

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL PARA EL
DESARROLLO SOSTENIBLE

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
INTERