factores IX, VIII, Ca<sup>++</sup> y fosfolípidos, y es capaz de activar la vía común a través del factor X.

En la vía extrínseca se activa el factor VII (dependiente de vitamina K). El factor VII, en el plasma, se une al factor tisular, Ca<sup>++</sup> y fosfolípidos formando el complejo tenasa extrínseco. Este complejo es capaz de activar los factores X y IX iniciando así la vía común.

En la vía común a través de la activación del factor X convergen las dos vías anteriores. El factor X junto al factor V, protrombina, Ca<sup>++</sup> y fosfolípidos forman el complejo protombinasa, este complejo es el encargado de transformar la protombina en trombina, la cual se encargará de transformar el fibrinógeno en fibrina, producto final de la cascada de la coagulación y fundamental en la estabilización del coágulo.

Esta fibrina, en última estancia, se polimeriza y se estabiliza por acción del factor XIII formando finalmente el coágulo. (20)



### c) Fibrinólisis

El estado fisiológico de la coagulación corresponde con una tendencia a mantener la coagulación limitada a la región vascular dañada o a prevenir el inicio patológico de la coagulación. Este estado se consigue a través de diferentes mecanismos inhibidores, como el inhibidor de la vía del factor tisular, la antitrombina, óxido nítrico, prostaciclina o ecto-ADPasa.

Una vez formado el coágulo, la fibrinólisis mediada por plasmina (precursor plasminógeno) es la responsable de eliminarlo. Desde el momento en que se está formando el coágulo, el sistema fibrinolítico se activa para iniciar su ruptura. La plasmina escinde la fibrina en productos solubles de degradación, de los que tiene especial importancia el dímero-D.

La fibrinólisis es esencial para deshacer los coágulos durante el proceso de cicatrización y de remover los coágulos intravasculares que se puedan manifestar como trombosis. (19)

Como resultado de todo este mecanismo se liberan moléculas detectables y cuantificables en el torrente sanguíneo que traducen la funcionalidad del proceso y que se utilizan en la práctica clínica diaria para evaluar el estado de la coagulación de los pacientes. Algunos de los parámetros analíticos que se emplean de forma habitual son: dímero-D, recuento plaquetar, volumen plaquetar medio, ancho de distribución plaquetar, índice internacional normalizado, tiempo de tromboplastina parcial activada, etc.

#### **1.2.2.2. COVID-19 Y COAGULACIÓN**

La evidencia acumulada establece que la COVID-19 predispone a los pacientes a trastornos tromboembólicos. Esta enfermedad se ha visto implicada en numerosas complicaciones cardiovasculares incluso en pacientes sin historia cardiovascular previa, así como en eventos cerebrovasculares o de otras localizaciones.

Se ha observado que en pacientes con COVID-19 grave existe una alta incidencia de eventos trombóticos arteriales y venosos, eventos que se han ligado a mayores tasas de mortalidad. El mecanismo exacto subyacente de la formación de trombos en la COVID-19 está aún por conocer. La anticoagulación, por el contrario, se asocia con un riesgo reducido de mortalidad.

Durante la infección se produce una activación plaquetar desembocando una serie de procesos que resultan en la formación del trombo plaquetario, responsable de los fenómenos isquémicos y embolismos pulmonares.

Las plaquetas, mediadores clave, se encuentran hiperactivadas en los pacientes COVID-19. Estudios afirman que eventos como la activación plaquetaria, adhesión, infiltración y respuesta inflamatoria, contribuyen a la lesión pulmonar y la trombosis microvascular producidas en la COVID-19. Está aceptado que, durante la infección viral, se crea un microambiente inflamatorio que activa indirectamente a las plaquetas y ocasiona disfunción endotelial (inmunotrombosis). Sin embargo, existen virus capaces de relacionarse directamente con las plaquetas, sirviendo esta activación como complemento de la anterior. Se ha observado que el SARS-CoV-2 no solo es capaz de relacionarse directamente con la plaqueta, sino que también es capaz de infectarla.

Las plaquetas expresan en su superficie los receptores ACE2 y TMPRSS2. El SARS-CoV-2, a través de la proteína S, se une directamente al receptor ACE2 plaquetar y estimula su activación en especies in vitro. La proteína Spike, potencia la formación de trombos en especies in vivo. Esta activación se realiza de forma directa y resulta en la liberación de factores de la coagulación, secreción de citoquinas inflamatorias y la formación de agregados leucocito-plaquetares.

La proteína Spike del SARS-CoV-2, como mencionábamos anteriormente, se compone de 2 dominios, habiéndose observado que el dominio S1 es el responsable de la unión de la proteína Spike y el receptor ACE2, regulando así la función plaquetar, lo que refuerza el hallazgo de que en S1 se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD). El aumento de la secreción de gránulos

densos en las plaquetas, liberación de ATP y agregación plaquetar es concentración-dependiente de la proteína Spike.

El SARS-CoV-2 estimula el factor 4 plaquetario (PF4), TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-1 $\beta$  y la secreción de plaquetas. Se ha demostrado que casos graves y críticos por COVID-19 presentaron mayor concentración plasmática de moléculas como PF-4 y P-selectina (molécula clave en la adhesión de leucocitos y plaquetas), resultando en un aumento de la proporción de agregados leucocito-plaqueares (PLA). (21)

Las plaquetas almacenan en los gránulos  $\alpha$  una serie de factores de la coagulación e inflamatorios que se liberan para potenciar la cascada inflamatoria. El SARS-CoV-2 participa en este acto induciendo la expresión de P-selectina, estimulando la secreción de gránulos  $\alpha$ , además, es capaz de estimular directamente la liberación de Factor V y XIII. (21, 22)

Los pacientes con COVID-19 experimentan un aumento en la activación plaquetaria, la cual, tiene las siguientes características: las plaquetas expresan de forma robusta ACE2 y TMPRSS2 y, el SARS-CoV-2 a través de su proteína Spike, estimula la función plaquetaria y la formación de trombos a través de la Vía MAPK dependiente de ACE2. La fosforilación de MAPK genera tromboxano activando cPLA2 en plaquetas, esta activación también facilita la secreción plaquetar y la retracción del coágulo. (21, 23)

Pacientes críticos y graves por COVID-19 presentaron parámetros plaquetarios anormales: recuento plaquetar (RP) e índice plaquetario reducidos, aumento del volumen plaquetar medio (VPM) y de la distribución plaquetar ancha (PDW). También cursaron con parámetros de coagulación anormales que incluyen aumento del tiempo de protrombina, índice internacional normalizado (INR), tiempo de tromboplastina parcial activada, dímero D y productos de degradación del fibrinógeno, así como disminución de la actividad del tiempo de almacenamiento. Estos pacientes de acuerdo con el aumento del VPM presentaron mayor activación de la integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 y expresión de P-selectina en plaquetas. (21)

Además, se ha observado que pacientes con COVID-19 leve y moderado presentaron recuentos plaquetarios disminuidos y VPM aumentado, en comparación con pacientes sin COVID-19. El mecanismo por el cual la COVID-19 induce el cambio de las plaquetas e índices de la coagulación, es probablemente multifactorial. (21, 24)

Algunos estudios han encontrado una relación entre la trombocitopenia, la gravedad de la COVID 19 y la mortalidad asociada. Estos estudios revelan que la mortalidad aumenta a medida que disminuye el recuento de plaquetas, aunque existen discrepancias. Estas diferencias entre estudios pueden estar relacionadas con el momento de la prueba, además, en la mayoría de los países se comenzaron tratamientos como la hidroxicloroquina que pueden producir trombocitopenia.

Tres hipótesis se han desarrollado para explicar este fenómeno en relación con el recuento de plaquetas: en primer lugar, como con otros coronavirus, la trombocitopenia es debida a una infección de la médula ósea; en segundo lugar, las plaquetas se destruyen por acción del sistema inmunológico; y, en tercer lugar, las plaquetas se consumen debido a su agregación en los pulmones.

Cabe destacar que un mayor número de plaquetas jóvenes es funcionalmente más activo, y que estos cambios pueden explicar el aumento de plaquetas, VPM, PDW... (24)

### **1.2.3. CLÍNICA**

La COVID-19 puede cursar en un paciente enfermo de forma silente, este hecho es conocido como caso asintomático. El cálculo de esta proporción de casos o de la posibilidad de cursar la enfermedad de forma asintomática es complejo, variable y está marcado por diferentes factores, cabe destacar que algunos estudios demuestran que es más frecuente que los niños cursen la enfermedad de forma asintomática.

Respecto a los casos sintomáticos, la clínica se mantiene más o menos estable en todas las poblaciones con ligeras diferencias en la frecuencia. En España, los

signos y síntomas más frecuentes de la COVID-19 son: Fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%).

Además de los síntomas ya mencionados se conocen otra gran cantidad de síntomas que clasificados por sistemas son: (25)

- Neurológicos: mareos, alteración del nivel de conciencia, accidentes cerebrovasculares, ataxia, epilepsia y neuralgia.
- Cardiológicos: fallo cardiaco o daño miocárdico agudo.
- Oftalmológicos: ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño y congestión conjuntival.
- Otorrinolaringológicos: dolor facial, obstrucción nasal, anosmia-hiposmia e hipogeusia-disgeusia. Siendo la alteración del olfato y gusto de especial importancia, ya que con frecuencia se presentan como primer síntoma.
- Dermatológicas: presentan gran variedad; erupciones tipo rash, erupciones urticariales vesiculosas, lesiones acro-cianóticas parcheadas, ampollas...
- Hematológicas: sobre todo fenómenos trombóticos que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardiaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda.

Un porcentaje de los casos sintomáticos evolucionan hacia cuadros graves, caracterizados, principalmente, por el desarrollo de una neumonía intersticial. Estos casos suelen asociar una hipoxemia parcialmente resistente a la oxigenoterapia pero que, normalmente, puede ser tratada, exclusivamente con oxígeno a concentraciones intermedias. De este grupo de casos, que suelen precisar hospitalización, un pequeño porcentaje evolucionan hacia un Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA), discretamente distinto a otros y caracterizado por una alteración grave de la capacidad de oxigenación pero con

una escasa alteración, al menos inicialmente, de la distensibilidad pulmonar. Esta variante de SDRA se caracteriza, pues, por una severa hipoxemia resistente a la oxigenoterapia apenas acompañada de disnea ni signos de trabajo respiratorio. Esta circunstancia clínica ha llegado a ser denominada “hipoxemia feliz” por la escasa sensación disneica de los pacientes. Este último grupo de pacientes suelen precisar soporte respiratorio (invasivo o no) y los más graves, ingreso en UCI. (26)

En cualquiera de las anteriores circunstancias, la coexistencia de ciertas enfermedades con la COVID-19 condiciona un peor pronóstico y la necesidad de un tratamiento más intensivo. Las enfermedades que parecen tener una asociación con la COVID-19 y que empeoran la situación clínica del paciente según estudios son las siguientes: enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes mellitus, sobre todo. Otras enfermedades que tienen un menor nivel de asociación son las enfermedades neurológicas o el cáncer. (25)

#### **1.2.4. PROTOCOLO TERAPÉUTICO**

##### **1.2.4.1. MANEJO CLÍNICO**

El manejo clínico de la COVID-19 comienza con la definición clínica de la enfermedad, para ello realizaremos una anamnesis dirigida preguntando sobre síntomas y signos compatibles con la presencia de infección respiratoria. Es imprescindible no olvidar que el personal sanitario deberá ir protegido con el equipo de protección individual (EPI) correspondiente en todo momento.

Si tras la evaluación de su patología y comorbilidad, se establece la sospecha de infección por COVID-19, se informará al paciente y se le recomendará la realización de una RT-PCR, además se tomarán las muestras correspondientes dentro de las primeras 24 horas. Con el resultado de la RT-PCR, se tomará la decisión de levantar las medidas de aislamiento (que el paciente debe cumplir desde que se establece el diagnóstico de caso sospechoso) o de mantener las mismas. (27)

Si la enfermedad cursa con sintomatología leve, se indicará la realización de aislamiento domiciliario durante 10 días, siempre que el cuadro clínico se resuelva. Si el paciente presenta criterios de gravedad, será derivado al centro hospitalario correspondiente. (27, 28)

En el medio hospitalario, la valoración inicial de la COVID-19 se enfoca en el reconocimiento de la gravedad de la insuficiencia respiratoria que este produce para ello podemos ayudarnos de diversas escalas que, aun sin sustituir el juicio clínico del profesional, son un apoyo en la toma de decisiones.

Como escala de gravedad el Ministerio de Sanidad de España, en su documento técnico sobre el manejo hospitalario de la COVID-19 del 18 de junio de 2020 recomienda el uso de la escala SOFA, y para valorar la necesidad de ingreso en UCI recomienda la escala de gravedad CURB65 o los criterios ATS/IDSA. En el manejo inicial del paciente no grave se realizará la monitorización continua, por si el paciente evoluciona y adquiriera criterios de gravedad. (28)

#### **1.2.4.2. TRATAMIENTO DE SOPORTE EN COVID-19**

En el supuesto de cursar con insuficiencia respiratoria, deberá iniciarse oxigenoterapia hasta alcanzar la saturación de oxígeno adecuada, esta será dosificada a través de una mascarilla ajustando el flujo a sus necesidades, si fuera necesario podrá hacerse uso de broncodilatadores, aunque estos no suelen ser necesarios. (28)

En caso de una mala evolución, el paciente puede requerir un soporte respiratorio creciente y en los casos más graves, ingreso en UCI. Este soporte respiratorio se aplicará de forma escalonada dependiendo de la evolución del paciente y consta de:

- Oxigenoterapia con mascarilla reservorio a alto flujo (10-15L/min) y FiO<sub>2</sub> al 60-95%.

- Oxigenoterapia de alto flujo que permite la aplicación de una FiO<sub>2</sub> de hasta el 100% y una pequeña presión positiva al final de la espiración (PEEP) sobre la parte más alta de la vía aérea.
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en modo BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure), que en ningún caso retrasará la necesidad de intubación. Esta técnica se reserva a pacientes muy concretos, se excluye casos con hipercapnia, inestabilidad hemodinámica o fallo multiorgánico.
- Intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva (VMI). La VMI suele precisar altos niveles de PEEP y en ocasiones el refuerzo mediante la aplicación de ventilación en prono o la inspiración de óxido nítrico.
- En última instancia se podrá recurrir a la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). Para su uso, el paciente debe persistir con insuficiencia respiratoria grave tras haber fracasado las medidas terapéuticas anteriores y debe cumplir los criterios de tratamiento con ECMO correspondientes.

Durante todo este periodo se debe mantener una monitorización estrecha del paciente, así como el balance de fluidos para evitar en la medida de lo posible la formación de edema pulmonar. También se podrá recurrir a la sedorrelajación y a la toma de medidas posturales para ayudar en la ventilación, además, se debe prevenir las posibles complicaciones que puedan derivar de la enfermedad o del proceso hospitalario (tromboembolismo pulmonar, infección del catéter...). (29)

#### **1.2.4.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SARS-CoV-2**

El tratamiento farmacológico podemos clasificarlo en un triple nivel.

En primer lugar, el empleo de fármacos inmunomoduladores cuyo objetivo sería evitar los estados de hiperreacción inflamatoria.

El uso de corticoides en los pacientes COVID-19 se encuentra ampliamente extendido debido a que se asocian a una menor mortalidad en los pacientes críticos, aun siendo esto un hecho, los estudios no respaldan esta práctica. Algunos hallazgos demuestran que la metilprednisolona podría reducir la tasa de mortalidad en los pacientes COVID-19 graves, por lo que, su uso en estos pacientes si estaría justificado en combinación con la terapia de soporte. (30)

Otra terapia que ha demostrado reducir la mortalidad ha sido la combinación de tocilizumab (agente inmunosupresor, inhibidor de la IL-6) al tratamiento corticoideo en pacientes hospitalizados que cursan con descompensación respiratoria precoz. Un fármaco con aplicaciones similares es el salirumab. (30) También se ha propuesto el empleo de inhibidores de la IL-1 (anakinra, canakinumab y rilonacept) aunque con peores resultados. (31)

En segundo lugar, encontraríamos los tratamientos antivirales. Como tratamiento dirigido frente al SARS-CoV-2 se ha propuesto el remdesivir (análogo de nucleótido), este fármaco interfiere en la polimerización del RNA del virus, pareciendo acortar el tiempo de recuperación y reducir la mortalidad en pacientes no graves, pero se ha asociado a un aumento de mortalidad en pacientes COVID-19 críticos, pese a esto, la EMA autorizó el uso de este fármaco en pacientes no graves dependientes de oxígeno (30). Se han empleado otros antivirales sin que hayan llegado a demostrar su eficacia.

Recientemente se ha aprobado el empleo, para mayores de 12 años, de la combinación de dos antivirales (nirmatrelvir y ritonavir) en infecciones leve-moderadas con alto riesgo de progresar a enfermedad grave. (32)

En tercer lugar, encontramos una miscelánea de tratamientos con distintos mecanismos de acción que se han valorado en el tratamiento de la COVID-19

Pese a no existir evidencia sólida para indicar una terapia única y eficaz en los pacientes COVID-19, muchos son los fármacos que se han utilizado como tratamiento potencialmente específico del SARS-CoV-2 durante la pandemia. Algunas de estas opciones tienen una utilidad limitada a situaciones clínicas

concretas, por ello, es importante asegurar un tratamiento de soporte precoz e individualizar el tratamiento en función del contexto de cada paciente.

Algunos de los fármacos utilizados fueron la hidroxicloroquina, la vitamina D o el plasma convaleciente, en ninguno de los casos estos fármacos se asociaron a mayores tasas de supervivencia. (30, 33)

Otro fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia al prevenir las complicaciones tromboembólicas de la enfermedad han sido las heparinas de bajo peso molecular de amplia utilización, pero con criterios de empleo escasamente definidos. (30)

### **1.2.5. PRONÓSTICO**

La gravedad de la enfermedad depende de varios factores. Por una parte, los propios del agente causal (virulencia) y, por otra parte, los propios del enfermo, donde podríamos destacar la edad como principal factor de riesgo en la evolución de la COVID-19. (17) Se teoriza que la baja gravedad de la COVID-19 en niños se debe a las variaciones en los niveles de expresión del receptor ACE2 entre adultos y niños. (5)

La caracterización de la gravedad es difícil ya que depende del conocimiento de la enfermedad y de la experiencia previa, por ello, estos criterios son dinámicos y han ido evolucionando a lo largo de la pandemia ligados al conocimiento del SARS-CoV-2.

Respecto a la letalidad nos encontramos en la misma situación, el desconocimiento del patógeno y la alta presión asistencial en el contexto de alta transmisión comunitaria llevo a sobreestimar los valores al principio de la pandemia (siendo en España la tasa de letalidad mayor al 15%). Con la adquisición de nuevo conocimiento sobre el patógeno, el manejo de la enfermedad, la vacunación, sistemas de cribado... esta tasa se ajusta nuevamente para situarse actualmente entorno al 1-2%. (17)

Un aspecto importante de la enfermedad es la capacidad de dejar secuelas, definidas como daño orgánico tras 12 semanas del inicio de la infección COVID-19: (25)

- Pulmonares: persistencia de síntomas siendo el más frecuente la disnea que puede ser dependiente crónico de oxígeno o no. Después por orden de frecuencia, la fibrosis y la restricción pulmonar, que se asocian a enfermedad grave y son consecuencia del daño orgánico agudo.
- Neuropsiquiátricas: el SARS-CoV-2 no produce infección directamente en las neuronas, si no que causa afectación de forma secundaria a través de los mecanismos inflamatorios que genera. Puede producir ictus isquémico o hemorrágico, daño hipóxico-anóxico, síndrome de encefalopatía posterior reversible, mielitis aguda diseminada, miopatías y neuropatías, que pueden degenerar en síndromes neurológicos permanentes. Además, muchos casos COVID-19 se han relacionado con episodios de ansiedad, insomnio, depresión o trastorno de estrés postraumático.
- Cardiovasculares: el tejido miocárdico puede afectarse por el SARS-CoV-2 de diferentes formas: invasión viral directa, regulación a la baja de la ACE2 y a través de daño secundario a la inflamación. Las secuelas que puede dejar son: dolor torácico, arritmias o miocardiopatías secundarias a fibrosis, cronificación de arritmias previas, aumento de la demanda cardiometabólica o disfunción autónoma.
- Hematológicas: las complicaciones trombóticas son más frecuentes que las hemorrágicas, estas son secundarias al estado hiperinflamatorio e hipercoagulante resultante de la infección por SARS-CoV-2, probablemente están ligadas a la duración y gravedad de la enfermedad.
- Renales: el SARS-CoV-2 causa afectación renal, lo más frecuente es la necrosis tubular aguda (secundaria a la infección viral o la trombosis). Esta nefropatía secundaria a la COVID-19 se caracteriza por ser una variante de

glomeruloesclerosis segmentaria o focal con involución glomerular y lesión tubular aguda.

- Endocrinas: a nivel endocrino la afectación es heterogénea. Se han observado casos de cetoacidosis diabética en pacientes no diagnosticados de diabetes mellitus, y se ha visto que empeora la diabetes mellitus preexistente, también se han visto casos de tiroiditis subaguda con tirotoxicosis clínica posteriores a la resolución de los síntomas, y casos en los que la exacerbación inmunitaria a relevado una tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves.
- COVID-19 persistente o “Long COVID”: síndrome caracterizado por la presencia de síntomas de COVID-19 de semanas o meses de duración después de la infección por SARS-CoV-2.

#### **1.2.6. VACUNACIÓN**

Con la aparición de las vacunas a finales de 2020 comienza la elaboración de la estrategia vacunal y la vacunación masiva de la población.

En España la estrategia se divide en cuatro etapas: (34)

- Etapa 0, consistente en el desarrollo, autorización y evaluación de las vacunas.
- Etapa 1, comprende las primeras dosis, reservadas a los grupos prioritarios (población vulnerable, sanitarios y no sanitarios de primera línea...)
- Etapa 2, incluye a toda la población de riesgo excluida durante la etapa 1 (población susceptible hasta los 50 años)
- Etapa 3, momento donde la vacuna está ampliamente disponible y los grupos poblacionales a vacunar son los comprendidos entre 49 y 12 años.

Determinados los grupos a vacunar, en la selección del medicamento existe una gran variedad de vacunas realizadas por diferentes tecnologías, de las cuales cuatro, ya han sido autorizadas para su uso por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): Comirnaty® de Pfizer-BioNTech, Spikevax® de Moderna, Vaxzetria® de AstraZeneca y COVID-19 Vaccine® de Johnson & Johnson. Otras vacunas en fase de desarrollo o fase de evaluación están pendientes de autorización. El mecanismo de funcionamiento de las vacunas es variado, a continuación, se explican los más relevantes: (11, 35)

- ARN mensajero: incluye las vacunas de Pfizer-BioNtech, Moderna y CureVac, está última aún en revisión. Se trata de una tecnología de la que no se tenía experiencia previa, la vacuna introduce en el cuerpo partículas de RNA mensajero a través de nanopartículas lipídicas, estas secuencias de mRNA incluyen instrucciones para que las células del organismo fabriquen proteínas S iguales a las del nuevo coronavirus creando así inmunidad.
- Vectores víricos: en este grupo se encuentran las vacunas de AstraZeneca y Johnson & Johnson. Este modelo de vacunas sí que han sido utilizadas con anterioridad con el virus del Zika o del Ébola. En este caso, lo que introduce la vacuna en el cuerpo son virus inofensivos (diferente al coronavirus) con DNA modificado el cual, se convertirá en las células en múltiples copias de RNA que contiene la información para que estas mismas células sean capaces de fabricar proteínas S iguales a las del nuevo coronavirus, generando así inmunidad.
- Basadas en proteínas: en este grupo encontramos vacunas que se encuentran todavía pendientes de autorización, serían Novavax® en fase de revisión y Sanofi® en fase III de ensayo clínico. Estas vacunas pretenden provocar la inmunidad a través de la inoculación de fragmentos del virus, principalmente fragmentos de la proteína S propios del virus, este modelo de vacunas ha sido empleado antes con virus de la hepatitis o de la gripe, pero de momento no cuenta con autorización para el SARS-CoV-2.

Aunque estas vacunas puedan compartir mecanismo de acción difieren en otras propiedades como la eficacia vacunal, el modo de conservación, población diana, costes...

Inicialmente se consideró que la dosis efectiva de estas vacunas consistía en la administración de dos dosis, con excepciones, como la vacuna comercializada por Johnson & Johnson (34). Estudios de efectividad realizados posteriormente han demostrado que estas vacunas pierden eficacia con el tiempo, atribuyéndose en parte a la mutagénesis viral y la continua aparición de variantes, haciéndose patente la necesidad de inocular dosis de refuerzo.

Respecto a los efectos adversos todas las vacunas los comparten en mayor o menor medida, siendo los más frecuentes las reacciones locales como el dolor o la hinchazón en el punto de inyección. Con respecto a los sistémicos los más frecuentes son: fatiga, cefalea, mialgia, artralgia y fiebre. Es importante destacar que también se han descrito casos de anafilaxia y reacciones cutáneas tardías en la población, así como miocarditis/pericarditis en jóvenes. Además, la vacuna Vaxzevria de AstraZeneca aunque infrecuente, se ha visto asociada a trombosis trombocitopénica inmune, tromboembolismo arterial y fenómenos hemorrágicos, así mismo, se está estudiando su asociación con el síndrome de Guillain-Barré, con el síndrome de fuga capilar y con la miocarditis/pericarditis.

Las vacunas disponibles han demostrado reducir el riesgo de infección. Su efectividad está marcada por ciertos factores como el estado inmune previo, el tipo de vacuna o el tiempo transcurrido desde la vacunación. (11)

### **1.3. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO**

El volumen plaquetar medio (VPM) es un parámetro plaquetario que ha estado disponible durante mucho tiempo, pero su interpretación en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades sigue sin estar claro.

El volumen plaquetar medio se trata de una medida que cuantifica el tamaño medio de las plaquetas que se recogen de las muestras de sangre. Se trata de un

marcador de tamaño, función y activación plaquetar, tanto es así que la elevación del VPM se considera el primer indicio de actividad plaquetar. (21, 36, 37)

El VPM puede proporcionar datos prácticos con respecto al riesgo cardiovascular y cerebrovascular y también puede ayudar en la evaluación de alteraciones en el recuento plaquetar como la trombocitopenia inexplicable. (21)

El volumen plaquetar medio varía en función de diferentes factores como pueden ser el recuento plaquetar, el método de medición... Se han identificado tres parámetros como determinantes principales en el volumen plaquetar que son: la edad plaquetar y procesos que puedan modificar el tamaño de las plaquetas una vez se encuentran en el torrente sanguíneo, la heterogeneidad y madurez de los megacariocitos presentes en la médula ósea y el secuestro de plaquetas en almacenes periféricos. (36)

Estos factores no solo influyen en el tamaño de la plaqueta, sino que también lo hacen sobre su función. Se sabe que el potencial trombótico de las plaquetas más grandes es mayor que el de plaquetas más pequeñas, y muestran una mayor capacidad hemostásica, vasomotora e inflamatoria, de igual forma, se ha demostrado que plaquetas más jóvenes son más funcionales que plaquetas de mayor edad. Una posible explicación para este fenómeno es la pérdida progresiva de glicoproteínas de superficie, asociada al envejecimiento plaquetar. Estas glicoproteínas son necesarias para el correcto funcionamiento de la plaqueta. (22, 36, 37)

El megacariocito, como célula precursora de las plaquetas, adquiere especial importancia sobre los parámetros plaquetarios, ya que alteraciones en el mismo se traducirán en alteraciones en las futuras plaquetas. El mecanismo exacto por el cual se determina el VPM en la génesis plaquetar es desconocido todavía, aun así, se conoce que el recuento plaquetar está determinado por el número de megacariocitos y, que la ploidía de los megacariocitos está directamente relacionada con el volumen plaquetar. La disociación temporal existente entre el aumento del VPM y la inducción de la trombocitopenia apoya el concepto de que el aumento de VPM depende principalmente de alteraciones en los mecanismos de liberación plaquetares. (22, 36)

Como último determinante encontramos el secuestro plaquetar. Se ha demostrado que aproximadamente el 30% de las plaquetas circulantes se encuentran confinadas en el bazo, y que estas plaquetas esplénicas tienden a ser más grandes que las plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo. Estas plaquetas al liberarse a la sangre contribuyen en la elevación del VPM. (36)

El VPM, como hemos mencionado anteriormente, refleja el tamaño medio de las plaquetas, pero es posible que no refleje la variación en la población plaquetar. Para ello se emplea el ancho de distribución plaquetar (PDW). Un PDW alto es indicador de aumento de la heterogeneidad del volumen plaquetar, en condiciones normales el PDW se relaciona directa y linealmente con el VPM. (38)

De igual forma el VPM se relaciona inversamente con el recuento plaquetar, lo que ha llevado a crear el concepto de masa total de plaquetas (MPR, producto de MPV y el recuento plaquetar). La regulación de la masa plaquetaria total juega un papel central en la determinación de VPM y el desarrollo de la heterogeneidad plaquetaria. (36)

### **1.3.1. COVID-19 Y VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO**

Hoy en día es ampliamente conocido que las plaquetas ejercen un papel fundamental en la inflamación además de en la coagulación. La interacción de las plaquetas con células endoteliales y leucocitos modula la inflamación, la actividad inmunitaria y contribuye a la aterogénesis. Las plaquetas liberan diversas moléculas clave en el proceso inflamatorio que median interacciones leucocito-leucocito y célula endotelial-leucocito. La presencia de cantidades significativas de estas moléculas revela que su liberación ha sido provocada por la inflamación. (22, 37)

El VPM se eleva tanto con el aumento como con la destrucción plaquetar, la cual está mediada por citoquinas. La evidencia sugiere que existe una relación entre el aumento de VPM con la enfermedad inflamatoria activa y el riesgo de trombosis, demostrando una posible aplicación clínica en determinadas condiciones como enfermedades inflamatorias de alto o bajo grado. (22, 38)

Se ha estudiado el papel del VPM en diversas situaciones como la enfermedad respiratoria crónica, la hipoxia o la sepsis. Respecto a la sepsis se ha demostrado que la presencia de un VPM alto se relaciona con un aumento en la trombopoyesis motivado por la destrucción periférica de plaquetas, aunque en estados de sepsis grave este parámetro tiende a disminuir junto a la disminución de la trombopoyesis. Las bases para el aumento del VPM en la hipoxia están por conocer, pero tanto el aumento de la masa plaquetar como las alteraciones plaquetares se teorizan como factores en el desarrollo del daño vascular pulmonar. (36)

La activación plaquetar juega un papel crucial en la neumonía viral debido a que puede ocasionar daño pulmonar al estimular la respuesta inflamatoria en el aparato respiratorio. Como se describe anteriormente, las plaquetas liberan moléculas que no solo favorecen la inflamación, sino que también favorecen la interacción de determinadas células resultando en una respuesta inflamatoria sistémica.

Aunque la masa total de plaquetas (MPR) se considera un marcador crucial de enfermedades infecciosas e inflamatorias, la relación de este parámetro y la COVID-19 es desconocida.

El mecanismo por el cual la MPR podría predecir el pronóstico de los pacientes COVID-19 se atribuye a diferentes causas. En primer lugar, se establece que la presencia de un medio inflamatorio favorece la síntesis plaquetar debido a un aumento de trombopoyetina secundaria a la presencia de citoquinas estimulantes de esta molécula (como IL-1, IL-3 y IL-6 y TNF- $\alpha$ ). En segundo lugar, el VPM refleja la génesis plaquetar en la médula ósea, cuyo aumento traduce la aparición de plaquetas jóvenes en el torrente sanguíneo debido a una destrucción plaquetar periférica. Y, en tercer lugar, la presencia de VPM elevado junto a un recuento plaquetar disminuido puede estar asociado a estrés oxidativo, eventos trombóticos o apoptosis de las plaquetas activadas. Estudios han demostrado que, aparentemente, el aumento del MPR inicial se asocia con la progresión de COVID-19, aunque es difícil establecer un rango de MPR para diferenciar pacientes con enfermedad leve de la enfermedad grave. (37)

## 2. JUSTIFICACIÓN

El paciente con infección grave por SRAS-Cov-2 presenta un doble estado proinflamatorio y procoagulante que determinan su evolución.

Existen evidencias científicas que asocian, en estos pacientes, un mayor estado procoagulante, medido mediante los niveles de Dímero D, que se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad. Otros estudios científicos asocian un estado proinflamatorio más intenso, medido entre otros por los niveles de PCR, que se relacionan, también, con una mayor morbilidad y mortalidad.

El seguimiento de los niveles de Dímero D y de PCR se han establecido en la mayoría de los protocolos asistenciales de la neumonía por SARS-CoV-2 grave, como elementos de monitorización y con capacidad determinante, incluso, en el establecimiento de determinadas medidas terapéuticas, especialmente, ciertas terapias anticoagulantes e inmunosupresoras.

El volumen plaquetario medio (VPM), el recuento plaquetario (RP) y la masa total de plaquetas (MPR) se han relacionado con estados proinflamatorios y procoagulantes, distintos al COVID-19, e incluso se ha analizado su evolución en determinados grupos de pacientes sépticos, llegándose a relacionar con aquellos casos más graves y con peor evolución.

Por todo ello, consideramos de interés analizar los niveles evolutivos precoces de estos cuatro parámetros en el grupo de pacientes que ingresan en UCI con el diagnóstico de COVID-19 y su influencia en la evolución, así como su relación con los niveles de los principales marcadores de su estado proinflamatorio (PCR) y procoagulante (Dímero D) con la finalidad de identificar nuevos biomarcadores tempranos de enfermedad que se podrían relacionar con los componentes proinflamatorio y procoagulante de la misma, así como con su pronóstico.

Estos nuevos biomarcadores, de obtención sencilla, rápida y con un muy bajo coste podrían beneficiar al paciente a través del acceso precoz a determinados tratamientos más agresivos, así como permitir una mejor gestión en la asignación de recursos hospitalarios basada en las predicciones pronósticas más iniciales.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1. HIPÓTESIS**

La hipótesis propuesta es la siguiente:

*Los pacientes con COVID-19 que presenten unos mayores niveles de Volumen Plaquetar Medio durante los primeros días de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, tendrán una peor evolución y una mayor mortalidad como expresión de unos estados procoagulante y/o proinflamatorio más graves*

#### **3.2. OBJETIVOS**

Objetivo principal

*Comparar el Volumen Plaquetar Medio en los diez primeros días de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, entre los pacientes fallecidos y los supervivientes.*

Objetivos secundarios

*Comparar el Recuento Plaquetar, el Dímero D y la Proteína C Reactiva en los primeros diez días de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, entre los pacientes fallecidos y los supervivientes.*

*Analizar la posible correlación entre los niveles de Dímero D, Recuento Plaquetar y Proteína C Reactiva con el Volumen Plaquetar Medio en los primeros diez días de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de COVID-19.*

*Comparar la mortalidad de los pacientes que ingresan en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 dependiendo del sexo.*

*Comparar la mortalidad de los pacientes que ingresan en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 dentro los principales tramos de edad.*

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. ENTORNO**

El estudio se realizó en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital de Manises. El servicio tiene bajo su responsabilidad una unidad de críticos polivalente formada por 10 camas que atiende a pacientes adultos con patologías médicas, coronarias y cuidados postquirúrgicos.

Durante las distintas olas del SARS-CoV-2 y adaptándose a las necesidades de cada momento, el Servicio de Medicina Intensiva fue capaz de ampliar hasta un máximo de 30 camas su capacidad, dedicando 20 de ellas a la atención de los pacientes diagnosticados de COVID-19.

### **4.2. DISEÑO**

Diseñamos un estudio unicéntrico, observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal como series de casos.

A partir de la muestra, describimos las variables de interés para el estudio de los pacientes ingresados entre los años 2020 y 2021 en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital de Manises, con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2.

El seguimiento de los pacientes se realizó durante 10 días desde el momento de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Como variables a medir contamos con la edad, el sexo y la modalidad ventilatoria empleada, así como datos analíticos recogidos al ingreso y durante su estancia en el servicio.

El tipo de muestreo realizado en nuestro estudio es no probabilístico de conveniencia.

### **4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población que analizamos para el estudio correspondió con todos aquellos pacientes que fueron ingresados en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital

de Manises entre octubre de 2020 y junio de 2021 con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2.

Para obtener la muestra se realizaron unos criterios de inclusión y exclusión.

#### **4.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2.
- Pacientes con estancia mínima en la UCI de 10 días.
- Pacientes que precisaron Ventilación Mecánica No Invasiva o Ventilación Mecánica Invasiva.

#### **4.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que todavía permanecían en la UCI en el momento de la recogida de datos.
- Pacientes en los que no fue posible obtener los datos necesarios para el estudio.
- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión expuestos.

#### **4.3.3. TAMAÑO MUESTRAL**

El tamaño muestral de nuestro estudio es marcado por la incidencia de la COVID-19 en la población perteneciente al área de salud del Hospital de Manises durante el periodo de tiempo comprendido entre octubre de 2020 y junio de 2021.

#### 4.4. RECOGIDA DE DATOS

Lo primero que realizamos fue obtener un listado de todos los pacientes que ingresaron en la UCI del Hospital de Manises desde octubre de 2020. De ellos, se seleccionaron solo los casos de los pacientes diagnosticados de COVID-19 al ingreso hospitalario.

Cada paciente fue codificado mediante un número aleatorio para garantizar el anonimato y que en ningún caso se pudiera relacionar los datos clínicos recogidos con los pacientes concretos.

La recogida de los datos necesarios para el trabajo se llevó a cabo a través de la historia clínica informatizada de los pacientes. Los datos se recogieron en el mes de febrero del año 2022, de manera retrospectiva. Se obtuvieron todos los datos correspondientes a los pacientes ingresados en la UCI desde octubre de 2020 a junio de 2021.

Para la obtención de los datos de la historia clínica contamos con la colaboración de nuestro director de tesis y tutor hospitalario que se encuentra autorizado para el acceso a dicha historia clínica. La recogida de los datos mediante la revisión de las historias clínicas tuvo lugar en el Hospital de Manises, de esta forma los datos de carácter personal sólo se consultaron en el entorno hospitalario.

Se creó una tabla Excel con los datos de interés que se fue completando con el resto de las variables recogidas. Como ya hemos comentado anteriormente, toda la información se codificó para evitar identificar a los pacientes.

Para la recogida de los datos, y siempre bajo la supervisión de nuestro tutor, accedemos al programa HCIS para entrar en la historia clínica del paciente y conseguir los datos necesarios relacionados con la enfermedad y su estancia en UCI. De entre toda la información clínica del paciente, nos interesamos por la referente al ingreso del paciente en la UCI.

Recogimos el número de días que permanecieron los pacientes ingresados en este servicio, la evolución clínica final (alta de UCI o *exitus*) y el tipo de soporte ventilatorio empleado. En caso de ser dado de alta de la UCI, el paciente permanecía ingresado en el servicio de Medicina Interna. Al mismo tiempo, se

registraron diferentes valores analíticos en diferentes momentos de su estancia hospitalaria en el servicio de medicina intensiva.

#### 4.5. VARIABLES A ESTUDIO

Las variables incluidas en el estudio se describen como:

TABLA 2: Variables Estadísticas

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR ASIGNADO
Código	Cualitativa Ordinal	
Edad	Cuantitativa Continua	Edad en años completos.
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Hombre Mujer
Soporte Ventilatorio Máximo	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: VMI 2: VMNI
Días de ingreso en UCI	Cuantitativa Continua	Cantidad de días (sin decimales)
Evolución del paciente en UCI	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Alta 2: <i>Exitus</i>
Valores analíticos al ingreso	Cuantitativa Continua	
Valores analíticos día 5 UCI	Cuantitativa Continua	
Valores analíticos día 10 UCI	Cuantitativa Continua	
Valores analíticos máximos	Cuantitativa Continua	

Los valores analíticos registrados fueron volumen plaquetar medio (VPM), recuento plaquetar (RP), dímero D (DD) y proteína C reactiva (PCR).

Es importante aclarar en este punto la variable soporte ventilatorio máximo. Un grupo de pacientes se pudo tratar empleando exclusivamente medidas de soporte

no invasivo entre las que incluimos oxigenoterapia y oxigenoterapia de alto flujo (OAF). Estos pacientes no fueron catalogados como ventilación mecánica no invasiva y por tanto no se les incluyó en el estudio. Un segundo grupo de pacientes necesitaron medidas de soporte respiratorio no invasivo (BiPAP) y un tercer grupo llegaron a precisar intubación orotraqueal y aplicación de soporte ventilatorio invasivo. Lógicamente, estos últimos, en algún momento de su evolución, antes o después de la intubación, recibieron soporte no invasivo. Este es el motivo por lo que la clasificación se basó en el nivel máximo de soporte ventilatorio recibido.

#### **4.6. SEGOS**

El sesgo que esperamos y asumimos en el trabajo al tratarse de un estudio retrospectivo es el sesgo de información. Por otro lado, algunas de las variables pueden estar o no disponibles en el momento de la consulta. Por último, la realización del estudio en un solo centro hospitalario puede generar sesgos de selección.

#### **4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para clasificar la información, hemos procedido a elaborar una base de datos en Excel, desde donde exportamos todos los datos al software estadístico IBM SPSS Statistics 28.0.1.1. donde se realizaron todas las operaciones. Para el análisis de los datos, utilizamos diferentes procedimientos estadísticos.

Los datos correspondientes a las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto de casos y en porcentaje (%).

Las variables cuantitativas se describieron según el resultado del test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov (KS) para muestras mayores a 50 individuos. Las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal se describieron con medidas de tendencia central mediante la media y la desviación típica (DT).

Las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal se presentaron como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Las variables categóricas se compararon, en función del recuento mínimo esperado, mediante la prueba Chi-cuadrado (recuento mínimo esperado  $>5$ ) o la prueba exacta de Fisher (recuento mínimo esperado  $<5$ ). Aquellas asociaciones que demostraron ser estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) se les aplicó pruebas de tamaño de efecto o simétricas (V de Cramer) y direccionales (Lambda). Respecto a la V de Cramer se consideró como asociación débil los valores comprendidos entre 0-0,333, como asociación intermedia 0,334-0,666, y como asociación fuerte 0,667-1. En cuanto a las medidas direccionales únicamente consideramos que la variable independiente ayuda a predecir la variable dependiente cuando el valor de Lambda es  $>0,75$ .

Para el análisis de las variables cuantitativas con distribución normal, se utilizó la t de Student para muestras independientes. En primer lugar, nos fijamos en la prueba de Levene de igualdad de varianzas, esta igualdad se asumió con  $p < 0,05$ , en caso contrario procedimos a leer la prueba t para igualdad de medias, considerando un valor  $p < 0,05$  estadísticamente significativo. Aquellos valores que en su intervalo de confianza al 95% contenían el valor 0 se consideraron como factores nulos. Para estudiar el tamaño de efecto en estas pruebas se utilizó la prueba estadística D de Cohen considerando un efecto pequeño aquel con un valor comprendido entre 0-0,333, efecto intermedio 0,334-0,666 y efecto fuerte 0,667-1.

En cuanto a las pruebas no paramétricas, para comparar dos muestras contamos con la prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes. El análisis de varianza ANOVA se utilizó para comparar 3 o más medias.

Se elaboraron modelos de regresión lineal simple para estudiar la correlación entre las variables analíticas.

Gráficamente las variables cualitativas se representaron a través de diagramas de barras y sectores. Las pruebas de normalidad se representaron con su respectivo histograma. Para describir los valores analíticos entre los *exitus* y las altas se

dibujaron diagramas de cajas y bigotes y se realizó un diagrama de áreas apiladas para evaluar el tiempo en UCI. Los modelos de regresión lineal simple se representaron con su propio gráfico.

#### **4.8. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

La información del trabajo fue recogida de bases de datos como MEDLINE, SciELO o COCHRANE, así mismo parte de la información fue obtenida del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España.

El buscador que hemos empleado para buscar artículos de interés relacionados con el estudio ha sido PubMed. Los términos de búsqueda han sido: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "Intensive Care", "Immune response", "Coagulation", "Paletet volume", "Cytokine storm".

#### **4.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Previo a comenzar el trabajo, presentamos un proyecto al comité de investigación del Hospital de Manises que lo remitió al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) al ser el primero dependiente del segundo, para obtener la aprobación y comenzar el trabajo.

Los datos de carácter personal de los pacientes se trataron respetando la ley de protección de datos. Todos los datos se codificaron, como ya se ha explicado con anterioridad, para evitar que se identifique a los pacientes.

Se desarrolló el estudio de acuerdo con los Principios Éticos recogidos en la Declaración de Helsinki en lo referente a salvaguardar el principio de autonomía, así como la intimidad y confidencialidad de la información personal de los sujetos que participan en la investigación, respetando así los principios éticos sobre la investigación en seres humanos. Este principio de protección a la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales también está recogido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, publicada el 6 de diciembre de 2018 en el BOE nº 294.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para la realización de este estudio se contó con una muestra inicial de 120 pacientes que tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión resultó en una muestra final de 81 pacientes.

Los 39 pacientes no incluidos en el estudio no cumplían alguno de los criterios de inclusión expuestos.

#### 5.1.1. EDAD

Aplicando la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (KS) para la variable edad observamos que la significación es de 0.056 como refleja la tabla 3. Al ser esta significación  $p > 0.05$  entendemos que esta variable sí presentó una distribución normal y queda así representado en el gráfico 1.

Tabla 3: Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para la variable edad

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad (en años) del paciente	,097	81	,056	,965	81	,027

a. Corrección de significación de Lilliefors

Como se aprecia en la tabla 4, se describió un total de 81 pacientes que presentaron como valor de media de edad de 61,73 años y una desviación típica de 10,645. Observamos también en esta misma tabla que la edad mínima fue de 32 años y la máxima de 81 años. En el gráfico 1 podemos observar la distribución de la edad.

Tabla 4: Estadísticos descriptivos de la variable edad

Estadísticos		
Edad (en años) del paciente		
N	Válido	81
	Perdidos	0
Media		61,73
Mediana		63,00
Desv. estándar		10,645
Mínimo		32
Máximo		81
Rango intercuartil		17
Percentiles	25	54,00
	50	63,00
	75	70,50

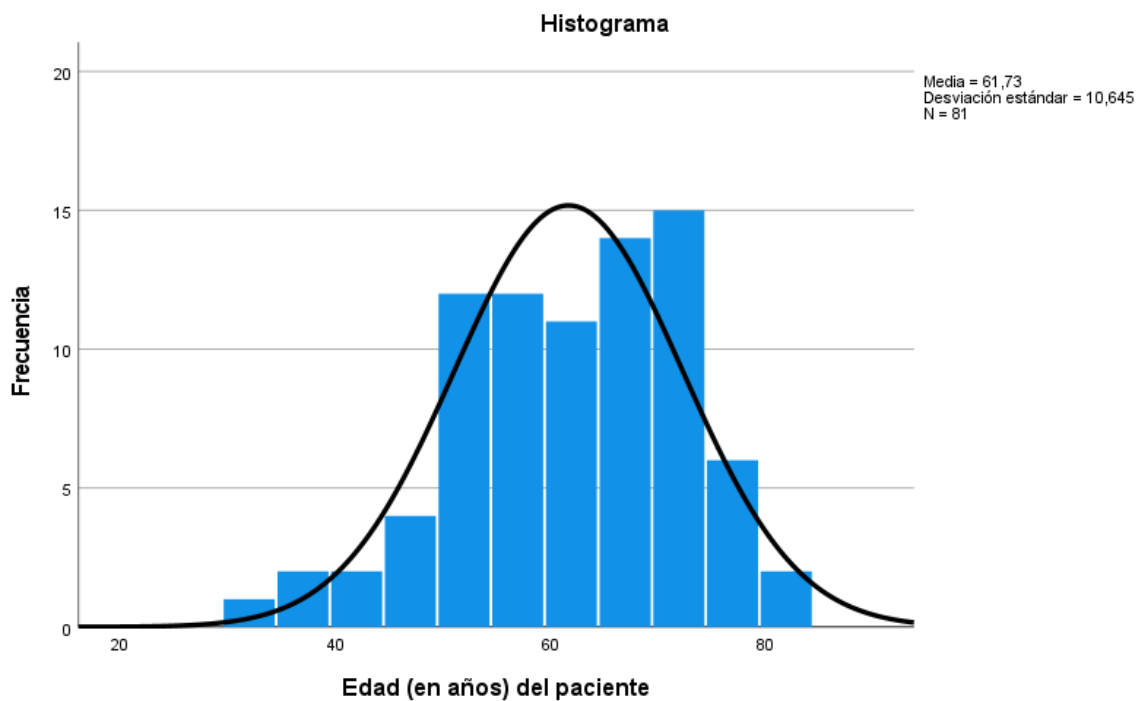


Gráfico 1: Histograma de la variable edad

Además, como se muestra en la tabla 5, agrupamos la edad en diferentes intervalos con una amplitud de 10 años. Como punto de partida se estableció el primer intervalo como  $\leq 40$  años donde se incluyeron 3 pacientes, correspondiendo al 3,7% de la muestra. El segundo intervalo (41 a 50 años) contó

con 8 pacientes y un porcentaje del 9,9%. El tercer intervalo (51 a 60 años) agrupó un total de 24 pacientes, representando el 29,6% de la muestra. El cuarto intervalo (61-70 años) reunió a 26 pacientes, siendo el 32,1% de la muestra. Por último, el quinto intervalo (>71 años) fue compuesto por un total de 20 pacientes, representando estos el 24,7% de la muestra. Esta distribución queda representada en el gráfico 2.

Tabla 5: Proporción de los intervalos de edad

<b>Edad (en años) del paciente (Agrupada)</b>			
	Frecuencia	Porcentaje	
Válido	<= 40	3	3,7
	41 - 50	8	9,9
	51 - 60	24	29,6
	61 - 70	26	32,1
	71+	20	24,7
	Total	81	100,0

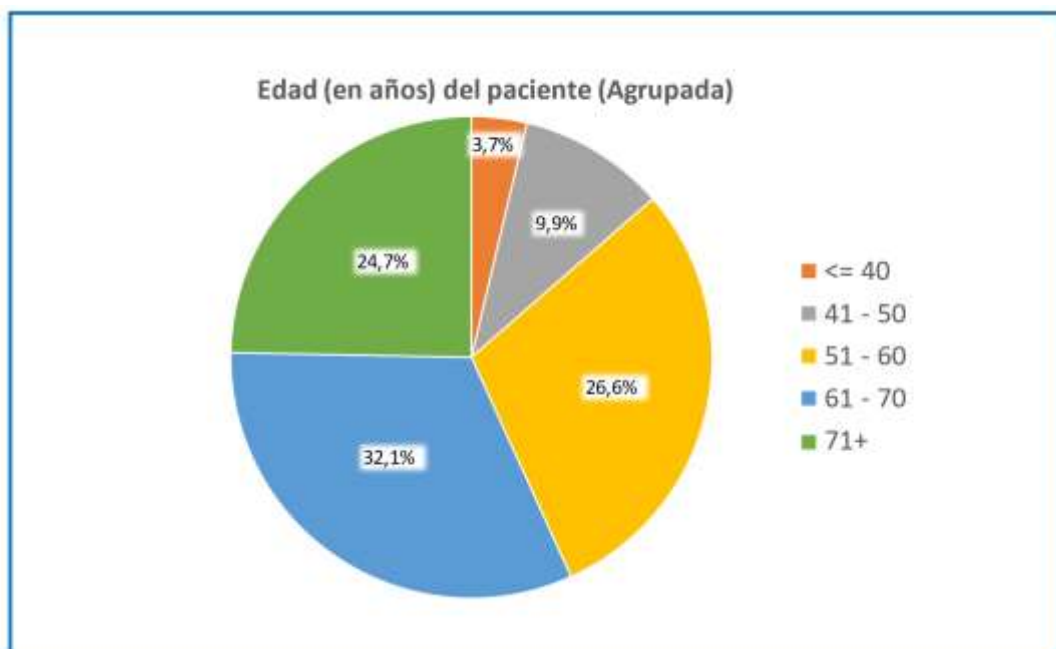


Gráfico 2: Proporción de los grupos de edad

### 5.1.2. SEXO

Como podemos ver en el gráfico 3, la distribución del sexo en la muestra fue de 52 varones, representando el 64,2% de todos los casos, frente a 29 mujeres, las cuales suponen un 35,8% de los casos.

Tabla 6: Frecuencia de la muestra según sexo

Sexo del paciente			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Mujer	29	35,8
	Varón	52	64,2
	Total	81	100,0



Gráfico 3: Proporción de varones y mujeres

### 5.1.3. SOPORTE VENTILATORIO MÁXIMO

La distribución del soporte ventilatorio máximo utilizado en la muestra queda recogida en el gráfico 4. Para la ventilación mecánica invasiva (VMI) fue un total de 70 pacientes los que la utilizaron, representando el 86,4% de los casos, frente a 11 pacientes que fueron ventilados a través de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), los cuales suponen un 13,6% de los casos.

Tabla 7: Frecuencia de la muestra según soporte ventilatorio máximo

Soporte Ventilatorio Máximo		
	Frecuencia	Porcentaje
Válido Ventilación Mecánica Invasiva	70	86,4
Válido Ventilación Mecánica No Invasiva	11	13,6
Total	81	100,0

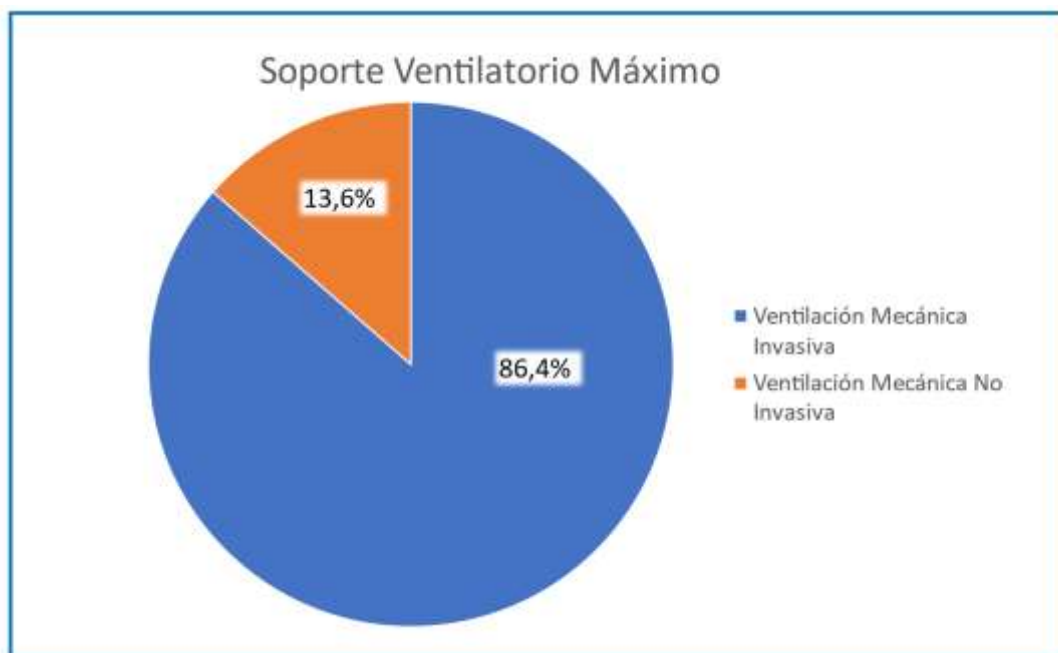


Gráfico 4: Proporción de VMI y VMNI

#### 5.1.4. ESTANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

La variable estancia en UCI no presentó una distribución normal tal y como nos mostró la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS) representada en la tabla 8. Con un nivel de significación de  $<0.001$ . Al ser  $p < 0.05$  entendemos que estos datos no se distribuyen de manera normal, presentando la distribución una asimetría positiva, tal y como se refleja en el histograma del gráfico 5.

Tabla 8: Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para la variable estancia en UCI

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Días de estancia en UCI	,171	81	<,001	,796	81	<,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

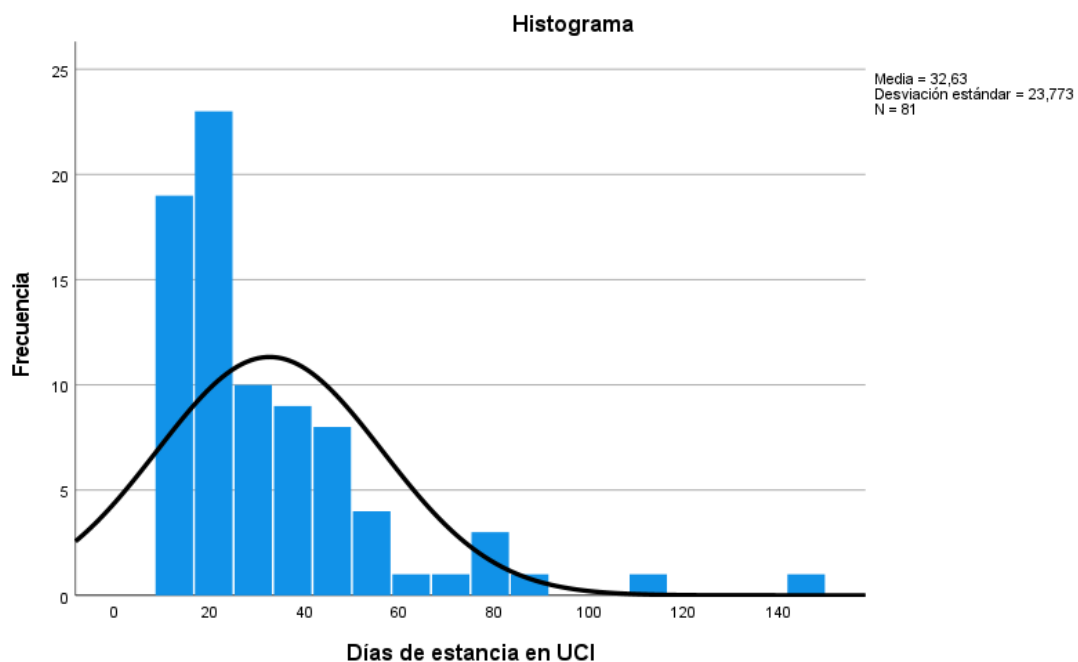


Gráfico 5: Histograma de la variable estancia en UCI

Como se nos muestra en la tabla 9, de los 81 pacientes ingresados en la UCI, la mediana de estancia en UCI en días fue de 24 días, con un rango intercuartílico de 24 (RIC 41,5-17,5). Además, la estancia mínima fue de 10 días, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión, y la máxima de 143 días. En el gráfico 5 podemos observar esta distribución.

Tabla 9: Estadísticos descriptivos de la variable estancia en UCI

<b>Estadísticos</b>		
Días de estancia en UCI		
N	Válido	81
	Perdidos	0
Media		32,63
Mediana		24,00
Desv. estándar		23,773
Mínimo		10
Máximo		143
Rango intercuartil		24
Percentiles	25	17,50
	50	24,00
	75	41,50

### 5.1.5. EVOLUCIÓN DEL PACIENTE EN UCI

Como podemos ver en el gráfico 6, la distribución de la evolución en UCI en la muestra fue de 35 altas, representando el 43,2% de todos los casos, frente a 46 *exitus*, los cuales suponen un 56,8% de los casos.

Tabla 10: Frecuencia de la muestra según evolución en UCI

<b>Evolución del paciente en UCI</b>			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Alta	35	43,2
	<i>Exitus</i>	46	56,8
	Total	81	100,0

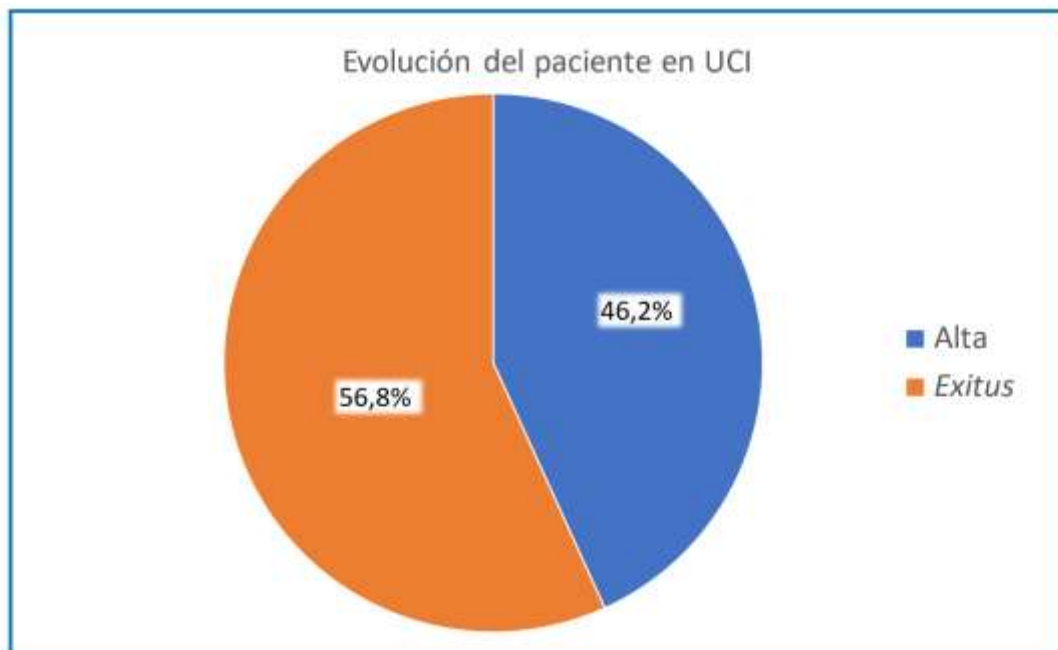


Gráfico 6: Proporción de altas y *exitus*

## 5.1.6. VALORES ANALÍTICOS

### 5.1.6.1. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO

La variable volumen plaquetar medio fue descrita en tres momentos los cuales cumplen con las características representadas en las tablas 11 y 12:

El volumen plaquetar medio al ingreso en UCI según la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov presentó una distribución normal ( $p > 0,05$ ) con un nivel de significancia de 0,2.

Para la variable volumen plaquetar medio al día 5 de ingreso en UCI la prueba de normalidad resultó de 0,002 que, al ser  $p < 0,05$ , podemos interpretar que estos datos no se distribuyeron de forma normal presentando así mismo una asimetría positiva.

Por último, el volumen plaquetar medio tomado el día 10 de ingreso en UCI presentó una significación de 0,2 según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, al ser

este valor  $p > 0,05$  podemos decir que esta variable sí presentó una distribución normal.

Tabla 11: Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para la variable volumen plaquetar medio

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Volumen plaquetar medio al ingreso	,066	75	,200*	,983	75	,404
Volumen plaquetar medio día 5 UCI	,133	75	,002	,930	75	<,001
Volumen plaquetar medio día 10 UCI	,089	75	,200*	,978	75	,205

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Estos parámetros se describieron de la siguiente forma:

El volumen plaquetar medio al ingreso, que presentó distribución normal, obtuvo como valor de media 9,60 fentolitros (fL) y una desviación típica de 1,398fL con un error estándar de +/- 0,161fL. Además, observamos que su valor mínimo fue de 7fL y su valor máximo de 13fL.

Respecto al volumen plaquetar medio al quinto día de ingreso en UCI, que no presentó una distribución normal, sus valores descriptivos fueron una mediana de 9fL con un rango intercuartílico de 2fL y un error estándar de +/- 0,169fL, presentando valores máximos de 15fL y valores mínimos de 7fL.

Finalmente, para el volumen plaquetar medio medido en el 10 día de ingreso en UCI su valor de media fue de 9,89fL, como desviación típica un valor de 1,670fL y un valor de error estándar de +/- 0,193fL. Para esta variable su valor máximo fue de 15fL y su valor mínimo de 6fL.

Tabla 12: Estadísticos descriptivos de la variable volumen plaquetar medio

Descriptivos			
		Estadístico	Error estándar
Volumen plaquetar medio al ingreso	Media	9,60	,161
	Mediana	9,50	
	Desv. estándar	1,398	
	Mínimo	7	
	Máximo	13	
	Rango intercuartil	2	
Volumen plaquetar medio día 5 UCI	Media	9,37	,169
	Mediana	9,00	
	Desv. estándar	1,466	
	Mínimo	7	
	Máximo	15	
	Rango intercuartil	2	
Volumen plaquetar medio día 10 UCI	Media	9,89	,193
	Mediana	9,60	
	Desv. estándar	1,670	
	Mínimo	6	
	Máximo	15	
	Rango intercuartil	2	

### 5.1.6.2. RECUENTO PLAQUETAR

Respecto al recuento plaquetar, medido en tres tiempos, las pruebas de normalidad de Kolmogrov-Smirnov aportaron los siguientes datos:

El recuento plaquetar al ingreso en UCI presentó una significación estadística  $<0,001$  por lo que, al ser  $p < 0,05$ , podemos decir que no tuvo una distribución normal presentando una asimetría positiva.

Como podemos observar en la tabla 13 el recuento plaquetar tomado el día 5 de ingreso y el día 10 de ingreso en UCI sí presentaron una distribución normal según la prueba de Kolmogrov-Smirnov, con valores de 0,097 y 0,2 respectivamente ( $p > 0,05$ ).

Tabla 13: Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para la variable recuento plaquetar

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Recuento plaquetar al ingreso	,141	75	<,001	,940	75	,001
Recuento plaquetar día 5 UCI	,094	75	,097	,963	75	,026
Recuento plaquetar día 10 UCI	,064	75	,200*	,986	75	,563

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 14: Estadísticos descriptivos para la variable recuento plaquetar

Descriptivos			
		Estadístico	Error estándar
Recuento plaquetar al ingreso	Media	265946,67	14030,724
	Mediana	241000,00	
	Desv. estándar	121509,636	
	Mínimo	45000	
	Máximo	643000	
	Rango intercuartil	193000	
Recuento plaquetar día 5 UCI	Media	279573,33	14515,480
	Mediana	254000,00	
	Desv. estándar	125707,745	
	Mínimo	26000	
	Máximo	632000	
	Rango intercuartil	148000	
Recuento plaquetar día 10 UCI	Media	264440,00	14266,236
	Mediana	251000,00	
	Desv. estándar	123549,229	
	Mínimo	7000	
	Máximo	590000	
	Rango intercuartil	167000	

El recuento plaquetar, en nuestra muestra, cumplió con las siguientes características:

El recuento plaquetar presente al ingreso obtuvo como valor de mediana 241.000/mcL, un rango intercuartílico de 193.000/mcL y un error estándar de +/- 14030,724/mcL. Además, presentó un valor mínimo de 45.000/mcL y un valor máximo de 643.000/mcL.

Respecto al recuento plaquetar al quinto día de ingreso en UCI, que presentó una distribución normal, sus valores descriptivos fueron una media de 279.573,33/mcL, una desviación típica de 125.707,745/mcL y un error estándar de +/- 14515,480/mcL. Su valor máximo fue de 632.000/mcL y su valor mínimo de 26.000/mcL.

Por último, el recuento plaquetar del 10 día de ingreso en UCI obtuvo como valor de media 264.440/mcL, de desviación típica 123.549,229/mcL y un error estándar de +/- 14266,236/mcL. Esta variable obtuvo como valor máximo 590.000/mcL y como valor mínimo 7.000/mcL.

### 5.1.6.3. DÍMERO-D

El dímero D fue medido también en tres tiempos dando como resultados los siguientes datos (tablas 15 y 16).

Tabla 15: Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para la variable dímero D

Pruebas de normalidad							
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
Dímero D al ingreso	,324	57	<,001	,336	57	<,001	
Dímero D día 5 UCI	,293	57	<,001	,605	57	<,001	
Dímero D día 10 UCI	,190	57	<,001	,757	57	<,001	

a. Corrección de significación de Lilliefors

Respecto a la prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov el dímero D no presentó una distribución normal ( $p < 0,05$ ) en ningún momento de medida (ingreso, día 5 UCI, día 10 UCI), siendo su significancia en los tres casos de  $< 0,001$  y en los tres casos asimetría positiva.

El dímero D se describió de la siguiente forma:

Tabla 16: Estadísticos descriptivos para la variable Dímero D

<b>Descriptivos</b>			
		Estadístico	Error estándar
Dímero D al ingreso	Media	2524,56	645,814
	Mediana	1300,00	
	Desv. estándar	4875,789	
	Mínimo	300	
	Máximo	36900	
	Rango intercuartil	2100	
Dímero D día 5 UCI	Media	5338,60	1008,183
	Mediana	2200,00	
	Desv. estándar	7611,616	
	Mínimo	300	
	Máximo	35100	
	Rango intercuartil	3500	
Dímero D día 10 UCI	Media	3129,82	345,241
	Mediana	2200,00	
	Desv. estándar	2606,514	
	Mínimo	700	
	Máximo	13800	
	Rango intercuartil	2800	

La mediana del dímero D al ingreso en UCI fue de 1.300ng/mL, obtuvo un rango intercuartílico de 2100ng/mL y un error estándar de +/- 645,814ng/mL. Su valor mínimo fue de 300ng/mL y su valor máximo de 36.900ng/mL.

Respecto a la mediana del dímero D al 5 día de ingreso en UCI fue de 2.200ng/mL, un rango intercuartílico de 3.500ng/mL y un error estándar de +/- 1008,183ng/mL. Su valor mínimo fue de 300ng/mL y su valor máximo de 35.100ng/mL.

Finalmente, el dímero D tras 10 días en UCI obtuvo de mediana 2200ng/mL, un rango intercuartílico de 2.800ng/mL y un error estandar de +/- 345,241ng/mL. Como valor mínimo 700ng/mL y como valor máximo 13.800ng/mL.

#### 5.1.6.4. PROTEÍNA C REACTIVA

Aplicamos las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov a la variable proteína C reactiva y obtuvimos los siguientes datos (Tabla 17 y 18):

Tabla 17: Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para la variable Proteína C Reactiva

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Proteína C reactiva al ingreso	,115	61	,044	,961	61	,050
Proteína C reactiva día 5 UCI	,205	61	<,001	,831	61	<,001
Proteína C reactiva día 10 UCI	,174	61	<,001	,827	61	<,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

La Proteína C Reactiva en el ingreso presentó una significación estadística 0,044, por lo que, al ser  $p < 0,05$  podemos decir que no presentó una distribución normal con asimetría positiva.

Tanto la Proteína C Reactiva al quinto día de ingreso como la misma al décimo día presentaron una significación estadística de  $< 0,001$  por lo tanto, no presentaron una distribución normal ( $p < 0,05$ ) según el test de Kolmogorov-Smirnov, dando lugar a una asimetría positiva.

Tabla 18: Estadísticos descriptivos para la variable Proteína C Reactiva

<b>Descriptivos</b>		Estadístico	Error estándar
Proteína C reactiva al ingreso	Media	166,3874	13,43245
	Mediana	168,9500	
	Desv. estándar	104,91082	
	Mínimo	1,41	
	Máximo	401,03	
	Rango intercuartil	186,33	
Proteína C reactiva día 5 UCI	Media	118,2654	15,47086
	Mediana	62,1300	
	Desv. estándar	120,83126	
	Mínimo	,19	
	Máximo	437,08	
	Rango intercuartil	152,95	
Proteína C reactiva día 10 UCI	Media	90,1210	12,26395
	Mediana	54,2200	
	Desv. estándar	95,78452	
	Mínimo	,18	
	Máximo	355,10	
	Rango intercuartil	108,88	

Respecto a sus características fueron (Tabla 18):

La Proteína C reactiva al ingreso obtuvo como valor de mediana 168,95mg/dL, un rango intercuartílico fue 186,33mg/dL y un error estándar de +/- 13,43245mg/dL. Presentó un máximo de 401,03mg/dL y un mínimo de 1,41mg/dL.

La Proteína C reactiva durante el 5 día de ingreso obtuvo como valor de mediana 62,13mg/dL, un rango intercuartílico de 152,95mg/dL, un error estándar de +/- 15,47086mg/dL un máximo de 437,08mg/dL y un mínimo de 0,19mg/dL.

Para terminar, la Proteína C reactiva al 10 día del ingreso en UCI obtuvo como valores una mediana de 54,22mg/dL, un rango intercuartílico de 108,88mg/dL y un error estándar de +/- 12,26395mg/dL. Su máximo fue de 355,10mg/dL y su mínimo de 0,18mg/dL.

### 5.1.6.5. VALORES ANALÍTICOS MÁXIMOS

Para finalizar con la descripción de los datos, se obtuvo el valor máximo de los cuatro valores analíticos a estudio en un periodo de 10 días y se les realizó la prueba de normalidad de Komogrov-Smirnov dando como resultado los siguientes datos (Tabla 19):

Tabla 19: Prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov para los valores analíticos máximos

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Dímero D máximo	,198	81	<,001	,754	81	<,001
Volumen plaquetar medio máximo	,069	81	,200*	,960	81	,013
Recuento plaquetar medio máximo	,071	81	,200*	,977	81	,155
Proteína C reactiva máxima	,074	81	,200*	,971	81	,059

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

El volumen plaquetar medio máximo, el recuento plaquetar medio máximo y la proteína C reactiva máxima presentaron una significación estadística de 0,2, por lo que, al ser >0,05, podemos concluir que sí presentaron una distribución normal.

Respecto al Dímero D máximo fue el único valor que no presentó una distribución normal ( $p < 0,05$ ) con un valor de significación estadística de <0,001 y una asimetría positiva.

La descripción de los datos fue la siguiente (Tabla 20):

El volumen plaquetar medio máximo presentó un valor de media de 11,02fL, una desviación típica de 1,60fL y un error estándar de +/- 0,17805fL. Su máximo fue de 17,20fL. y obtuvo como valor mínimo 8,00fL.

El recuento plaquetar medio máximo presentó un valor de media de 363074,07mcL, una desviación típica de 135094,21mcL y un error estándar de +/-

15010,46731mcL. Su máximo fue de 698000,00mcL y presentó un mínimo de 67000,00mcL.

La proteína C reactiva máxima, que también presentó una distribución normal obtuvo como valor de media 221,6690mcg/dL, un valor de desviación estándar de 116,05813mcL/dL y un error estándar de +/- 12,89535mcg/dL. Su valor máximo fue de 514,59mcg/dL y su valor mínimo de 13,29mcg/dL.

Finalmente, respecto al dímero D máximo que fue el único que no presentó una distribución normal, presentó como valor de mediana 4300,00ng/mL, un rango intercuartílico de 11050,00ng/dL y un error estándar de 1114,38284ng/mL. Su valor máximo fue de 36900,00ng/dL y su valor mínimo de 0ng/dL.

Tabla 20: Estadísticos descriptivos para los valores analíticos máximos

<b>Descriptivos</b>		Estadístico	Error estándar
Dímero D máximo	Media	9314,8148	1114,38284
	Mediana	4300,0000	
	Desv. estándar	10029,44554	
	Mínimo	,00	
	Máximo	36900,00	
	Rango		
	intercuartil	11050,00	
Volumen plaquetar medio máximo	Media	11,0210	,17805
	Mediana	10,9000	
	Desv. estándar	1,60248	
	Mínimo	8,00	
	Máximo	17,20	
	Rango		
	intercuartil	2,40	
Recuento plaquetar medio máximo	Media	363074,0741	15010,46731
	Mediana	346000,0000	
	Desv. estándar	135094,2058	
	Mínimo	1	
	Máximo	67000,00	
	Rango		
	intercuartil	698000,00	
Proteína C reactiva máxima	Media	221,6690	12,89535
	Mediana	207,1900	
	Desv. estándar	116,05813	
	Mínimo	13,29	
	Máximo	514,59	
	Rango		
	intercuartil	150,92	

## 5.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

### 5.2.1. TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI

Para estudiar si existieron diferencias entre el tiempo de estancia en UCI en función de la edad agrupada realizamos la prueba de ANOVA para muestras independientes de la que se obtuvo una significación de 0,385 que, al ser  $>0,05$ , nos lleva a descartar la hipótesis alternativa y aceptar la hipótesis nula concluyendo que no existieron diferencias entre los grupos de edad (Tabla 21).

Tabla 21: Prueba ANOVA para la estancia en UCI

ANOVA					
Días de estancia en UCI					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2377,926	4	594,482	1,055	,385
Dentro de grupos	42832,963	76	563,592		
Total	45210,889	80			

Respecto al tiempo de estancia en UCI para los diferentes grupos de edad la media para los  $\leq 40$  años fue de 49,33 días (desviación típica 24,826), para los pacientes agrupados entre los 41-50 años la media fue de 31,12 días (DT 24,787), para el tercer grupo comprendido entre los 51-60 años la media fue de 32,13 días (DT 29,561), el cuarto grupo (61-70 años) obtuvo como valor de media 37,08 días (DT 24,056) y, finalmente, el quinto grupo que recoge a los pacientes mayores o iguales a 71 años tuvieron como valor de media 25,55 días (DT 11,993).

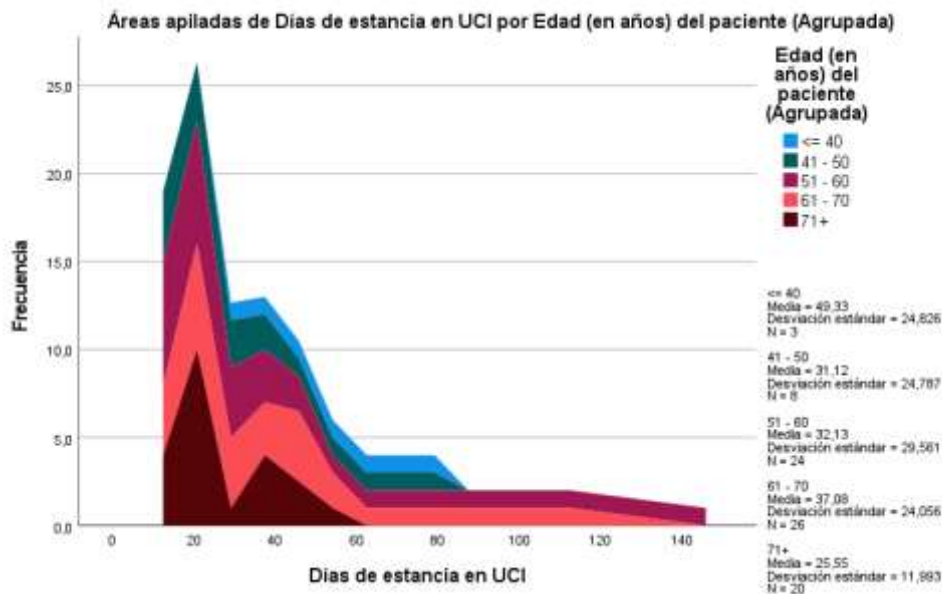


Gráfico 7: Áreas apiladas de estancia en UCI por edad agrupada

## 5.2.2. MORTALIDAD

Para comparar como se relacionaron la mortalidad en función del sexo, la edad agrupada y el soporte ventilatorio máximo se elaboraron tres tablas de contingencia en las que se enfrentaron estos parámetros. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Respecto al sexo, del total de 29 de mujeres que tenemos en la muestra 11 fueron *exitus* correspondiendo al 13,6% total de la muestra, mientras que los varones representaron un total de 35 *exitus* siendo su porcentaje del 43,2% total de la muestra. Estos datos sugieren una mayor mortalidad vinculada al sexo masculino.

Para comprobar si existe asociación entre estos parámetros se realizó la prueba de Chi-cuadrado al ser el valor de recuento esperado  $>5$ , obteniendo como valor de significación asintótica bilateral 0,011 que al ser  $<0,05$  nos lleva a descartar la hipótesis nula estableciendo así una relación entre el sexo y la evolución del paciente. Para valorar en mayor profundidad esta asociación realizamos las medidas simétricas de V de Cramer y direccionales de Lambda obteniendo valores de 0,284 y 0,2 respectivamente. Por lo que podemos concluir que, aun

estando estas variables relacionadas, la intensidad de esa asociación es débil y el pertenecer a un sexo u otro no ayuda a predecir la mortalidad (Tablas 22, 23, 24).

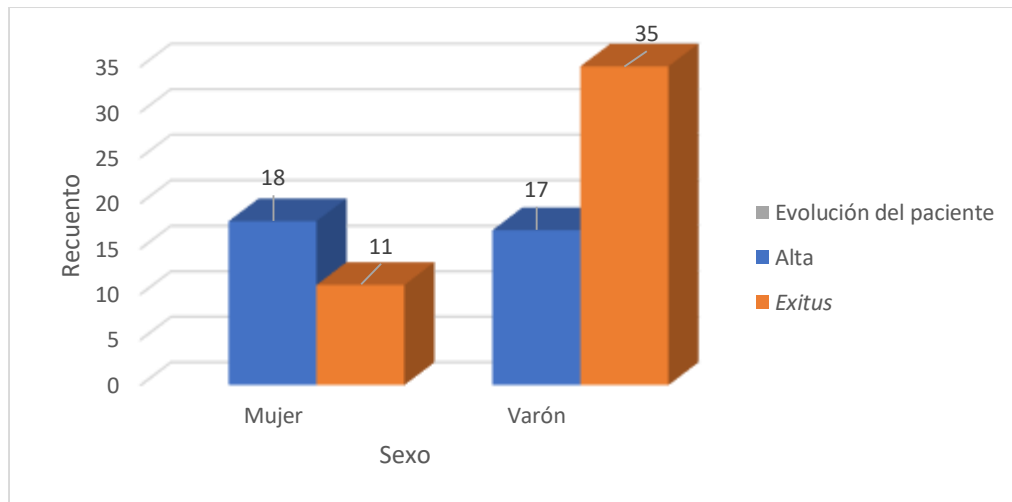


Gráfico 8: Proporción de mortalidad en el sexo

Tabla 22: Prueba Chi-2 para mortalidad en función del sexo

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,547 <sup>a</sup>	1	,011		
Corrección de continuidad	5,405	1	,020		
Razón de verosimilitud	6,570	1	,010		
Prueba exacta de Fisher				,019	,010
N de casos válidos	81				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 12,53.

Tabla 23: Medidas simétricas para mortalidad en función del sexo

Medidas simétricas			
		Valor	Significación aproximada
Nominal por Nominal	Phi	,284	,011
	V de Cramer	,284	,011
N de casos válidos		81	

Tabla 24: Medidas direccionales para mortalidad en función del sexo

Medidas direccionales						
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada	
Nominal por Nominal	Lambda	Simétrico	,125	,149	,803	,422
		Sexo del paciente dependiente	,034	,200	,169	,866
		Evolución del paciente en UCI dependiente	,200	,138	1,314	,189

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

En cuanto a la tabla de contingencia de edad agrupada y evolución del paciente se obtuvieron los siguientes datos: del primer grupo ( $\leq 40$  años) de los 3 pacientes que lo conformaban ninguno de ellos fue *exitus* (mortalidad 0%). Del segundo grupo (41-50 años) del total de 8 pacientes 3 de ellos fallecieron (mortalidad 37,5%). El tercer grupo (51-60 años) se componía de un total de 24 pacientes de los cuales 9 fueron *exitus* (mortalidad 37,5%). Del cuarto grupo (61-70 años) de un total de 26 pacientes fueron *exitus* 17 (mortalidad 65,4%). Finalmente, del quinto grupo ( $>71$  años) del total de 20 pacientes fueron *exitus* 17 (mortalidad 85,0%). Como se puede observar existe una clara diferencia en la mortalidad dependiendo de la edad.

Como con el sexo, se estudió la posibilidad de que exista asociación entre estos parámetros, pero a diferencia del anterior, al ser el recuento mínimo esperado  $<5$

utilizamos la prueba exacta de Fisher obteniendo como valor de significación exacta bilateral de 0,002 que al ser  $<0,05$  nos lleva a descartar la hipótesis nula estableciendo así una relación entre la edad agrupada y la evolución del paciente. Así mismo, como en la anterior prueba, realizamos las medidas simétricas y direccionales obteniendo como valor de V de Cramer 0,445 y de Lambda 0,314. Por lo que podemos concluir que la intensidad de esta asociación es intermedia con un valor de 0,445, pero el pertenecer a un grupo de edad u otro no ayuda a predecir la mortalidad (Tablas 25, 26, 27).

Tabla 25: Prueba Chi-2 para mortalidad en función de la edad agrupada

<b>Pruebas de chi-cuadrado</b>				
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,064 <sup>a</sup>	4	,003	,002
Razón de verosimilitud	18,001	4	,001	,002
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	15,805			,002
N de casos válidos	81			

a. 4 casillas (40,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,30.

Tabla 26: Medidas simétricas para mortalidad en función de la edad agrupada

<b>Medidas simétricas</b>				
		Valor	Significación aproximada	Significación exacta
Nominal por Nominal	Phi	,445	,003	,002
	V de Cramer	,445	,003	,002
	Coefficiente de contingencia	,407	,003	,002
N de casos válidos	81			

Tabla 27: Medidas direccionales para mortalidad en función de la edad agrupada

		<b>Medidas direccionales</b>				
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada	
Nominal por Nominal	Lambda	Simétrico	,189	,095	1,839	,066
		Edad (en años) del paciente (Agrupada) dependiente	,109	,084	1,236	,216
		Evolución del paciente en UCI dependiente	,314	,140	1,900	,057

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Finalmente, la última asociación que se estudió a través de las pruebas de Chi-cuadrado fue la relación entre la evolución del paciente y el soporte ventilatorio máximo.

La tabla de contingencia entre estos parámetros ofreció los siguientes datos: del total de 70 pacientes que fueron ventilados con ventilación mecánica invasiva fallecieron 44 (mortalidad 62,9%), mientras que de los 11 ventilados con ventilación mecánica no invasiva 2 fueron *exitus* (mortalidad 18,2%). Como podemos observar los pacientes que progresaron hasta necesitar ventilación mecánica invasiva mueren más que los que no la necesitaron.

Como en el caso anterior, al ser el recuento mínimo esperado <5 utilizamos la prueba exacta de Fisher en lugar de la prueba de Chi-cuadrado. Esta prueba exacta de Fisher dio como valor de significación exacta bilateral 0,008 que, al ser <0,05, nos lleva a descartar la hipótesis nula y a aceptar que estas variables están relacionadas. Respecto a sus medidas de intensidad y dirección se obtuvo como valor de V de Cramer 0,309 y como valor de Lambda 0,2 concluyendo así que la

relación entre estas dos variables es débil y el uso o no de ventilación mecánica invasiva no ayuda a predecir la mortalidad del paciente (Tablas 28, 29, 30).

Tabla 28: Prueba Chi-2 para mortalidad en función del soporte ventilatorio máximo

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,732 <sup>a</sup>	1	,005	,008	,007
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	6,018	1	,014		
Razón de verosimilitud	8,001	1	,005	,008	,007
Prueba exacta de Fisher				,008	,007
N de casos válidos	81				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,75.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 29: Medidas simétricas para mortalidad en función del soporte ventilatorio máximo

Medidas simétricas				
		Valor	Significación aproximada	Significación exacta
Nominal por Nominal	Phi	-,309	,005	,008
	V de Cramer	,309	,005	,008
	Coeficiente de contingencia	,295	,005	,008
N de casos válidos		81		

Tabla 30: Medidas direccionales para mortalidad en función del soporte ventilatorio máximo

		<b>Medidas direccionales</b>				
		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Significación aproximada	
Nominal por Nominal	Lambda	Simétrico	,152	,060	2,171	,030
	Soporte Ventilatorio Máximo dependiente		,000	,000	. <sup>c</sup>	. <sup>c</sup>
	Evolución del paciente en UCI dependiente		,200	,085	2,171	,030

- a. No se presupone la hipótesis nula.
- b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.
- c. No se puede calcular porque el error estándar asintótico es igual a cero.

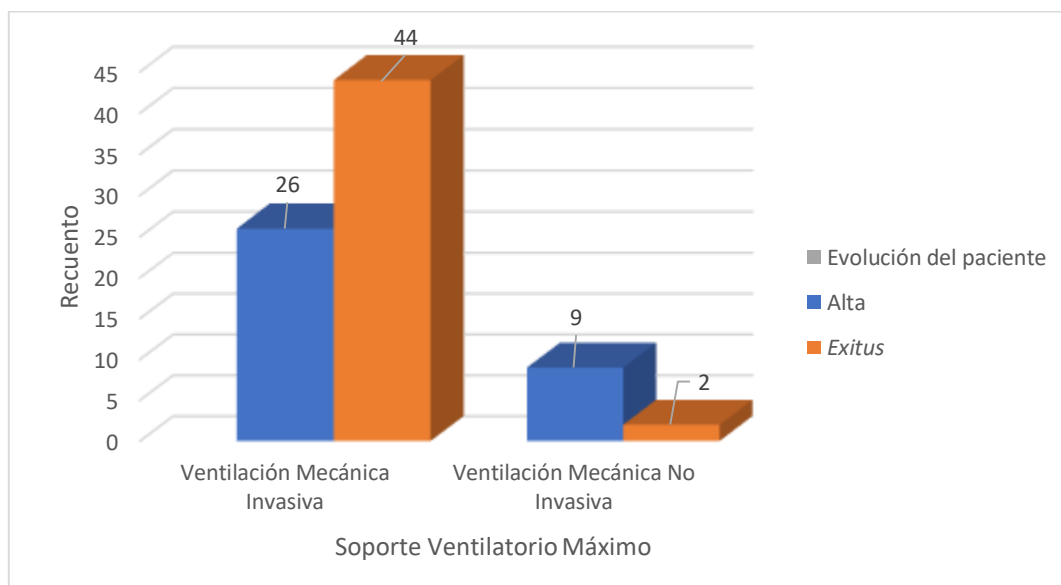


Gráfico 9: Proporción de mortalidad en soporte respiratorio máximo

### 5.2.3. VALORES ANALÍTICOS

En cuanto a los valores analíticos los dividimos en dos grupos por un lado, los que siguieron una distribución normal se les aplicó la prueba t de Student para muestras independientes y, por otro lado, los que no siguieron una distribución normal, que se les aplicó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Los resultados e interpretación de las variables analizadas a través de la prueba de U de Mann-Whitney se muestran en la siguiente tabla (Tabla 31):

Tabla 31: Prueba U de Mann Whitney para las variables analíticas en dos grupos

Resumen de contrastes de hipótesis			
Hipótesis nula	Prueba	Sig. <sup>a,b</sup>	Decisión
La distribución de Volumen plaquetar medio día 5 UCI es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,219	Conserve la hipótesis nula.
La distribución de Recuento plaquetar al ingreso es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,039	Rechace la hipótesis nula.
La distribución de Dímero D al ingreso es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,506	Conserve la hipótesis nula.
La distribución de Dímero D día 5 UCI es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,143	Conserve la hipótesis nula.
La distribución de Dímero D día 10 UCI es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,010	Rechace la hipótesis nula.
La distribución de Dímero D máximo es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,003	Rechace la hipótesis nula.
La distribución de Proteína C reactiva al ingreso es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,664	Conserve la hipótesis nula.
La distribución de Proteína C reactiva día 5 UCI es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,077	Conserve la hipótesis nula.
La distribución de Proteína C reactiva día 10 UCI es la misma entre categorías de Evolución del paciente en UCI.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	,030	Rechace la hipótesis nula.

a. El nivel de significación es de ,050.

b. Se muestra la significancia asintótica.

La prueba t de student para muestras independientes aportó los siguientes resultados (Tabla 32 y 33):

Tabla 32: Prueba t de Student para muestras independientes de los valores analíticos

Prueba de muestras independientes					
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas	Significación P de un factor	prueba t para la igualdad de medias	
		Sig.		95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				Inferior	Superior
Volumen plaquetar medio al ingreso	Se asumen varianzas iguales	,146	,065	-1,10948	,14630
	No se asumen varianzas iguales		,071	-1,12790	,16472
Volumen plaquetar medio día 10 UCI	Se asumen varianzas iguales	,177	,002	-1,76946	-,32653
	No se asumen varianzas iguales		,002	-1,75184	-,34415
Volumen plaquetar medio máximo	Se asumen varianzas iguales	,533	,011	-1,51310	-,12044
	No se asumen varianzas iguales		,010	-1,49707	-,13647
Recuento plaquetar día 5 UCI	Se asumen varianzas iguales	,942	,001	32009,37666	141485,18855
	No se asumen varianzas iguales		,001	31602,09889	141892,46632
Recuento plaquetar día 10 UCI	Se asumen varianzas iguales	,321	,003	23234,81025	128840,05606
	No se asumen varianzas iguales		,002	23900,96949	128173,89682

Tabla 32: Prueba t de Student para muestras independientes de los valores analíticos

Prueba de muestras independientes						
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		Sig.	Significación P de un factor		Inferior	Superior
Recuento plaquetar medio máximo	Se asumen varianzas iguales	,982	<,001		38218,20893	151896,07679
	No se asumen varianzas iguales		<,001		38356,24451	151758,04121
Proteína C reactiva máxima	Se asumen varianzas iguales	,225	,144		-79,64283	23,89114
	No se asumen varianzas iguales		,137		-78,21709	22,46540

Tabla 33: Tamaños de efecto de muestras independientes de los valores analíticos

		Standardizer <sup>a</sup>	Estimación de puntos	Intervalo de confianza al 95%	
				Inferior	Superior
Volumen plaquetar medio al ingreso	d de Cohen	1,39940	-,344	-,788	,102
	corrección de Hedges	1,41304	-,341	-,780	,101
	delta de Glass	1,26602	-,380	-,827	,070
Volumen plaquetar medio día 10 UCI	d de Cohen	1,58642	-,661	-1,118	-,199
	corrección de Hedges	1,60229	-,654	-1,107	-,197
	delta de Glass	1,70994	-,613	-1,075	-,144
Volumen plaquetar medio máximo	d de Cohen	1,55968	-,524	-,969	-,075
	corrección de Hedges	1,57468	-,519	-,960	-,074
	delta de Glass	1,66779	-,490	-,938	-,036
Recuento plaquetar día 5 UCI	d de Cohen	119392,44110	,727	,259	1,190
	corrección de Hedges	120587,03080	,719	,256	1,178
	delta de Glass	118074,48726	,735	,255	1,207
Recuento plaquetar día 10 UCI	d de Cohen	116106,36825	,655	,193	1,112
	corrección de Hedges	117268,07891	,648	,191	1,101
	delta de Glass	121025,62935	,628	,158	1,092
Recuento plaquetar medio máximo	d de Cohen	127310,73745	,747	,290	1,199
	corrección de Hedges	128535,53498	,740	,287	1,188
	delta de Glass	128664,24868	,739	,270	1,200
Proteína C reactiva máxima	d de Cohen	115,95033	-,240	-,681	,202
	corrección de Hedges	117,06584	-,238	-,674	,200
	delta de Glass	125,44430	-,222	-,663	,221

a. El denominador utilizado en la estimación de tamaños del efecto.

La d de Cohen utiliza la desviación estándar combinada.

La corrección de Hedges utiliza la desviación estándar combinada, más un factor de corrección.

El delta de Glass utiliza la desviación estándar de muestra del grupo de control.

### 5.2.3.1. VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO

Respecto al volumen plaquetar medio al ingreso, que sí obtuvo una distribución normal, se le aplicó la prueba paramétrica t de Student. Esta variable al contener en su intervalo de confianza el valor 0, lleva a asumir que la diferencia entre ambas proporciones poblacionales es nula, lo que equivale a decir que ambas proporciones son iguales. Su media en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 9,82fL (desviación típica 1,27fL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 9,34fL (DT 1,55fL).

En cuanto al volumen plaquetar medio al 5 día de ingreso en UCI, que no obtuvo una distribución normal, aplicamos la prueba de U de Mann Whitney que obtuvo como significación estadística 0,219 por lo que conservamos la hipótesis nula, asumiendo que la distribución de volumen plaquetar medio el día 5 de UCI es la misma entre categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 9,35fL (rango intercuartílico 2,25fL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 8,9fL (RIC 1,275fL)

El volumen plaquetar medio medido el 10 día de ingreso en UCI, que también presentó distribución normal, se le aplicó la prueba paramétrica t de Student. Este valor obtuvo en la prueba de Levene una significación de 0,177 por lo que concluimos que no se asumen varianzas iguales ( $>0,05$ ). Para la prueba t de la igualdad de medias la significación fue de 0,002, por lo que rechazamos la hipótesis nula asumiendo que si existieron diferencias estadísticamente significativas. Para comprobar el tamaño de efecto de esta variable se aplicó la D de Cohen con un valor de -0,344, por lo que podemos asumir que el efecto de esta variable sobre la evolución del paciente es intermedio. Su media en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 10,30fL (DT 1,71fL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 9,26fL (DT 1,41fL)

Finalmente, el volumen plaquetar medio máximo, que sí presentó una distribución normal, su prueba de Levene aportó una significación estadística de 0,533 por lo que al ser  $>0,05$ , no podemos asumir varianzas iguales. Para la prueba t de la igualdad de medias, la significación fue de 0,010, por lo que rechazamos la hipótesis nula, asumiendo que sí existieron diferencias estadísticamente

significativas. Para comprobar el tamaño de efecto de esta variable se aplicó la D de Cohen con un valor de  $-0,524$ , por lo que podemos asumir que el efecto de esta variable sobre los grupos poblacionales es intermedio. Su media en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de  $11,37\text{fL}$  (DT  $1,67\text{fL}$ ) , mientras que la media en el grupo de altas fue de  $10,55\text{fL}$  (DT  $1,40\text{fL}$ ).

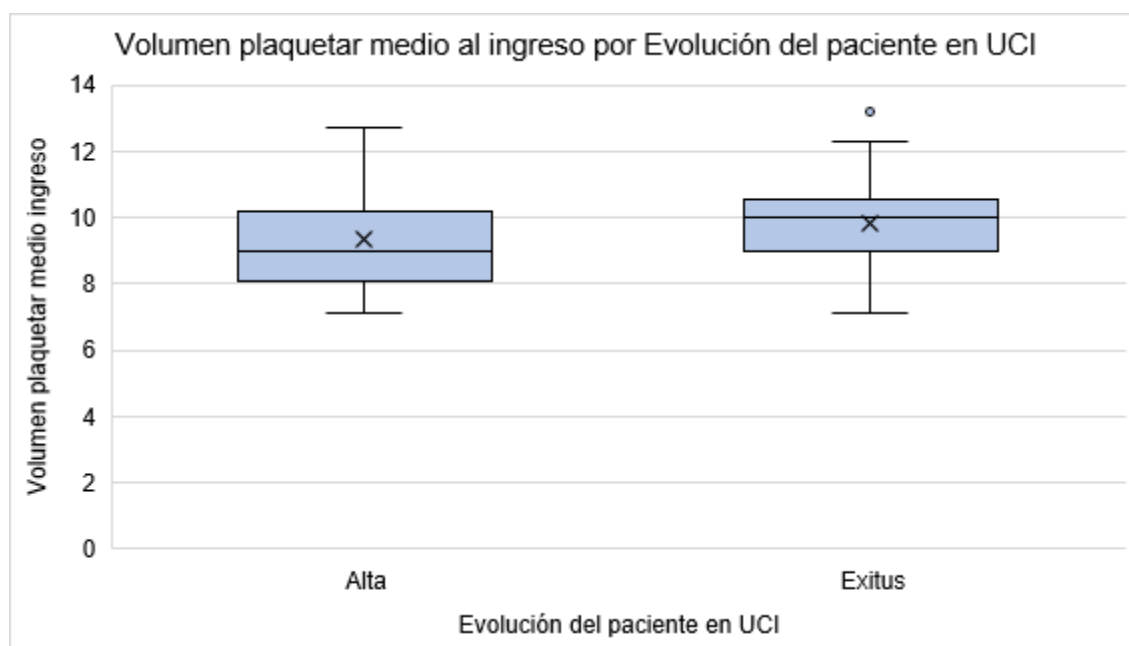


Gráfico 10: Nivel de volumen plaquetar medio al ingreso por evolución del paciente en UCI

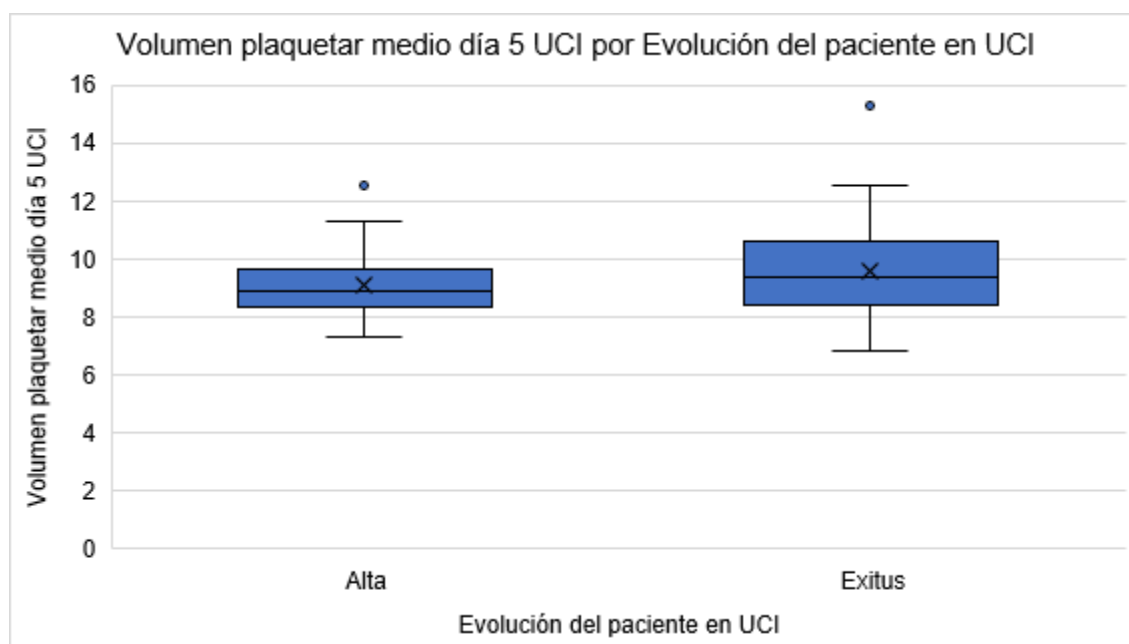


Gráfico 11: Nivel de volumen plaquetar medio día 5 UCI por evolución del paciente en UCI

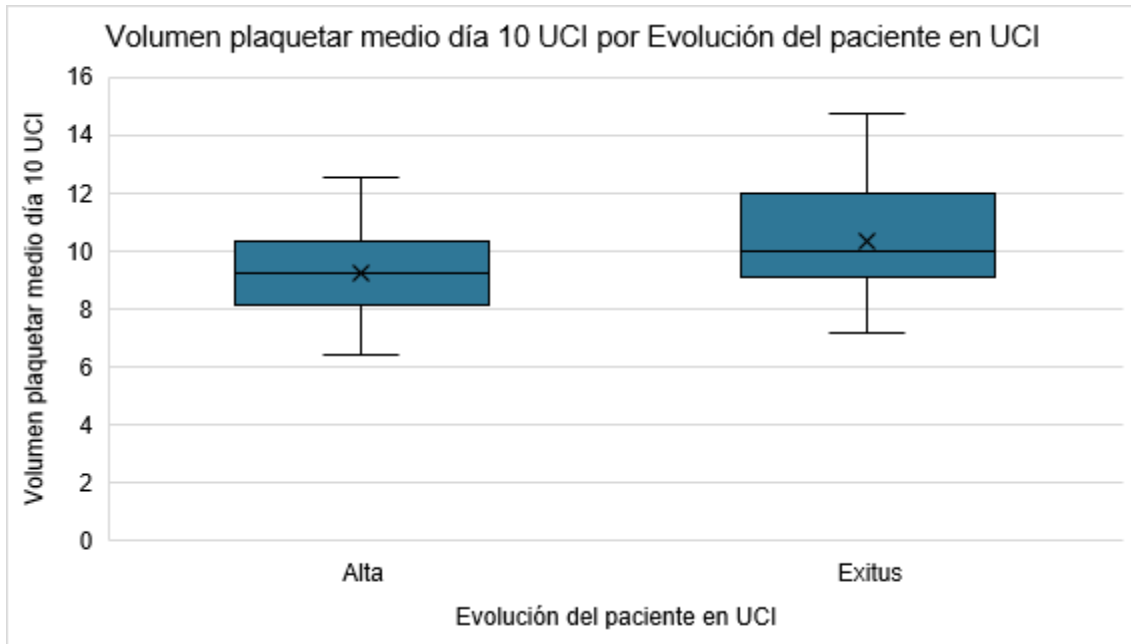


Gráfico 12: Nivel de volumen plaquetar medio día 10 UCI por evolución del paciente en UCI

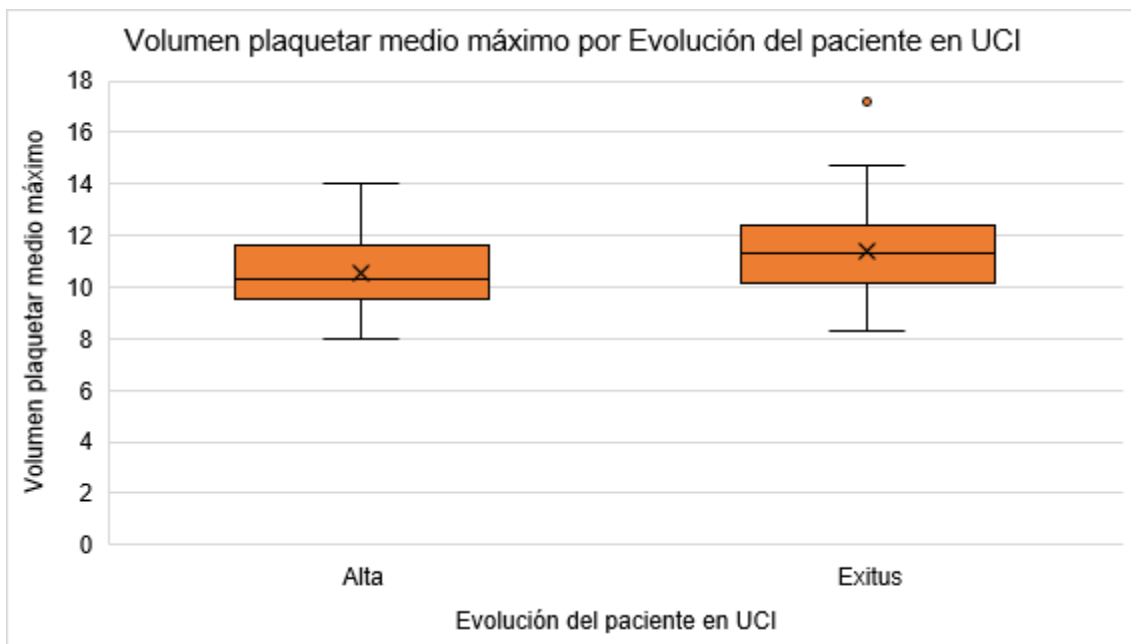


Gráfico 13: Nivel de volumen plaquetar medio máximo por evolución del paciente en UCI

### 5.2.3.2. RECUENTO PLAQUETAR

Sobre el recuento plaquetar al ingreso, que no tuvo una distribución normal se le aplicó la prueba de U de Mann Whitney con un valor de significación estadística de 0,039 por lo que rechazamos la hipótesis nula asumiendo que, la distribución del recuento plaquetar al ingreso no es la misma entre las categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 203000/mcL (RIC 158500/mcL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 252000/mcL (RIC 171000/mcL).

En cuanto al recuento plaquetar durante el 5 día de ingreso en UCI, que tuvo una distribución normal, aplicamos la prueba paramétrica t de Student. Este valor obtuvo en la prueba de Levene una significación de 0,942 por lo que concluimos que no se asumen varianzas iguales ( $>0,05$ ). Para la prueba t de la igualdad de medias la significación fue de 0,001 por lo que rechazamos la hipótesis nula asumiendo que sí existieron diferencias estadísticamente significativas. Para comprobar el tamaño de efecto de esta variable se aplicó la D de Cohen con un valor de 0,727, por lo que podemos asumir que el efecto de esta variable sobre la evolución del paciente en UCI es grande. Su media en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 244565,22/mcL (DT 118074,49/mcL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 331312,50/mcL (DT 121280,12/mcL).

El recuento plaquetar medido el 10 día de ingreso en UCI, que también presentó distribución normal, se le aplicó la prueba paramétrica t de Student. Este valor obtuvo en la prueba de Levene una significación de 0,321 por lo que concluimos que no se asumen varianzas iguales ( $>0,05$ ). Para la prueba t de la igualdad de medias, la significación fue de 0,002, por lo que rechazamos la hipótesis nula asumiendo que sí existieron diferencias estadísticamente significativas. Para comprobar el tamaño de efecto de esta variable se aplicó la D de Cohen con un valor de 0,655, por lo que podemos asumir que el efecto de esta variable sobre la evolución del paciente en UCI es intermedio. Su media en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 232227,27/mcL (DT 121025,63/mcL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 308264,71/mcL (DT 109364,92/mcL).

Finalmente, respecto al recuento plaquetar máximo, que también presentó una distribución normal, su prueba de Levene aportó una significación estadística de 0,982 por lo que, al ser  $>0,05$ , no podemos asumir varianzas iguales. Para la prueba t de la igualdad de medias, la significación fue  $<0,001$ , por lo que rechazamos la hipótesis nula asumiendo que sí existieron diferencias estadísticamente significativas. Para comprobar el tamaño de efecto de esta variable se aplicó la D de Cohen con un valor de 0,747, por lo que podemos asumir que el efecto de esta variable sobre los grupos poblacionales es grande. Su media en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 322000/mcL (DT 128664,25/mcL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 417057,14/mcL (DT 125496,88/mcL).

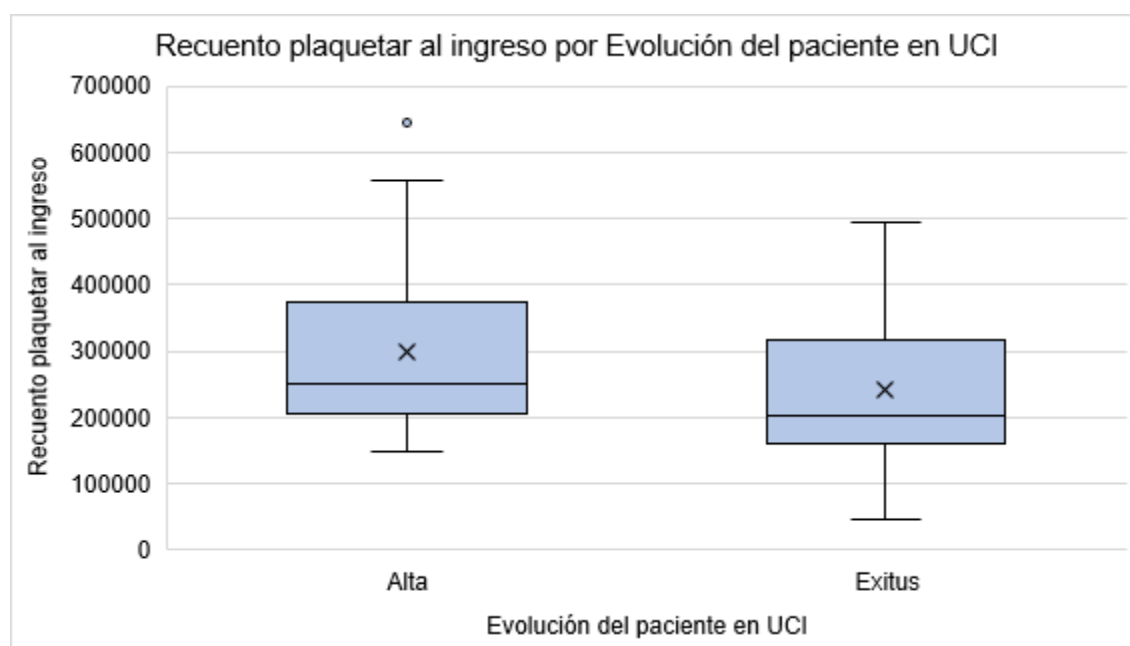


Gráfico 14: Nivel de recuento plaquetar al ingreso por evolución del paciente en UCI

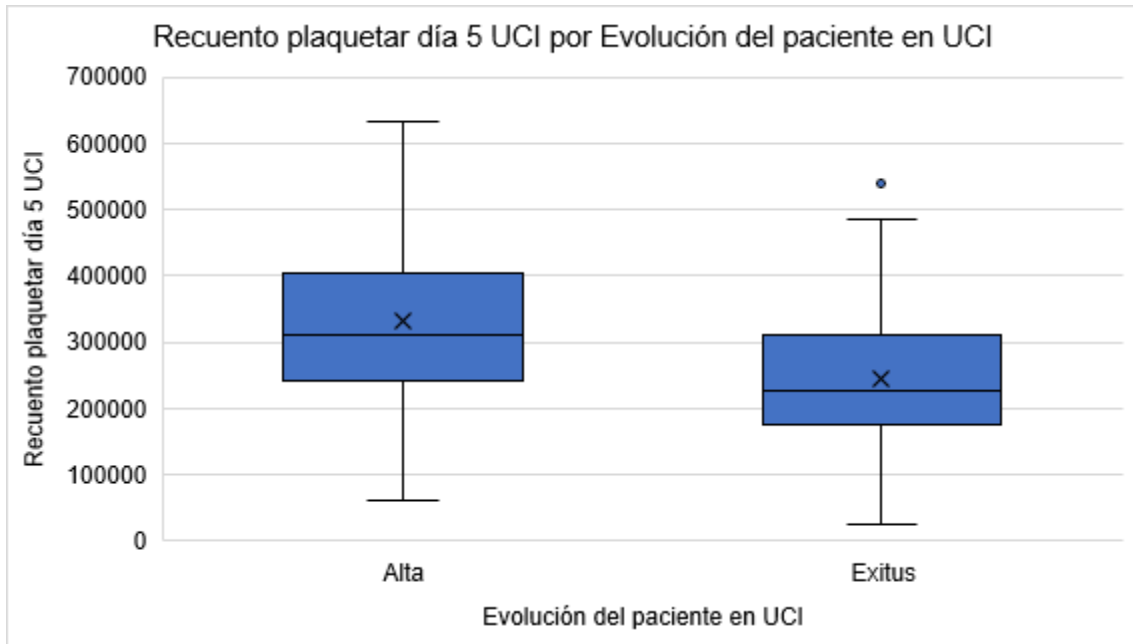


Gráfico 15: Nivel de recuento plaquetar día 5 de UCI por evolución del paciente en UCI

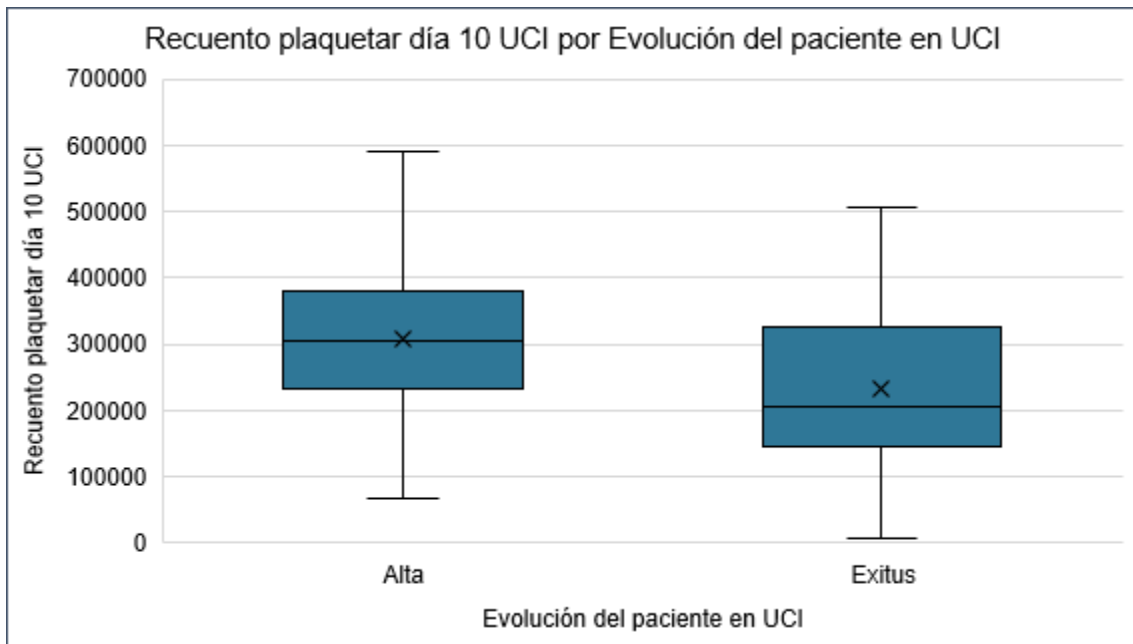


Gráfico 16: Nivel de recuento plaquetar día 10 de UCI por evolución del paciente en UCI

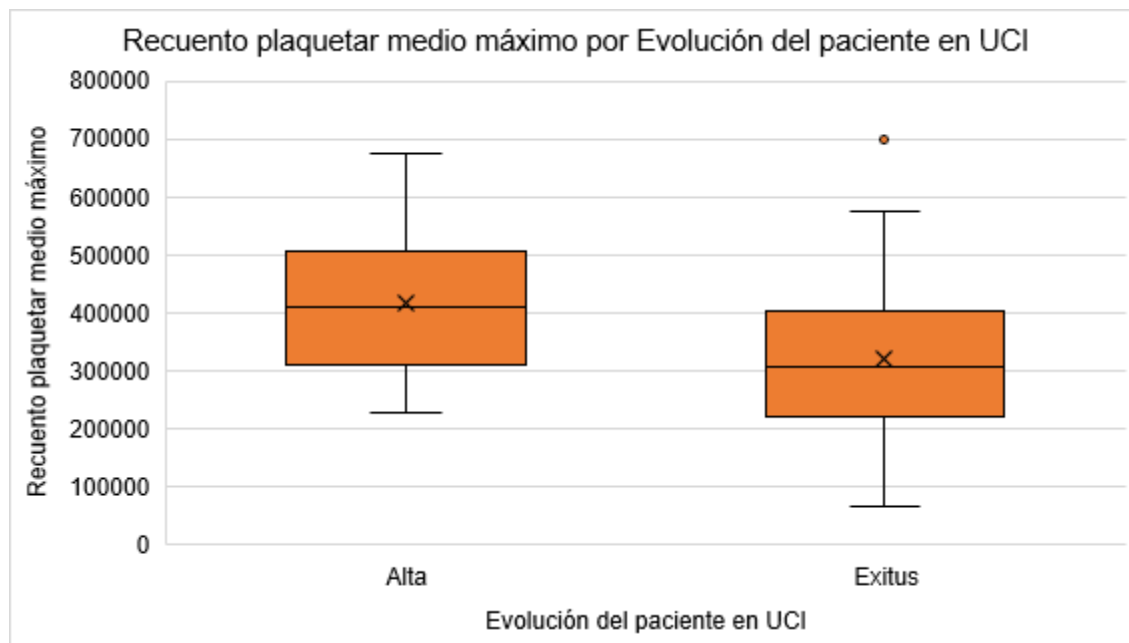


Gráfico 17: Nivel de recuento plaquetar máximo por evolución del paciente en UCI

### 5.2.3.3. DÍMERO D

Respecto al dímero D al ingreso, que no tuvo una distribución normal, se le aplicó la prueba de U de Mann Whitney con un valor de significación estadística de 0,506 por lo que conservamos la hipótesis nula ( $>0,05$ ) asumiendo que, la distribución de dímero D al ingreso es la misma entre categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 1200ng/mL (RIC 1825ng/mL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 1200ng/mL (RIC1450ng/mL).

En consideración al dímero D durante el día 5 de ingreso, que no tuvo una distribución normal, se le aplicó la prueba de U de Mann Whitney con un valor de significación estadística de 0,143 por lo que conservamos la hipótesis nula asumiendo que, la distribución de dímero D día 5 UCI es la misma entre categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 4350ng/mL (RIC 6725ng/mL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 1900ng/mL (RIC 2475ng/mL).

En cuanto al dímero D en el día 10 de ingreso, que no tuvo una distribución normal, se le aplicó la prueba de U de Mann Whitney con un valor de significación estadística de 0,010 por lo que rechazamos la hipótesis nula ( $<0,05$ ) asumiendo que, la distribución de dímero D día 10 UCI no es la misma entre categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 3150ng/mL (RIC 2775ng/mL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 1550ng/mL (RIC 1500ng/mL).

Finalmente, el dímero D máximo, que no tuvo una distribución normal, se le aplicó la prueba de U de Mann Whitney con un valor de significación estadística de 0,003 por lo que rechazamos la hipótesis nula ( $<0,05$ ) asumiendo que, la distribución de dímero D máximo no es la misma entre categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 7900ng/mL (RIC 10825ng/mL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 3300ng/mL (RIC 4400ng/mL).

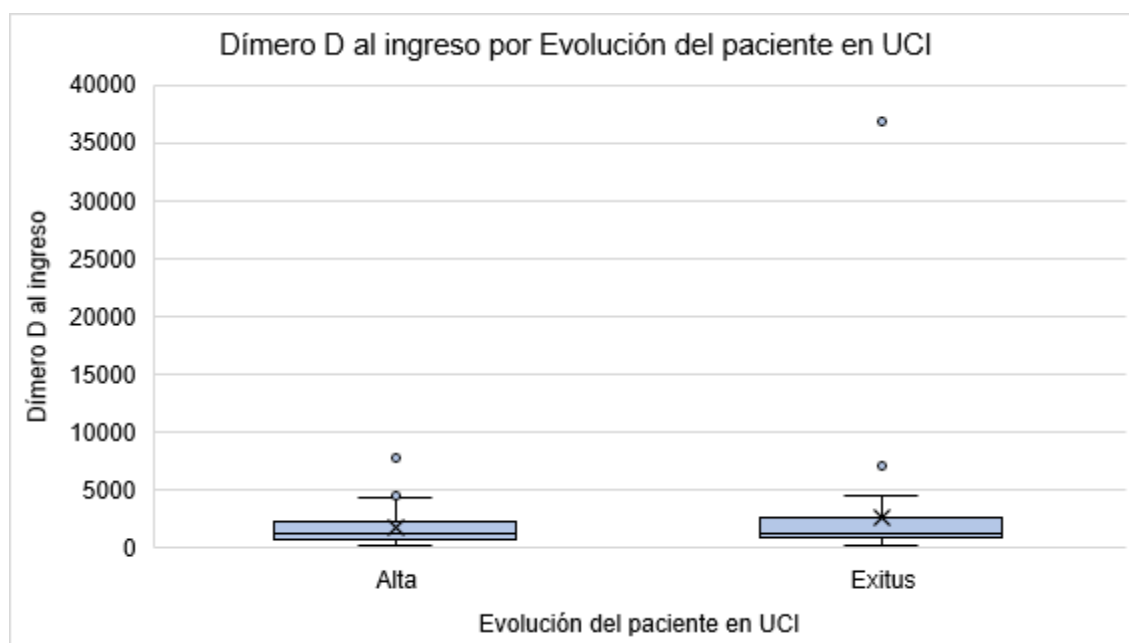


Gráfico 18: Nivel de dímero D al ingreso por evolución del paciente en UCI

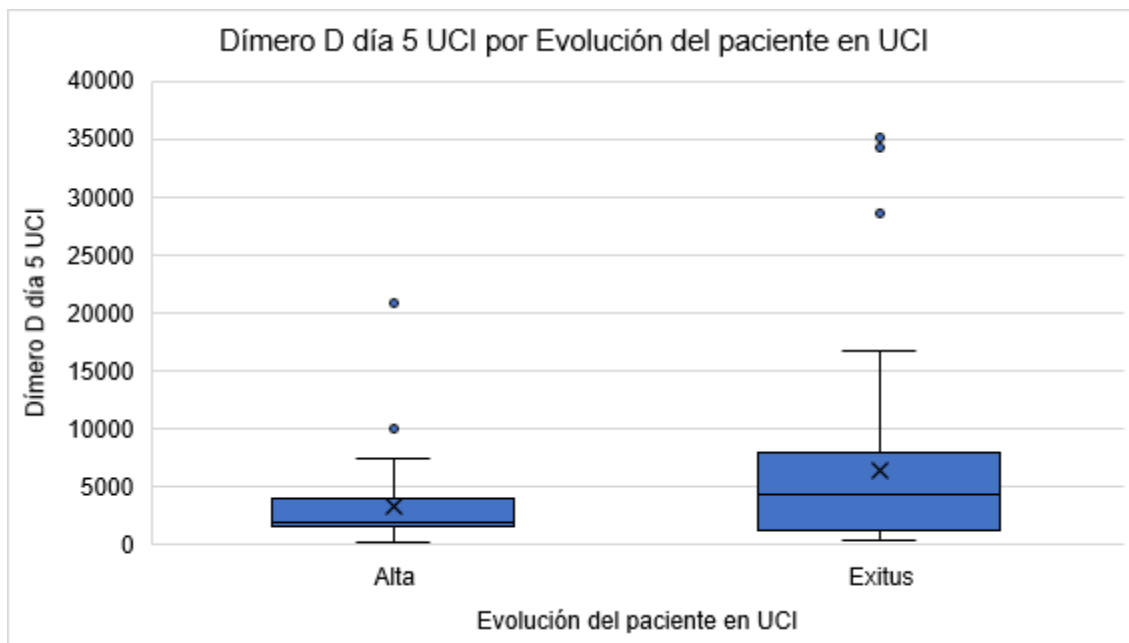


Gráfico 19: Nivel de dímero D día 5 de UCI por evolución del paciente en UCI

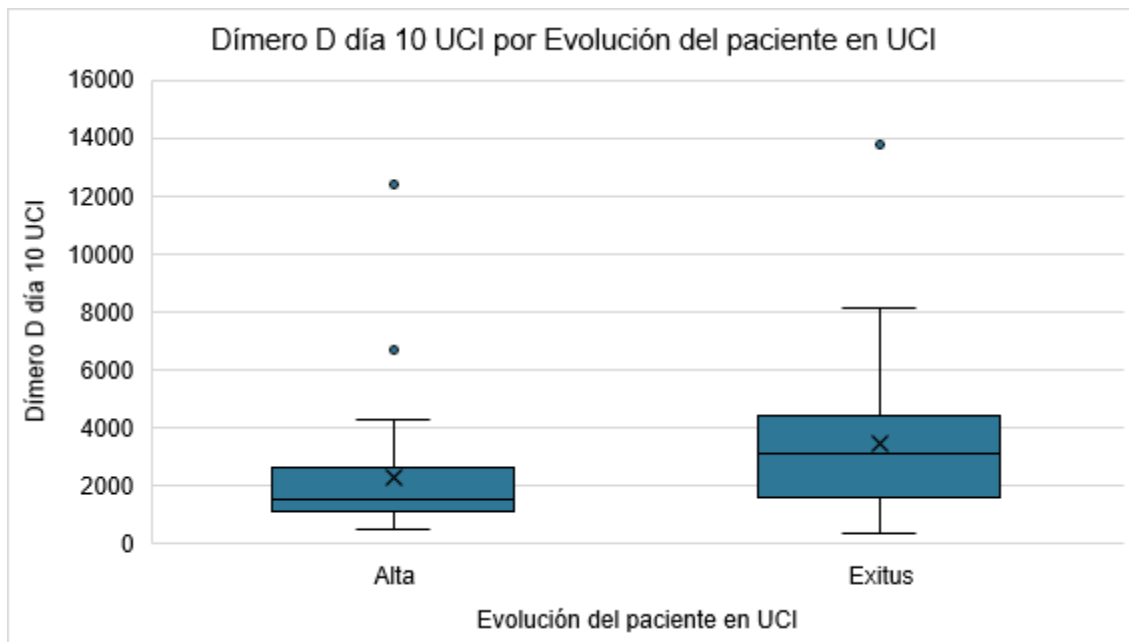


Gráfico 20: Nivel de dímero D día 10 de UCI por evolución del paciente en UCI

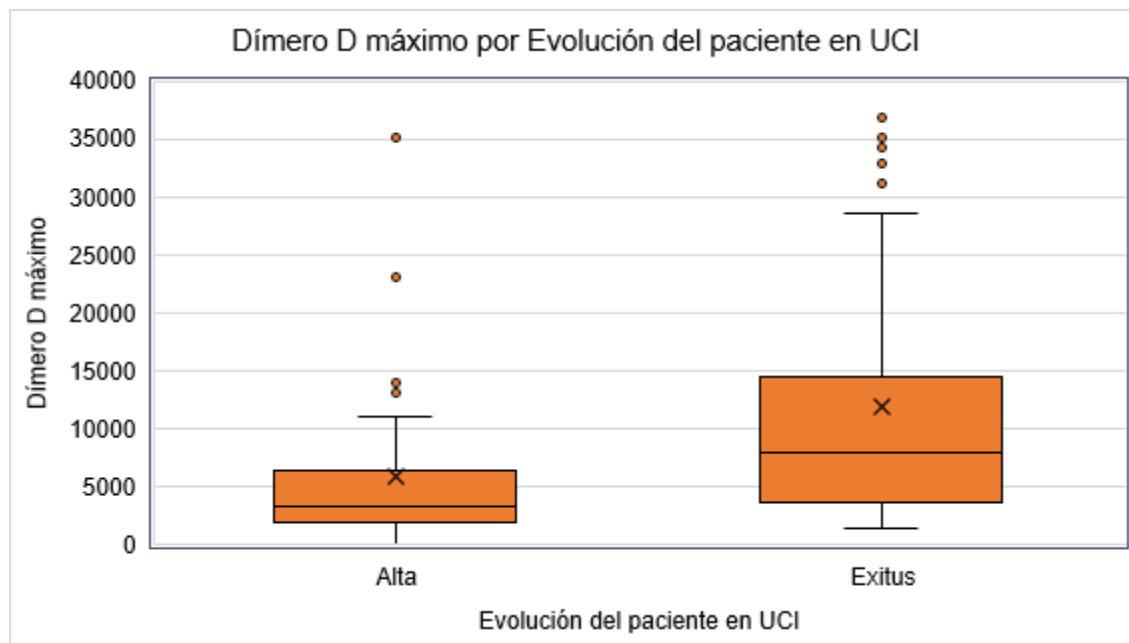


Gráfico 21: Nivel de dímero D máximo por evolución del paciente en UCI

#### 5.2.3.4. PROTEÍNA C REACTIVA

Sobre la proteína C reactiva al ingreso, que no tuvo una distribución normal, se le aplicó la prueba de U de Mann Whitney con un valor de significación estadística de 0,664 por lo que conservamos la hipótesis nula ( $>0,05$ ) asumiendo que, la distribución de proteína C reactiva al ingreso es la misma entre categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 168,95mg/dL (RIC 170,13mg/dL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 150,31mg/dL (RIC 202,875mg/dL).

Respecto a la proteína C reactiva al día 5 de ingreso, que no tuvo una distribución normal, se le aplicó la prueba de U de Mann Whitney con un valor de significación estadística de 0,077 por lo que conservamos la hipótesis nula asumiendo que, la distribución de proteína C reactiva día 5 UCI es la misma entre categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 81,845mg/dL (RIC 225,27mg/dL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 50,63mg/dL (RIC 80,1mg/dL).

En cuanto a la proteína C reactiva al día 10 de ingreso, que no tuvo una distribución normal, se le aplicó la prueba de U de Mann Whitney con un valor de significación estadística de 0,030 por lo que rechazamos la hipótesis nula ( $<0,05$ ) asumiendo que, la distribución de proteína C reactiva día 10 UCI no es la misma entre categorías de evolución del paciente en UCI. Su mediana en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 75,97mg/dL (RIC 163,065mg/dL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 40,312mg/dL (RIC 97,5225mg/dL).

Para finalizar, la proteína C reactiva máxima, que sí presentó una distribución normal se le aplicó la prueba paramétrica t de Student. Esta variable al contener en su intervalo de confianza el valor 0, lleva a asumir que la diferencia entre ambas proporciones poblacionales es nula, lo que equivale a decir que ambas proporciones son iguales. Su media en el grupo de *exitus* obtuvo un valor de 233,71mg/dL (dt 125,44mg/dL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 205,84mg/dL (dt 102,04mg/dL).

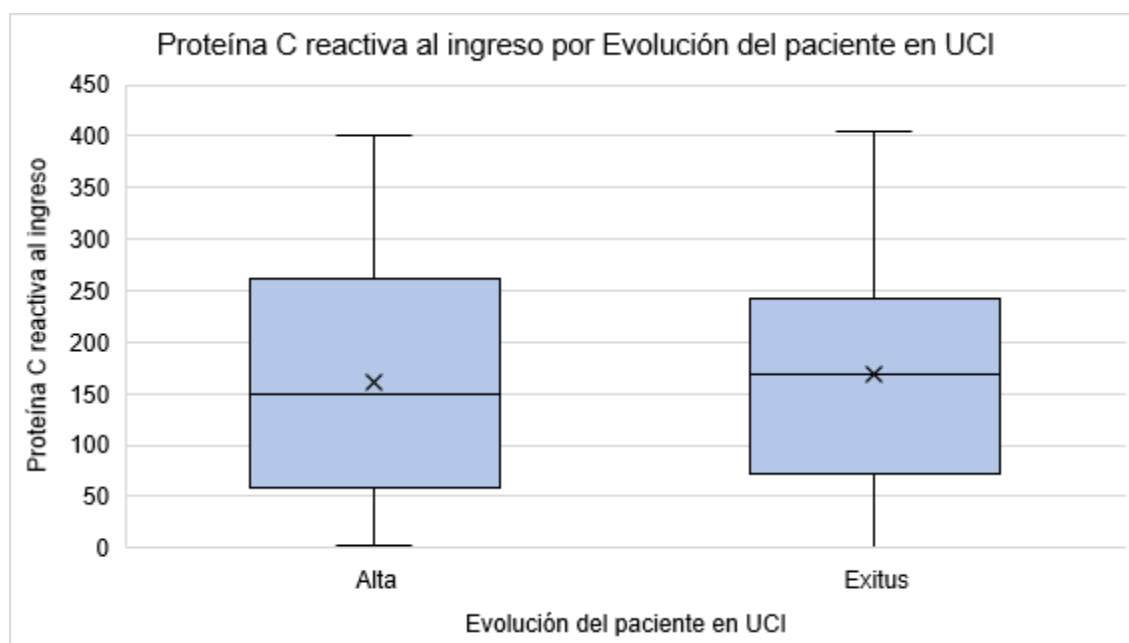


Gráfico 22: Nivel de proteína C reactiva al ingreso por evolución del paciente en UCI

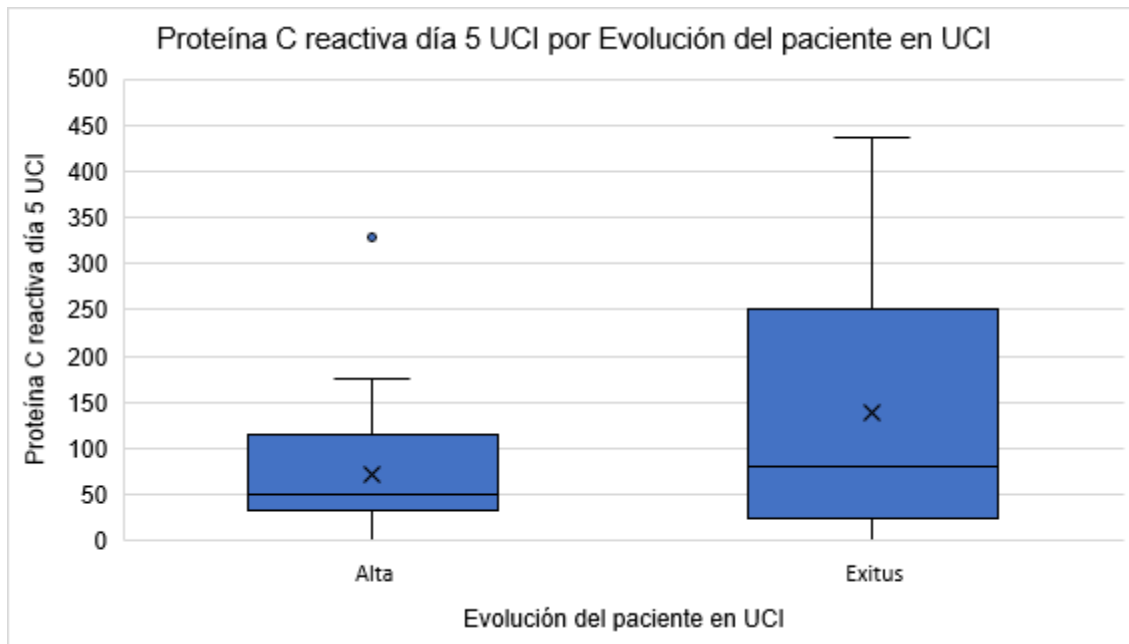


Gráfico 23: Nivel de proteína C reactiva día 5 UCI por evolución del paciente en UCI

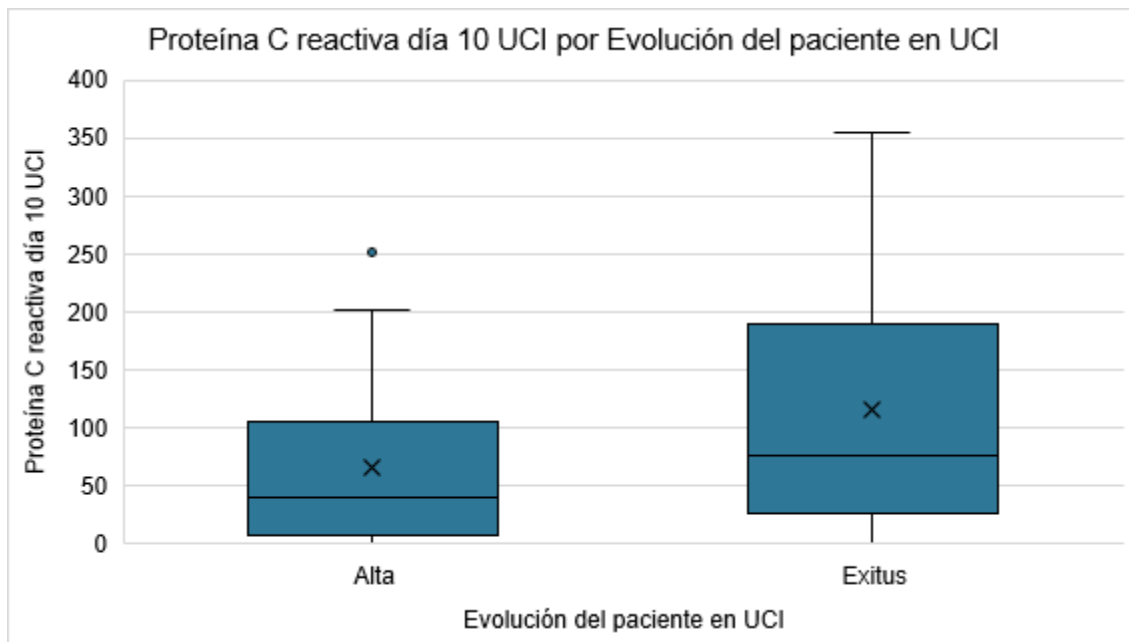


Gráfico 24: Nivel de proteína C reactiva día 10 UCI por evolución del paciente en UCI

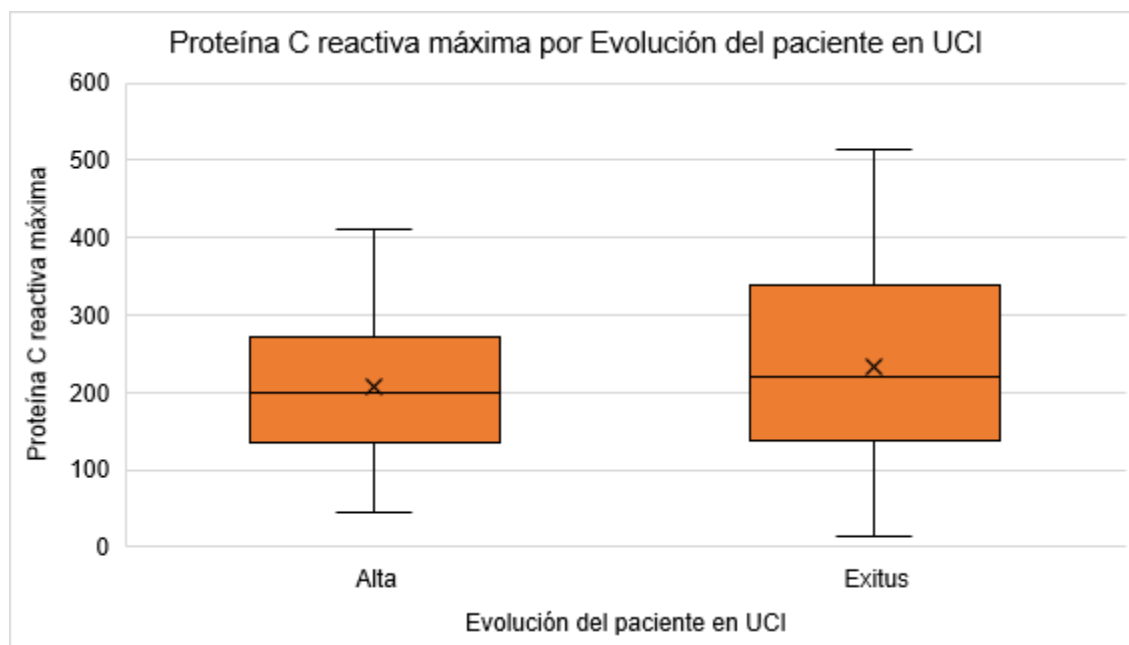


Gráfico 25: Nivel de proteína C reactiva máxima por evolución del paciente en UCI

### 5.2.3.5. CORRELACIÓN DE VARIABLES

Para intentar esclarecer el comportamiento de nuestras variables, especialmente las posibles causas de las alteraciones en el Volumen Plaquetar Medio detectadas, creamos diferentes modelos de regresión lineal simple en los que relacionamos el volumen plaquetar medio máximo con el resto de las variables máximas al tratarse de la representación de los 10 días de seguimiento.

Las variables y su correspondiente representación matemática quedan recogidas en los gráficos 26, 27 y 28.

Respecto al modelo de regresión lineal establecido para la relación volumen plaquetar medio máximo y recuento plaquetar máximo obtuvimos la ecuación  $y = -4E-06x + 12,524$ , con un valor de  $R^2 = 0,076$ .

En cuanto al modelo de regresión lineal establecido para la relación volumen plaquetar medio máximo y dímero D máximo obtuvimos la ecuación  $y = 3E-05x + 10,978$ , con un valor de  $R^2 = 0,0499$ .

Y finalmente, el modelo de regresión lineal establecido para la relación volumen plaquetar medio máximo y proteína C reactiva máxima obtuvimos la ecuación  $y = -0,0008x + 11,568$ , con un valor de  $R^2 = 0,0039$ .

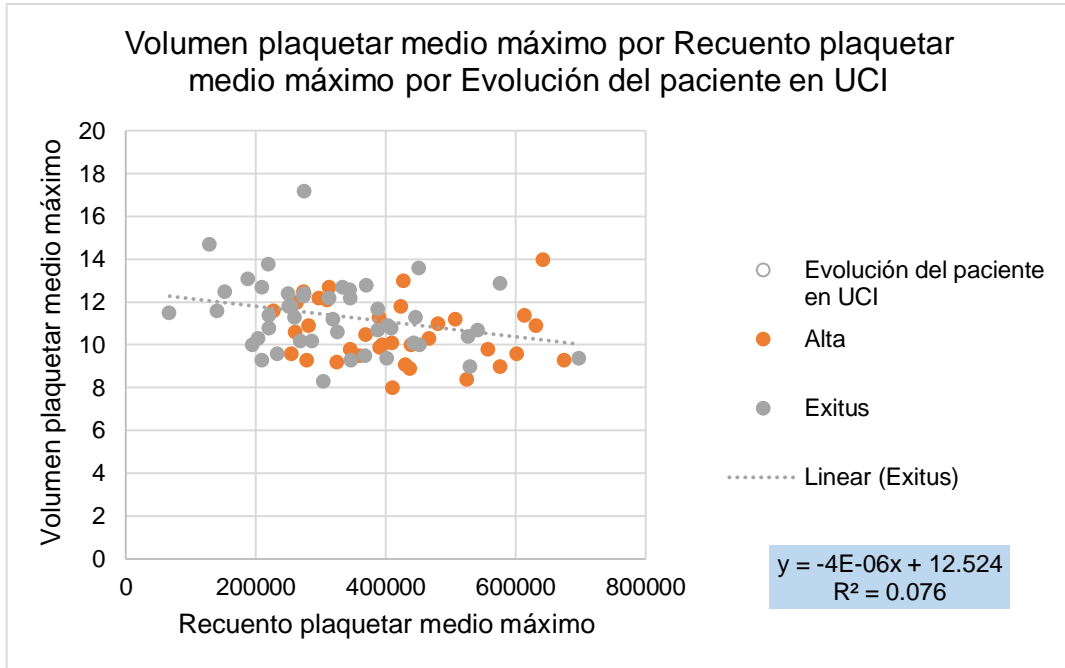


Gráfico 26: Diagrama de dispersión de volumen plaquetar medio máximo por recuento plaquetar medio máximo por evolución del paciente en UCI

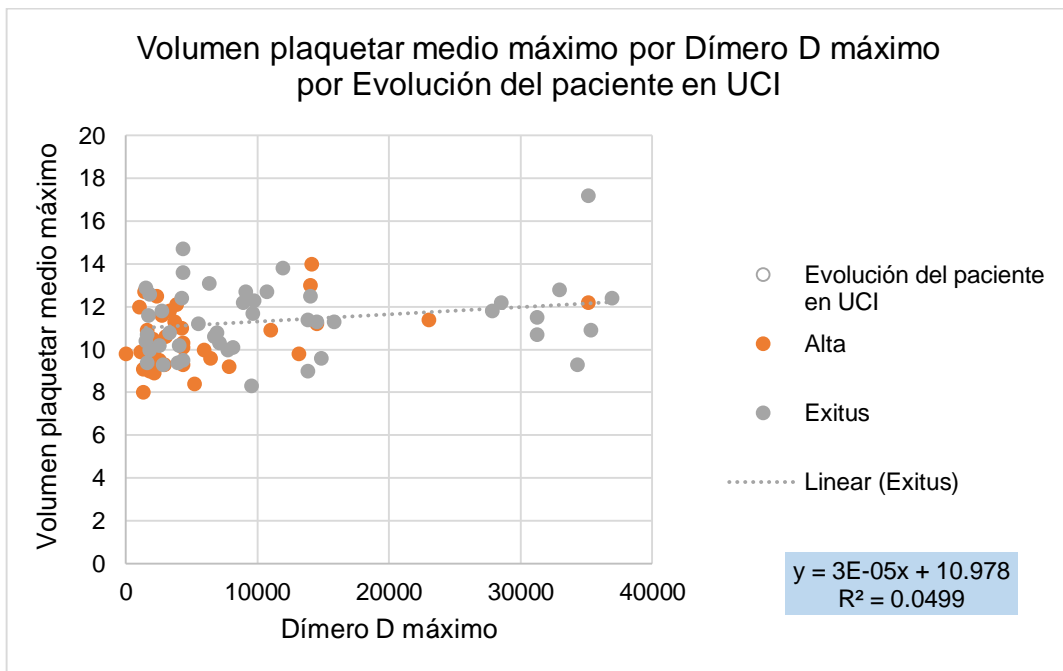


Gráfico 27: Diagrama de dispersión de volumen plaquetar medio máximo por dímero D máximo por evolución del paciente en UCI

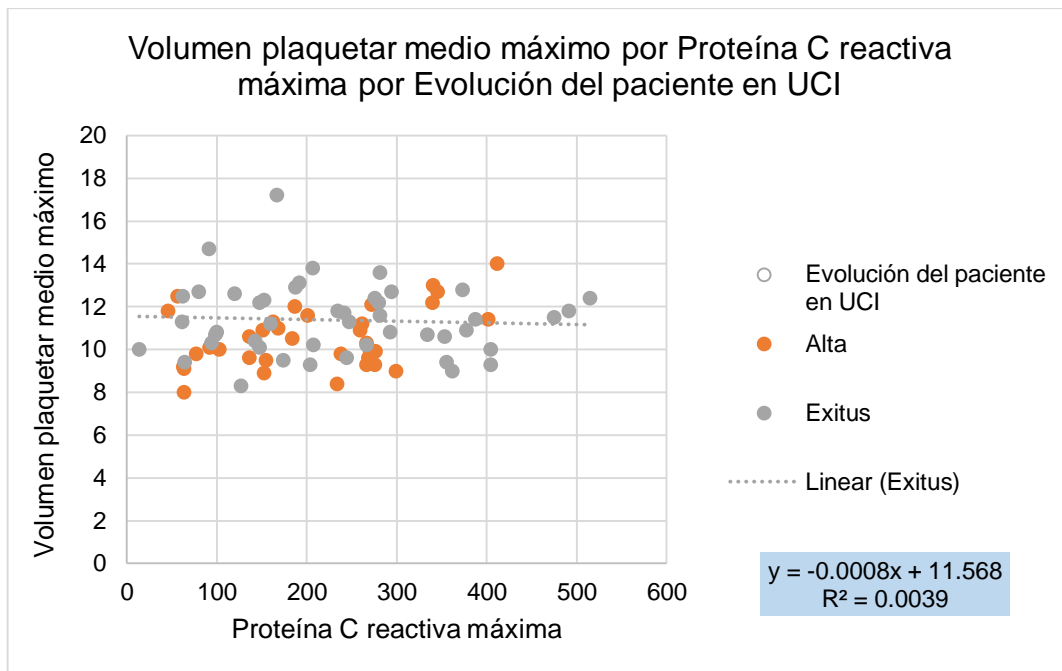


Gráfico 28: Diagrama de dispersión de volumen plaquetar medio máximo por proteína C reactiva máxima por evolución del paciente en UCI

## 6. DISCUSIÓN

En 2020, la aparición de un nuevo patógeno responsable de cuadros severos de neumonía puso en alerta a la comunidad internacional. Este patógeno catalogado como COVID-19, se le atribuyó una alta capacidad de transmisión, asociándose a su vez a altas tasas de mortalidad, lo que llevó al colapso de los sistemas de salud pública.

Los casos más graves de infección por SARS-CoV-2 se manifiestan en forma de neumonía intersticial difusa bilateral que causa una insuficiencia respiratoria aguda parcial que hace necesaria la aplicación de medidas de soporte respiratorio, y en los casos más avanzados de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Desde el análisis de los primeros casos se objetivó un estado de hiperinflamación y un estado procoagulante. Ambos se asociaron a un peor pronóstico de los pacientes (37). La determinación habitual de la PCR y el Dímero D se constituyeron pronto como marcadores clínicos principales en la determinación de ambos estados, llegando incluso, a colaborar en la aplicación de determinadas medidas de control de la respuesta inmune y de limitación del estado protrombótico.

Este estudio representa una serie de casos de pacientes hospitalizados por COVID-19 en la UCI del Hospital de Manises en el que se describen y comparan tanto sus características, como valores de laboratorio entre los pacientes fallecidos y los que sobreviven. Entre las determinaciones analíticas, estudiamos algunas ya analizadas en este tipo de pacientes (PCR, Dímero D, recuento plaquetar...), pero añadimos otra no analizada a penas y nunca considerada como motivo de estudio entre los pacientes críticos por COVID-19: el Volumen Plaquetar Medio (VPM).

Para su estudio lo primero fue obtener un listado con los pacientes que ingresaron en la UCI diagnosticados por COVID-19 entre octubre de 2020 y junio de 2021. A estos pacientes se les asignó un número aleatorio para que no puedan ser identificados en ningún momento. Los datos de interés fueron recogidos a través

de la revisión de historias clínicas, que se realizó exclusivamente en ambiente hospitalario y a través del programa HCIS. De esta forma, se recogieron los datos de un total de 120 pacientes los cuales, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, resultaron en una muestra final de 81 pacientes.

El motivo principal que llevó a excluir a 39 de estos pacientes fue no cumplir el periodo de seguimiento mínimo de 10 días establecido. Otro de los motivos fue que no consideramos la oxigenoterapia o la oxigenoterapia de alto flujo (OAF) modalidades de ventilación mecánica no invasiva, por esta razón se excluyeron 7 pacientes en total.

Tras finalizar el análisis de resultados, nos encontramos con una muestra de pacientes hospitalizados, que cuenta con una distribución de edad similar a la de otros estudios, siendo la media de edad de 61,73 años (desviación típica 10,645) (39, 40, 41). La baja edad de la muestra expresa, sin duda, las circunstancias de que son pacientes que ingresan en una unidad de críticos lo que reduce las edades altas más extremas.

Cuando agrupamos la muestra en intervalos de edad, es llamativo que el 56,8% de la muestra tiene 61 años o más, siendo el subgrupo de los pacientes de 71 años o mayores del 24,7%. Este hecho nos lleva a pensar que la población de avanzada edad es la más vulnerable frente a esta patología y podría ser explicado por la situación de fragilidad de estos pacientes al tratarse de edades extremas de la vida y el posible acúmulo de comorbilidades. Otro porcentaje, para nada despreciable, es el intervalo comprendido entre los 51 y 60 años que constituye el 29,6% total de la muestra, este rango de edad, si bien no ha sido catalogado de riesgo como los pacientes anteriores, ha visto aumentada su incidencia y la necesidad de ingreso en UCI, aspecto que puede haber sido motivado por una menor presión asistencial durante la tercera o cuarta ola del SARS-CoV-2 o por la posibilidad de una mejor evolución de estos pacientes si se les ingresa en UCI.

Así mismo, advertimos que la mayoría de la muestra está compuesta de varones, constituyendo estos un porcentaje total del 64,2%. Esta dominancia en los varones nos lleva a cuestionarnos las posibles diferencias que puedan existir en la gravedad de la patología entre ambos sexos, que podría ser explicada a través

de hábitos higiénico-dietéticos poco recomendables, presencia de múltiples comorbilidades, tabaquismo... que se han asociado históricamente al sexo masculino. (39, 40, 41)

En cuanto al soporte ventilatorio máximo empleado, se contabilizó exclusivamente aquellos pacientes que requirieron intubación orotraqueal y BiPAP o presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), clasificados estos últimos como ventilación mecánica no invasiva. Es importante destacar que todos nuestros pacientes recibieron oxigenoterapia en primer lugar y en algunos casos oxigenoterapia de alto flujo. Fue entonces, en función de sus necesidades y de la hipoxemia expresada, lo que definió su progreso en el soporte ventilatorio siendo el máximo la ventilación mecánica invasiva. Del total de 81 pacientes fueron 70 los que necesitaron ventilación mecánica invasiva en algún momento de su evolución, representando el 86,4% del total de casos. En este sentido observamos que la gran mayoría de los pacientes progresaron hasta necesitar ventilación mecánica invasiva en un porcentaje superior a otros estudios (40, 42, 43, 44), este aumento debe guardar relación, sin duda, con que no incluimos en nuestro estudio pacientes que no fueron ventilados con las dos modalidades expuestas.

Finalmente, cabría mencionar, que algunos de nuestros pacientes no intubados, pese a cumplir criterios de ventilación mecánica invasiva, no progresaron a esta medida por su extrema gravedad que llegó a considerarse fútil y fue rechazada tras acuerdo con la familia del paciente

Si analizamos el tiempo de estancia en UCI, el primer dato en consideración sería el mínimo establecido, que fue de 10 días durante los cuales se realizó el seguimiento de los pacientes, por lo cual, aquellos que no cumplieron este periodo, ya fueran porque se les dio de alta o porque fallecieron debido a su estado crítico, quedaron excluidos del estudio. Este periodo de tiempo tuvo como valor de mediana 24 días (rango intercuartílico 24 días), permanencia de ingreso en UCI similar a otros estudios (45, 46). Estos estudios catalogan esta duración de estancia prolongada (duración de ingreso >14 días) y, entendemos, que la

razón principal capaz de explicar este tiempo es la necesidad de emplear la ventilación mecánica invasiva, obligada por la situación de gravedad del paciente.

Respecto a la mortalidad global encontramos que un 56,8% de los casos fallecieron. Esta mortalidad es superior a otros estudios (43, 44, 47) donde se ubica en torno al 30-40%. Esta mayor mortalidad viene, probablemente relacionada, con que en la muestra analizada se excluyeron pacientes poco graves con altas antes de 10 días y/o sin necesidad de soporte respiratorio (BiPAP vs CPAP y Ventilación Mecánica Invasiva)

Si hablamos de los valores de laboratorio, como ya hemos comentado, utilizamos diversos marcadores medidos a lo largo de 10 días. Los principales de interés para el estudio son tanto el volumen plaquetar medio como el recuento plaquetar debido a la relación inversa existente entre ellos, definida como masa total de plaquetas (VPM x RP). Otros marcadores empleados a modo de monitorización, tanto de inflamación como de eventos trombóticos/fibrinólisis, fueron la proteína C reactiva y el Dímero D respectivamente. Todas las muestras analíticas se determinaron en el momento de ingreso en la UCI y a los 5 y 10 días de su ingreso. Esto fue posible porque todas ellas se consideraron en el protocolo disponible en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital de Manises, como analíticas de determinación diaria en este tipo de pacientes.

En cuanto al volumen plaquetar medio y el recuento plaquetar, en términos generales, se ubicaron en el límite superior e inferior de la normalidad respectivamente. Y atendiendo a los marcadores que utilizamos como señales de inflamación o eventos trombóticos/fibrinólisis, presentaron valores superiores a la normalidad en todos los casos. Esta presentación de datos correspondería a lo que cabría esperar en una unidad de críticos y es similar a otros estudios. (48, 49) Debe tenerse en cuenta que estos parámetros analíticos pueden verse alterados por el uso de distintas medicaciones aplicadas ya sean en el Domicilio/Urgencias o en el servicio de Medicina Interna, lugares de procedencia de nuestros pacientes.

Respecto al dímero D, este se mantuvo elevado en todas las mediciones con niveles similares a otros estudios (50, 51), presentando un máximo de hasta

36.900ng/mL. Como en casos anteriores, existieron pacientes que no presentaron niveles patológicos de dímero D, aunque la mayoría de nuestra muestra si los tuvieron, con medianas al ingreso de 1.300ng/mL (rango intercuartílico 2100ng/mL), al 5 día de UCI de 2.200ng/mL (rango intercuartílico 3.500ng/mL) y, al 10 día de ingreso en UCI de 2.200ng/mL (rango intercuartílico 2.800ng/mL).

El dímero D fue empleado como marcador inespecífico de eventos tromboticos/fibrinólisis, por lo que su presencia en valores elevados es interpretada como que, efectivamente, estos procesos existieron y hubo fenómenos trombogénicos en el torrente sanguíneo, apoyando este hecho a lo comentado anteriormente de que los pacientes con COVID-19 sufren episodios de coagulación intravascular o inmunotrombosis (18). Es importante mencionar que el motivo de ingreso de todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fue la presencia de COVID-19 grave y, en algunos de los casos, existieron eventos tromboticos/fibrinólisis de forma concomitante, contribuyendo estos últimos en la elevación de las cifras de dímero D.

En cuanto a la proteína C reactiva fue empleada como marcador de inflamación y presentó, al igual que el dímero D, valores anormalmente elevados, siendo estos al ingreso en UCI de 168,95mg/dL (rango intercuartílico 186,33mg/dL), al día 5 de ingreso en UCI 62,13mg/dL (rango intercuartílico 152,95mg/dL), al día 10 de ingreso en UCI 54,22mg/dL (rango intercuartílico 108,88mg/dL) y un valor máximo de 221,6690mcg/dL (desviación estándar 116,05813mcL/dL). Es importante mencionar que, aun siendo esta la norma, existieron pacientes que en algún momento de su evolución no presentaron valores patológicos marcados por nuestro laboratorio de referencia de <0,5mg/dL.

Lo primero a destacar en este punto es la presencia elevada de este factor, cuya explicación más plausible es la presencia de infección, en este caso por COVID-19, siendo este aumento similar a otros estudios (50, 51). Otro factor que debemos tener en consideración y podría elevar este marcador inflamatorio de forma notable sería el desarrollo de SIRS, típico en los pacientes COVID-19 (5, 10, 18). Además, observamos un descenso progresivo de estos valores desde su ingreso hasta el décimo día de ingreso, aspecto que se podría justificar por el uso

de medicaciones, especialmente los corticoides, o incluso ser secundario a una mejoría progresiva del paciente. Este descenso en las cifras de PCR a pesar de ser un hecho observable no se ha demostrado estadísticamente.

Si hablamos del recuento plaquetar, este, se mantuvo en el rango normal en todos los casos, no siendo inferior a  $150 \cdot 10^3/\text{mL}$ , ni mayor a  $450 \cdot 10^3/\text{mL}$ . Aun así, hubo pacientes que sí sobrepasaron estos límites en ambos sentidos presentando trombocitosis o trombopenia, siendo esta última máxima el día 10 de ingreso en UCI con un valor mínimo de  $7.000/\text{mL}$ . Nuestros datos, al contrario del caso anterior, sí que presentaron valores levemente superiores a otros estudios (43, 50, 51, 52), siendo nuestros valores de  $241.000/\text{mL}$  (rango intercuartílico  $193.000/\text{mL}$ ) el día de ingreso en UCI, de  $279.573,33/\text{mL}$  (desviación típica  $125.707,745/\text{mL}$ ) el quinto día de ingreso y finalmente de  $264.440/\text{mL}$  (desviación típica  $123.549,229/\text{mL}$ ) el décimo día de ingreso en UCI.

Al analizar el parámetro volumen plaquetar medio, en su valor medio, concluimos que se mantuvo en rangos normales con medias o medianas que no superaron los  $11\text{fL}$  (límite superior de normalidad de nuestro laboratorio de referencia) en las mediciones realizadas al ingreso en UCI, el día 5 de ingreso en UCI y el día 10 de ingreso en UCI, excediendo este valor de  $11\text{fL}$  únicamente cuando obtenemos el valor máximo de los 10 días de seguimiento, presentando en este caso una media de  $11,02\text{fL}$  (desviación típica  $1,60\text{fL}$ ) y un máximo de  $17,20\text{fL}$ . Aunque, si bien es cierto que los valores de media o mediana no superaron los  $11\text{fL}$ , existieron 37 pacientes que si lo superaron en algún momento de su evolución, con valores máximos de  $13\text{fL}$  el día de ingreso en UCI,  $15\text{fL}$  el día 5 de ingreso en UCI y de  $15\text{fL}$  el día 10 de ingreso. Estos datos son bastante similares al estudio *Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19* (37) realizado en dos hospitales de China meridional, donde se analizaron los valores analíticos de un total de 85 pacientes ingresados por COVID-19 obteniendo en este caso valores de volumen plaquetar medio de  $11,3\text{fL} \pm 1,0$  y, donde proponen la posible utilidad de la masa total de plaquetas como factor predictor en la progresión de la COVID-19.

Para estudiar las características de la población que resultó *exitus*, se utilizaron diferentes estadísticos que dieron como resultado los datos expuestos y se interpretan a continuación:

Si hablamos del sexo, la primera observación que podemos realizar es que los varones murieron más que las mujeres, representando el 43,2% de la muestra. Esta relación entre el sexo y la mortalidad resultó estadísticamente significativa ( $p=0,011$ ) por lo que se confirmó y estudió más en profundidad concluyendo que, pese a que la relación entre estas variables existe, es una asociación débil y no ayuda a predecir la mortalidad. Esto traduce lo que apoyan la mayoría de los estudios, y establece que el grupo de riesgo en relación al sexo sería el de varones pero, tendría poco impacto en la mortalidad por lo que no es útil para determinar un pronóstico fiable. Las posibles explicaciones de este hallazgo se han comentado con anterioridad; esta mortalidad puede tener su raíz en el uso del tabaco, el acúmulo de comorbilidades... hábitos y enfermedades que históricamente se han atribuido al sexo masculino. (40, 43, 44, 47)

Respecto a la mortalidad por edad agrupada se distribuyó de la siguiente forma: los tres pacientes  $\leq 40$  años tuvieron una mortalidad del 0%; el rango de 41-50 años que incluía 8 pacientes tuvo una mortalidad del 37,5%, misma mortalidad que el tercer grupo compuesto de 24 pacientes entre los 51-60 años (mortalidad 37,5%). En cuanto a los pacientes de 61-70 años presentaron una mortalidad del 65,4% y los pacientes mayores o iguales a 71 años una mortalidad del 85%. Esta mortalidad observada a partir de los 61 años es similar a otros estudios (40, 43, 44, 47). Este hecho para nada despreciable, parece sugerir que la población anciana es la más susceptible de fallecer si padece COVID-19, estableciendo a este grupo de edad como población de riesgo. Al igual que con el sexo se estudió esta asociación entre estas dos variables. La edad resultó estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ) con una intensidad de asociación intermedia (V de Cramer 0,445), pero con un valor de medida direccional pequeño (Lambda 0,314), por lo que, aun teniendo la suficiente evidencia para establecer a este grupo de pacientes como población vulnerable, el pertenecer a un grupo de edad u otro no ayuda a predecir la mortalidad. La media de edad de los pacientes supervivientes

fue de 54,04 años mientras que la media de los pacientes fallecidos fue ligeramente superior de 64,57 años.

Este hecho contrasta con otros estudios (43, 47) donde establecen que la evolución de la COVID-19 es altamente edad-dependiente, lo que nos lleva a plantearnos si, pese a ir por el buen camino, existe algún sesgo, factor de confusión o necesitamos una muestra de pacientes más grande para comprobar si efectivamente, la asociación entre edad y el pronóstico de la COVID-19 es altamente dependiente y no una asociación de nivel intermedio como obtenemos en nuestros resultados.

En cuanto a la distribución de los pacientes fallecidos en función del soporte ventilatorio máximo empleado, es esperable que dominase en este sentido la ventilación mecánica invasiva (VMI) con una mortalidad del 62,9%, ya que se trata del último escalón terapéutico de la insuficiencia respiratoria grave (sin considerar ECMO) y, además, representó la mayoría de nuestros pacientes con un porcentaje global de 86,4%. Solo existieron 2 pacientes que fueron ventilados con ventilación mecánica no invasiva y fallecieron obteniendo una mortalidad global del 18,2%. Esta presentación de datos es similar al estudio *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* de 2020 (44), donde del 74% de los pacientes que necesitaron intubación fallecieron un 89% y sobrevivieron un 67%, observando que un número significativo de pacientes podrían conseguir el alta exitosa en 2 semanas de ingreso en UCI a pesar de necesitar VMI.

Estos datos nos llevan a asumir que los pacientes que progresaron hasta necesitar medidas como la ventilación mecánica invasiva, mueren más que los que no la necesitaron. Aun siendo esto un hecho observable y estadísticamente significativo ( $p=0,008$ ), obtuvimos una intensidad de asociación débil y un valor de Lambda insuficiente para determinar si el uso o no de ventilación mecánica invasiva ayuda a predecir la mortalidad del paciente, aspecto que contemplan también otros estudios. (43, 44)

Continuando con el análisis de la mortalidad, procedemos a estudiarla en función de los valores analíticos expresados. En párrafos anteriores describíamos como se comportaron estos valores de una forma global sin separar pacientes dados de alta o *exitus* y sin tener en cuenta posibles relaciones existentes entre ellos. En los siguientes párrafos estudiaremos los valores de laboratorio a través de su comportamiento conjunto el día ingreso, día 5 y día 10, concluyendo con el análisis de los valores máximos medidos durante los 10 días de seguimiento.

Si tenemos en consideración el dímero D al ingreso este obtuvo como significación estadística una  $p=0,506$  lo que nos lleva a asumir que no existieron diferencias entre ambos grupos de pacientes. Respecto a sus valores, los *exitus* obtuvieron una mediana de 1200ng/mL (rango intercuartílico 1825ng/mL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 1200ng/mL (rango intercuartílico 1450ng/mL). Si hablamos entonces de la proteína C reactiva, observamos que tampoco existieron diferencias estadísticas entre ambos grupos con un valor de  $p=0,664$ , y con valores de mediana de los *exitus* de 168,95mg/dL (rango intercuartílico 170,13mg/dL), y en el grupo de altas de 150,31mg/dL (rango intercuartílico 202,875mg/dL).

En cuanto al recuento plaquetar en este día, si obtuvimos un resultado significativamente estadístico ( $p=0,039$ ) por lo que concluimos que existieron diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos, siendo la mediana del grupo *exitus* menor, con un valor de 244565/mcL (rango intercuartílico 143175/mcL), mientras que la mediana en el grupo de altas fue de 331312,5/mcL (rango intercuartílico 160750/mcL). Así mismo, el volumen plaquetar medio al ingreso de los pacientes *exitus* tuvo como valor de media 9,82fL (desviación típica 1,27fL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 9,34fL (desviación típica 1,55fL). Respecto a este valor, no obtuvimos la suficiente significación estadística como para poder afirmar que existieran diferencias entre ambos grupos, aun así, es un hecho observable que los pacientes que fallecieron obtuvieron volúmenes plaquetares más altos.

Analizando el dímero D medido en el día 5 de ingreso en UCI no obtuvo diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos ( $p=0,143$ )

resultando como valores de mediana en el grupo de *exitus* 4350ng/mL (rango intercuartílico 6725ng/mL), y en el grupo de altas 1900ng/mL (rango intercuartílico 2475ng/mL). En cuanto a la PCR este mismo día nos encontramos en la misma situación, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,077$ ) con una mediana en el grupo de *exitus* de 81,845mg/dL (rango intercuartílico 225,27mg/dL), y en el grupo de altas de 50,63mg/dL (rango intercuartílico 80,1mg/dL). Como se puede apreciar, pese a no obtener diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos, tanto el dímero D como la PCR fueron mayores en el grupo de *exitus*.

Cuando analizamos el recuento plaquetar el día 5 de ingreso, en este caso, sí que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ) con una media en el grupo de *exitus* de 244565,22/mcL (dt 118074,49/mcL) y una media en el grupo de altas de 331312,50/mcL (dt 121280,12/mcL). Realizando análisis más profundos obtenemos que, no solo la diferencia entre ambos grupos es significativa, si no que esta diferencia tiene un impacto grande (D de Cohen=0,727) en la evolución del paciente. Cuando realizamos el análisis del volumen plaquetar medio este día, obtenemos nuevamente que estos valores no obtuvieron diferencias significativamente estadísticas ( $p=0,219$ ) entre ambos grupos, con valores de mediana en el grupo de *exitus* de 9,35fL (rango intercuartílico 2,25fL) y en el grupo de altas de 8,9fL (rango intercuartílico 1,275fL). Aun siendo un hecho que estas diferencias estadísticas no existieron, una vez más, podemos observar que el grupo de pacientes *exitus* tuvo valores de volumen plaquetar medio más elevados en comparación que los pacientes altas.

Respecto al dímero D el día 10 de ingreso en UCI no se distribuyó de igual forma entre los dos grupos ( $p=0,010$ ) con valores de mediana en el grupo de *exitus* de 3150ng/mL (rango intercuartílico 2775ng/mL), y en el grupo de altas de 1550ng/mL (rango intercuartílico 1500ng/mL). Estos valores son estadísticamente diferentes entre los dos grupos y claramente superiores en el grupo de *exitus*. En cuanto a la proteína C reactiva también podemos decir que no se distribuyeron de igual forma entre los dos grupos ( $p=0,030$ ) y dieron como resultado una mediana en el grupo de *exitus* de 75,97mg/dL (rango intercuartílico 163,065mg/dL), y una mediana en el grupo de altas de 40,312mg/dL (rango intercuartílico

97,5225mg/dL). Como se puede apreciar, los valores de PCR fueron estadísticamente diferentes entre los grupos y superiores en el grupo de *exitus*, pero comparando la progresión de los valores con el día 5 podemos observar que estos datos siguen disminuyendo.

Analizando el recuento plaquetar encontramos que el día 10 de ingreso en UCI obtuvo una significación estadística  $p=0,002$  por lo que podemos concluir que existieron diferencias entre ambos grupos y que esta diferencia tuvo un impacto intermedio sobre la evolución (D de Cohen = 0,655). Como valores de recuento plaquetar este día obtuvimos una media de 232227,27/mcL (desviación típica 121025,63/mcL) en el grupo de *exitus* y una media de 308264,71/mcL (desviación típica 109364,92/mcL) en el grupo de altas. Como podemos observar, la expresión de plaquetas en el torrente sanguíneo fue menor en el grupo de los pacientes *exitus* que en los pacientes dados de alta. Finalmente, obtuvimos una significación estadística para el volumen plaquetar medio de  $p=0,002$  por lo que concluimos que si existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, y que esta diferencia tiene un impacto mediano sobre la evolución (D de Cohen = -0,344). En este caso la media en el grupo de *exitus* fue de 10,30fL (desviación típica 1,71fL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 9,26fL (desviación típica 1,41fL). Como en los casos anteriores observamos que el grupo *exitus* expresó valores de volumen plaquetar medio más elevados que el grupo altas.

Para concluir vamos a tratar los valores analíticos máximos expresados durante el seguimiento realizado durante los 10 días.

En cuanto al dímero D máximo concluimos que no se distribuyó de igual forma entre los dos grupos, con una significación estadística de  $p=0,003$  obteniendo como mediana en el grupo de *exitus* un valor de 7900ng/mL (rango intercuartílico 10825ng/mL), y en el grupo de altas fue de 3300ng/mL (rango intercuartílico 4400ng/mL). Estos datos ponen en evidencia que el grupo *exitus* presentó valores de dímero D superiores a los expresados en el grupo altas.

La proteína C reactiva máxima no obtuvo la suficiente significación estadística como para asumir que existieron diferencias entre nuestras poblaciones, con un

valor de media en el grupo de *exitus* de 233,71mg/dL (dt 125,44mg/dL) y una media en el grupo de altas de 205,84mg/dL (dt 102,04mg/dL). Como con el dímero D, los valores de PCR fueron superiores en el grupo de *exitus*.

Respecto al recuento plaquetar máximo también tuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ) pero en este caso el impacto sobre la evolución del paciente lo consideramos grande por presentar una D de Cohen=0,747. Respecto a sus valores de media en el grupo de *exitus* fue de 322000/mcL (dt 128664,25/mcL), mientras que en el grupo de altas fue de 417057,14/mcL (dt 125496,88/mcL). En este caso, estos valores no fueron patológicos, pero lo que sí es observable es la presencia de un recuento plaquetar menor en los pacientes que fallecieron.

Por último, el volumen plaquetar medio máximo presentó una significación estadística de  $p = 0,010$ , por lo que asumimos que en nuestras poblaciones existieron diferencias estadísticamente significativas con un impacto intermedio en la evolución del paciente definidas por una D de Cohen=-0,524. Este volumen plaquetar medio máximo presentó como valor de media en el grupo *exitus* de 11,37fL (desviación típica 1,67fL), mientras que la media en el grupo de altas fue de 10,55fL (dt 1,40fL). Este valor en contraposición a los analizados con anterioridad es claramente patológico superando el límite superior definido por nuestro laboratorio de referencia (7,5-11fL). Además, como en las situaciones anteriores el grupo *exitus* presentó valores de volumen plaquetar medio mayores a los expresados en el grupo de altas.

Por tanto, a raíz de los datos expuestos podemos concluir que los fallecidos en nuestra muestra expresaron:

- Mayores niveles de Dímero D, siendo este significativo el día 10 y cuando consideramos el máximo, expresión de un estado procoagulante.
- Mayores niveles de Proteína C reactiva, siendo significativa exclusivamente el día 10 de ingreso en UCI, expresión de un estado inflamatorio.

- Menores niveles de Recuento Plaquetar, siendo significativo en todas las mediciones y cuando consideramos el máximo de los 10 días de seguimiento con un impacto en la evolución intermedio o grande. Estos niveles de recuento plaquetar son expresión de consumo plaquetar.
- Mayores niveles de Volumen Plaquetar Medio, siendo significativo los días 10 y máximo con un impacto en la evolución intermedio. Esta expresión de volumen plaquetar es interpretada de dos formas:
  - Mayor trombopoyesis al mediar las plaquetas fenómenos inflamatorios. (22, 37)
  - Mayor trombogénesis al ser las células por excelencia de la hemostasia. (19, 20)

La falta de significación estadística en algunas de las mediciones realizadas podría guardar relación con el escaso tamaño muestral del que disponemos o con pérdidas de datos al analizar días concretos, aspecto que intentamos corregir analizando los valores máximos expresados por los pacientes a lo largo de los 10 días de seguimiento.

Para intentar obtener información sobre las posibles causas del aumento del VPM analizamos la correlación entre este parámetro y las restantes determinaciones analíticas (PCR, DD y recuento plaquetar).

La relación entre el VPM máximo y el recuento plaquetar máximo resultó negativa con grado de asociación  $R^2=0,076$ . Esta relación traduce el consumo plaquetar y el fenómeno de renovación plaquetar como analizaremos más adelante.

Respecto a la relación del dímero D máximo con el volumen plaquetar medio máximo resultó positiva con una  $R^2=0,0499$ . Esta relación, como la anterior, sugiere la presencia de un estado trombótico/fibrinolítico con consumo y renovación plaquetares.

En cuanto a la relación entre la proteína C reactiva máxima y el volumen plaquetar medio máximo la pendiente resultó negativa con una  $R^2=0,0039$ . En

este caso, los resultados nos sugieren que existe una relación indirecta entre el estado inflamatorio y la renovación plaquetar.

Estos valores de  $R^2$ , aunque mínimos, seguramente por la falta de población de nuestra muestra, nos llevan a concluir que la situación de nuestros pacientes se ajusta de forma más fiable a los modelos que expresan un estado procoagulante que los que justifican estos cambios por fenómenos hiperinflamatorios. Este estado procoagulante se ve reflejado en los valores y significación obtenidos en nuestra muestra.

La presencia de un dímero D patológico y con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (días 10 y máximo) son la traducción de que los fenómenos trombóticos/fibrinolíticos existen en nuestros pacientes, y que tanto supervivientes como *exitus* no evolucionan de igual forma expresando el grupo de *exitus* valores superiores de dímero D y, por tanto, un contexto más trombogénico.

Además, la presencia de recuentos plaquetares en el límite bajo de la normalidad junto a volúmenes plaquetares en el límite alto de la normalidad reflejan la aparición de plaquetas jóvenes secundarias a un proceso de renovación plaquetar, seguramente relacionadas a una coagulopatía por consumo. En este contexto, encontraríamos fenómenos como la coagulopatía intravascular diseminada (CID), con la que la COVID-19 está relacionada y apoyan los estudios. (22, 38, 50)

En cuanto a este fenómeno obtuvimos resultados que refuerzan lo supuesto. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas (RPi, RP5, RP10, VPM10, RPmax, VPMmax) con un impacto intermedio o grande en la evolución, aunque, si bien es cierto que no obtuvimos en todos los casos significación estadística, esto es atribuido a la falta población en nuestra muestra como mencionábamos anteriormente.

Este fenómeno es extremadamente importante y debe ser analizado en mayor profundidad en futuros estudios ya que, aunque existen varios estudios que reflejan una disminución en el recuento plaquetar durante la enfermedad por

SARS-CoV-2 (37, 50, 51, 52), son pocos los que ponen atención al VPM. De hecho, durante la revisión bibliográfica realizada en primera instancia encontramos dos artículos de especial importancia en este sentido, el primero titulado *Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19* (37) y el segundo con título *Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study* (50), ambos estudios inciden en este aspecto, y proponen que tanto el volumen plaquetar medio como el recuento plaquetar pueden ser factores que ayuden en la determinación de la evolución del paciente COVID-19 grave.

Por ello concluimos que se necesitarían más estudios que corroboraran estos hallazgos, mediante un aumento del tamaño muestral y que pudieran sugerir la posible capacidad predictiva del VPM en estos pacientes.

De la misma manera, con nuestros hallazgos, se abre la posibilidad de estudiar la capacidad del VPM, variable apenas estudiada, junto a otros valores (DD) para determinar de forma precoz la existencia de trombogénesis en estos pacientes lo que pudiera llegar a modificar la terapéutica antitrombótica seleccionada.

## 7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes fallecidos, en comparación a los pacientes dados de alta tras el ingreso en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, presentaron niveles más elevados de Volumen Plaquetar Medio los días 1, 5 y 10 de ingreso, aunque esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en la última de estas determinaciones.
2. Los pacientes fallecidos tras el ingreso en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 presentaron niveles más reducidos de Recuento Plaquetar y niveles más elevados de Dímero D y Proteína C Reactiva que los pacientes dados de alta en los días 1, 5 y 10 de ingreso, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa en todos los casos.
3. La relación del Volumen Plaquetar Medio con el Dímero D y la plaquetopenia sugieren, con un mayor grado de asociación, que el aumento del primero podría ser secundario a un estado procoagulante con consumo de plaquetas más que a un contexto hiperinflamatorio.
4. Los varones de nuestra muestra fallecieron en un porcentaje mayor (43,2%) que las mujeres (13,6%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa.
5. Los pacientes de nuestra muestra con  $\leq 40$  años obtuvieron una mortalidad del 0%, aquellos comprendidos entre los 41-50 y 51-60 años obtuvieron una mortalidad en los dos casos del 37,5%, los ubicados entre los 61-70 años tuvieron una mortalidad del 65,4% y los mayores de 70 presentaron una mortalidad del 85%, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información microbiológica acerca de SARS-CoV-2 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220113\\_MICROBIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220113_MICROBIOLOGIA.pdf)
2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends in Immunology [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 41(12): 1100-15. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
3. Memish ZA, Perlman S, van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. The Lancet [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 395(10229): 1063-77. Disponible: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0)
4. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. Infectious Disease Clinics of North America [Internet]. 2019 [citado 28 de febrero de 2022]; 33(4):869-89. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
5. Tahaghoghi-Hajghorbani S, Zafari P, Masoumi E et al. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. Virus Research [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 290. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198197>
6. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Transmisión de SARS-CoV-2 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507\\_TRANSMISION.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507_TRANSMISION.pdf)

7. Pastorino B, Touret F, Gilles M, et al. Prolonged Infectivity of SARS-CoV-2 in Fomites. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 26(9): 2256-57. Disponible: <https://doi.org/10.3201/eid2609.201788>
8. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Medicina Clínica* [Internet]. 2008; [citado 28 de febrero de 2022]; 131(6): 230-6. Disponible: <https://doi.org/10.1157/13124619>
9. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 93(1): 275-99. Disponible: <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>
10. Soy M, Keser G, Atagündüz P. Pathogenesis and treatment of cytokine storm in covid-19. *Turkish Journal of Biology* [Internet]. 2021 [citado 28 de febrero de 2022]; 45(Special Issue 1): 372–89. Disponible: <https://doi.org/10.3906/biy-2105-37>
11. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información sobre la inmunidad frente a COVID-19 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021 [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211015\\_INMUNIDAD\\_y\\_VACUNAS.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211015_INMUNIDAD_y_VACUNAS.pdf)
12. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* [Internet]. 2021 [citado 28 de febrero de 2022]; 184(4): 861-80. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>

13. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Nuevo coronavirus 2019-nCoV [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200210\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200210_ITCoronavirus.pdf)
14. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Valoración de la declaración del brote de nuevo coronavirus 2019 (n-CoV) una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Valoracion\\_declaracion\\_emergencia\\_OMS\\_2019\\_nCoV.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Valoracion_declaracion_emergencia_OMS_2019_nCoV.pdf)
15. WHO/Europa. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic [Internet]. Copenhagen: WHO; 2020 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
16. COVID-19 - Crisis del coronavirus [Internet]. Datosmacro.com; 2022 [citado 8 mayo 2022]. Disponible: <https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus>
17. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Parámetros epidemiológicos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220113\\_EPIDEMIOLOGIA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf)
18. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 2021 [citado 28 de febrero de 2022]; 17(3): 145-57. Disponible: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00571-1>

19. Flores-Rivera O I, Ramírez-Morales K, Martín Meza-Márquez J, Arturo Nava-López J. Fisiología de la coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología [Internet]. 2014 [citado 28 de febrero de 2022]; 37(2): 382-6. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas142c.pdf>
20. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. Investigación Clínica [Internet]. 2015 [citado 28 de febrero de 2022]; 56(4): 432-54. Disponible: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332015000400010](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400010)
21. Zhang S, Liu Y, Wang X. et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. Journal of Hematology & Oncology [Internet]. 4 de septiembre de 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 13 (120). Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
22. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [Internet]. 2012 [citado 28 de febrero de 2022]; 50(4): 631-4. Disponible: <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.806>
23. Manne BK, Münzer P, Badolia R et al. PDK1 governs thromboxane generation and thrombosis in platelets by regulating activation of Raf1 in the MAPK pathway. Journal of Thrombosis and Haemostasis [Internet]. 25 de marzo de 2018 [citado 28 de febrero de 2022]; 16(6): 1211-25. Disponible: <https://doi.org/10.1111/jth.14005>
24. Güçlü E, Kocayiğit H, Okan H D et al. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. Revista Da Associacao Medica Brasileira [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 66(8): 1122-7. Disponible: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1122>

25. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información clínica COVID-19 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021 [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211028\\_CLINICA.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211028_CLINICA.pdf)
26. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's "happy hypoxia". Science [Internet]. 2020 [citado 28 de febrero de 2022]; 368(6490): 455-56. Disponible: <https://doi.org/10.1126/science.368.6490.455>
27. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo en atención primaria y domiciliaria del COVID-19 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo\\_primaria.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_primaria.pdf)
28. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_ah\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf)
29. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_uci\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVID-19.pdf)
30. Fisterra.com [Internet]. La Coruña:Fisterra.com; 2021 [actualizado 8 de octubre de 2021; citado 28 de febrero de 2022]. Fernández-Montells Rodríguez R, Vázquez Nuñez Á. Enfermedad por coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) [aprox. 13 pantallas. Disponible: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/covid-19/>

31. Interleukin-1 Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines; 2021 [citado 28 febrero de 2022]. Disponible: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>
32. Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines; 2022 [citado 22 de abril de 2022]. Disponible: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid/>
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-SARS-CoV-2/?lang=en>
34. Estrategia de vacunación Covid-19 [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2020 [citado 28 febrero de 2022]. Disponible: <https://www.vacunacovid.gob.es/>.
35. Estrategia de vacunación Covid-19 [Internet]. Madrid: Gobierno de España; 2020 [citado 28 febrero de 2022]. ARNm, proteínas, adenovirus... ¿cómo actúa y en qué se diferencia cada tipo de vacuna. Disponible: <https://www.vacunacovid.gob.es/arnm-proteinas-adenovirus-como-actua-y-en-que-se-diferencia-cada-tipo-de-vacuna>
36. Jackson SR, Carter JM. Platelet Volume: Laboratory and Clinical Application Measurement. Blood Reviews [Internet]. 1993 [citado 28 de febrero de 2022]; 7(2): 104-13. Disponible: [https://doi.org/10.1016/S0268-960X\(05\)80020-7](https://doi.org/10.1016/S0268-960X(05)80020-7)

37. Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 [citado 28 de febrero de 2022]; 35:e23607. Disponible: <https://doi.org/10.1002/jcla.23607>
38. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volumen indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Annals of Medicine* [Internet]. 2012 [citado 28 de febrero de 2022]; 44(8): 805-16. Disponible: <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.653391>
39. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* [Internet]. 2021 [citado 22 de abril de 2022]; 27(4): 328–37. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
40. Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care* [Internet]. 2021 [citado 22 de abril de 2022]; 25: 63. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03487-8>
41. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea 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 [citado 22 de abril de 2022]; 67(8): 425–37. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003>
42. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 369: m1966. Disponible: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>

43. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea 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. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 67(8): 425-37. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003>
44. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 3(6): e2012270. Disponible: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>
45. Santana-Cabrera L, Lorenzo-Torrent R, Sánchez-Palacios M, Martín Santana JD, Hernández Hernández JR. Pronóstico de los pacientes médicos según la duración de su estancia en la unidad de cuidados intensivos. *Medicina intensiva* [Internet]. 2014 [citado 22 de abril de 2022]; 38(2): 126-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.06.004>
46. Boscá JE, Cano J, Ferri J. Covid-19 en España durante 2021. *Fedea* [Internet]. 2022 [citado 22 de abril de 2022]. Disponible: [https://documentos.fedea.net/pubs/dt/2022/dt2022-01.pdf?utm\\_source=wordpress&utm\\_medium=actualidad&utm\\_campaign=estudio](https://documentos.fedea.net/pubs/dt/2022/dt2022-01.pdf?utm_source=wordpress&utm_medium=actualidad&utm_campaign=estudio)
47. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 75(10): 1340-49. Disponible: <https://doi.org/10.1111/anae.15201>

48. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19 (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 11: CD013787. Disponible: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013787>
49. Gutiérrez Suárez JC, Almonacid Urrego CC, Hernández Rojas EC, Mendieta Zerón H. Prognostic value of biochemical markers in patients with COVID-19. NOVA [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 18 (35): 51-58. Disponible: <https://doi.org/10.22490/24629448.4186>
50. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 7(9): e671–e678. Disponible: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
51. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 395(10239): 1763-70. Disponible: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
52. Henry BM, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2022]; 58(7): 1021-028. Disponible: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>

## 9. SIGLAS

**COVID-19:** Coronavirus disease 2019

**SARS-CoV-2:** *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

**MERS:** Middle East respiratory syndrome

**SARS:** *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*

**RSI:** Reglamento Sanitario Internacional

**ESPII:** Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**RBD:** Dominio de unión al receptor

**ACE2:** Enzima convertidora de angiotensina 2

**TMPRSS2:** Proteasa transmembrana de serina 2

**IFN:** Interferón

**IL:** Interleucina

**TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa

**PRR:** Receptor de reconocimiento de patrones

**PAMP:** Patrón molecular asociado a patógeno

**DAMP:** Patrón molecular asociado a daño tisular

**TLR:** Receptores tipo Toll

**RLR:** RIG-1 como receptor

**SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio del adulto

**SIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**MARS:** Síndrome de respuesta antagónica mixta

**CARS:** Síndrome de respuesta compensatoria anti-inflamatoria

**MAS:** Síndrome de activación macrofágico

**CLS:** Síndrome de fuga capilar

**PIC:** Coagulopatía intravascular pulmonar

**PLA:** Agregados leucocito-plaquetares

**PCR:** Proteína C Reactiva

**DD:** Dímero D

**VPM:** Volumen Plaquetar Medio

**RP:** Recuento Plaquetar

**MPR:** Masa total de plaquetas

**PDW:** Ancho de distribución plaquetar

**INR:** Índice internacional normalizado

**RT-PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

**VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva

**VMI:** Ventilación mecánica invasiva

**FiO2:** Fracción inspirada de oxígeno

**PEEP:** Presión positiva al final de la espiración

**BiPAP:** Bilevel Positive Airway

**CPAP:** Continuous positive airway pressure

**OAF:** Oxigenoterapia de alto flujo

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**KS:** Kolmogorov-Smirnov

**DT:** Desviación típica

**RIC:** Rango intercuartílico

## 10. ANEXOS

Anexo 1: Dictamen del Comité de Ética de la investigación con medicamentos.



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

MARÍA TORDERA BAVIERA, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del **CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE,**

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha 23/02/2022, el Trabajo Fin de Grado:

Título: **"Análisis del volumen plaquetario en los pacientes que ingresan en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2."**

Nº de registro: **2022-086-1**

Documento	Versión - Fecha
Protocolo - TFG	20 de Diciembre 2021
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado	Versión 1. Fecha de la versión 20 Diciembre 2021

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Trabajo Fin de Grado que será realizado en el **HOSPITAL DE MANISES**, siendo el Director del trabajo y Tutor del Hospital el Dr. **MANUEL TEJEDA ADELL** del servicio de MEDICINA INTENSIVA, y el INVESTIGADOR D./ Dña. **ÓSCAR ANTÓN CANALES**.

Que el CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIM - HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a 23/02/2022

Firmat per Maria Tordera Baviera el  
25/02/2022 09:52:38

Fdo.: MARÍA TORDERA BAVIERA  
Secretario/a Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

Anexo 2: Valores de laboratorio de referencia

Variable De Laboratorio	Rango Normal
Volumen Plaquetar Medio	7 – 11fL
Recuento Plaquetar	150-450x10 <sup>3</sup> /mCL
Dímero D	<500ng/mL
Proteína C Reactiva	< 0,5mg/dL

## 11. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

### TABLAS

Tabla 1	Influencia de las variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto en la salud pública sobre los parámetros epidemiológicos, respecto a las variantes que circulaban previamente	Pág. 19
Tabla 2	Variables estadísticas	Pág. 50
Tabla 3	Prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov para la variable edad	Pág. 54
Tabla 4	Estadísticos descriptivos de la variable edad	Pág. 55
Tabla 5	Proporción de los intervalos de edad	Pág. 56
Tabla 6	Frecuencia de la muestra según sexo	Pág. 57
Tabla 7	Frecuencia de la muestra según soporte ventilatorio máximo	Pág. 58
Tabla 8	Prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov para la variable estancia en UCI	Pág. 59
Tabla 9	Estadísticos descriptivos de la variable estancia en UCI	Pág. 60
Tabla 10	Frecuencia de la muestra según evolución en UCI	Pág. 60
Tabla 11	Prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov para la variable volumen plaquetar medio	Pág. 62
Tabla 12	Estadísticos descriptivos de la variable volumen plaquetar medio	Pág. 63
Tabla 13	Prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov para la variable recuento plaquetar	Pág. 64
Tabla 14	Estadísticos descriptivos para la variable recuento plaquetar	Pág. 64
Tabla 15	Prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov para la variable Dímero D	Pág. 65
Tabla 16	Estadísticos descriptivos para la variable Dímero D	Pág. 66
Tabla 17	Prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov para la variable Proteína C Reactiva	Pág. 67
Tabla 18	Estadísticos descriptivos para la variable Proteína C Reactiva	Pág. 68

Tabla 19	Prueba de normalidad de Kolmogrov-Smirnov para los valores analíticos máximos	Pág. 69
Tabla 20	Estadísticos descriptivos para los valores analíticos máximos	Pág. 71
Tabla 21	Prueba ANOVA para la estancia en UCI	Pág. 72
Tabla 22	Prueba Chi-2 para mortalidad en función del sexo	Pág. 74
Tabla 23	Medidas simétricas para mortalidad en función del sexo	Pág. 75
Tabla 24	Medidas direccionales para mortalidad en función del sexo	Pág. 75
Tabla 25	Prueba Chi-2 para mortalidad en función de la edad agrupada	Pág. 76
Tabla 26	Medidas simétricas para mortalidad en función de la edad agrupada	Pág. 76
Tabla 27	Medidas direccionales para mortalidad en función de la edad agrupada	Pág. 77
Tabla 28	Prueba Chi-2 para mortalidad en función del soporte ventilatorio máximo	Pág. 78
Tabla 29	Medidas simétricas para mortalidad en función del soporte ventilatorio máximo	Pág. 78
Tabla 30	Medidas direccionales para mortalidad en función del soporte ventilatorio máximo	Pág. 79
Tabla 31	Prueba U de Mann Whitney para las variables analíticas en dos grupos	Pág. 80
Tabla 32	Prueba t de Student para muestras independientes de los valores analíticos	Pág. 81
Tabla 33	Tamaños de efecto de muestras independientes de los valores analíticos	Pág. 83

## GRÁFICOS

Gráfico 1	Histograma de la variable edad	Pág. 55
Gráfico 2	Proporción de los grupos de edad	Pág. 56
Gráfico 3	Proporción de varones y mujeres	Pág. 57
Gráfico 4	Proporción de VMI y VMNI	Pág. 58
Gráfico 5	Histograma de la variable estancia en UCI	Pág. 59
Gráfico 6	Proporción de altas y <i>exitus</i>	Pág. 61
Gráfico 7	Áreas apiladas de estancia en UCI por edad agrupada	Pág. 73
Gráfico 8	Proporción de mortalidad en el sexo	Pág. 74
Gráfico 9	Proporción de mortalidad en soporte respiratorio máximo	Pág. 79
Gráfico 10	Nivel de volumen plaquetar medio al ingreso por evolución del paciente en UCI	Pág. 85
Gráfico 11	Nivel de volumen plaquetar medio día 5 UCI por evolución del paciente en UCI	Pág. 85
Gráfico 12	Nivel de volumen plaquetar medio día 10 UCI por evolución del paciente en UCI	Pág. 86
Gráfico 13	Nivel de volumen plaquetar medio máximo por evolución del paciente en UCI	Pág. 86
Gráfico 14	Nivel de recuento plaquetar al ingreso por evolución del paciente en UCI	Pág. 88
Gráfico 15	Nivel de recuento plaquetar día 5 de UCI por evolución del paciente en UCI	Pág. 89
Gráfico 16	Nivel de recuento plaquetar día 10 de UCI por evolución del paciente en UCI	Pág. 89
Gráfico 17	Nivel de recuento plaquetar máximo por evolución del paciente en UCI	Pág. 90
Gráfico 18	Nivel de dímero D al ingreso por evolución del paciente en UCI	Pág. 91
Gráfico 19	Nivel de dímero D día 5 de UCI por evolución del paciente en UCI	Pág. 92
Gráfico 20	Nivel de dímero D día 10 de UCI por evolución del paciente en UCI	Pág. 92

Gráfico 21	Nivel de dímero D máximo por evolución del paciente en UCI	Pág. 93
Gráfico 22	Nivel de proteína C reactiva al ingreso por evolución del paciente en UCI	Pág. 94
Gráfico 23	Nivel de proteína C reactiva día 5 UCI por evolución del paciente en UCI	Pág. 95
Gráfico 24	Nivel de proteína C reactiva día 10 UCI por evolución del paciente en UCI	Pág. 95
Gráfico 25	Nivel de proteína C reactiva máxima por evolución del paciente en UCI	Pág. 96
Gráfico 26	Diagrama de dispersión de volumen plaquetar medio máximo por recuento plaquetar medio máximo por evolución del paciente en UCI	Pág. 97
Gráfico 27	Diagrama de dispersión de volumen plaquetar medio máximo por dímero D máximo por evolución del paciente en UCI	Pág. 97
Gráfico 28	Diagrama de dispersión de volumen plaquetar medio máximo por proteína C reactiva máxima por evolución del paciente en UCI	Pág. 98

# COVID-19

## VALOR PRONÓSTICO DEL VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO EN EL PACIENTE CRÍTICO

En 2020, la COVID-19, responsable de cuadros severos de neumonía, pone en alerta a la comunidad internacional debido a su alta transmisibilidad e inicialmente alta mortalidad, capaces de colapsar los sistemas de salud pública. Desde el análisis de los primeros casos, se objetivó un estado hiperinflamatorio y procoagulante de estos pacientes asociados a un peor pronóstico, pudiendo requerir medidas de soporte invasivo e incluso ingreso en UCI.

### HIPOTESIS

Los pacientes con COVID-19 que presenten unos mayores niveles de Volumen Plaquetar Medio durante los primeros días de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, tendrán una peor evolución y una mayor mortalidad como expresión de unos estados procoagulante y/o proinflamatorio, más graves.

### OBJETIVOS

1. Comparar el Volumen Plaquetar Medio en los diez primeros días de ingreso en una unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, entre los pacientes fallecidos y los supervivientes.
2. Comparar el Recuento Plaquetar, el Dímero D y la Proteína C Reactiva en los primeros 10 días de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, entre los pacientes fallecidos y los supervivientes.
3. Analizar la posible correlación entre los niveles de Dímero D, Recuento Plaquetar y Proteína C Reactiva con el Volumen Plaquetar Medio en los primeros diez días de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de COVID-19.
4. Comparar la mortalidad de los pacientes que ingresan en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 dependiendo del sexo.
5. Comparar la mortalidad de los pacientes que ingresan en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 dentro de los principales tramos de edad.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico observacional descriptivo en forma de serie de casos constituido en una muestra de 61 pacientes ingresados entre 2020 y 2021 en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital de Manises. Se siguieron los pacientes durante 10 días.

Como criterios de inclusión encontramos:

- Pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2.
- Pacientes con estancia mínima en la UCI de 10 días.

### RESULTADOS

La media de edad de la muestra fue de 61,73 años.

La mediana de estancia en UCI fue de 24 días.

37 pacientes presentaron valores patológicos de volumen plaquetar medio en algún momento.

Los hallazgos de laboratorio fueron superiores en los exitos, aunque no en todos los casos estadísticamente significativos.

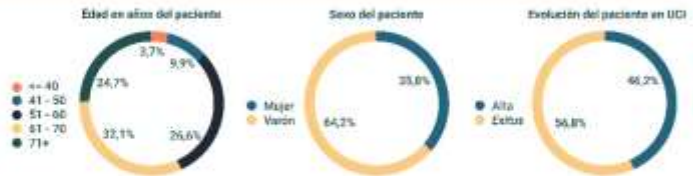


Fig. 1

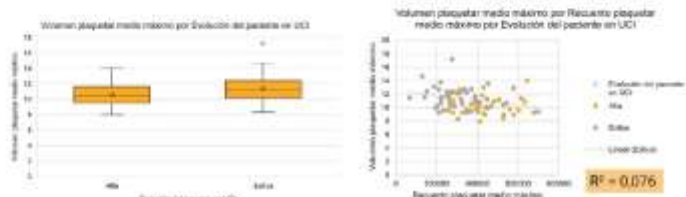


Fig. 2

Fig. 3



Fig. 4

### DISCUSIÓN

La mortalidad del 56,8% fue superior a otros estudios, probablemente relacionado con la exclusión de pacientes leves con altos antes de los 10 días.

Los valores analíticos estudiados presentaron diferentes alteraciones. El volumen plaquetar medio y el recuento plaquetar se ubicaron en el límite superior e inferior de la normalidad respectivamente. Tanto el dímero D como la PCR presentaron valores patológicos en todas las mediciones.

Observamos una mayor relación del VPM con el Dímero D que con la PCR y una relación inversa con el recuento plaquetar. Estos hallazgos sugerirían una posible relación del aumento del VPM con un mayor estado procoagulante con consumo de plaquetas, sin que podamos confirmarlo.

### CONCLUSIONES

1. Los pacientes fallecidos, en comparación a los pacientes dados de alta tras el ingreso en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, presentaron niveles más elevados de Volumen Plaquetar Medio los días 1, 5 y 10 de ingreso, aunque esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa en la última de estas determinaciones.
2. Los pacientes fallecidos tras el ingreso en UCI con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 presentaron niveles más reducidos de Recuento Plaquetar y niveles más elevados de Dímero D y Proteína C Reactiva que los pacientes dados de alta en los días 1, 5 y 10 de ingreso, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa en todos los casos.
3. La relación del volumen plaquetar medio con el Dímero D y la plaquetopenia sugieren, con un mayor grado de asociación, que el aumento del primero podría ser secundario a un estado procoagulante con consumo de plaquetas más que a un contexto hiperinflamatorio.
4. Los varones de nuestra muestra fallecieron en un porcentaje mayor (43,2%) que las mujeres (13,6%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa.
5. Los pacientes de nuestra muestra con  $\leq 40$  años obtuvieron una mortalidad del 0%, aquellos comprendidos entre los 41-50 y 51-60 años obtuvieron una mortalidad en los dos casos del 37,5%, los ubicados entre los 61-70 años tuvieron una mortalidad del 65,4% y los mayores de 70 presentaron una mortalidad del 85%, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas.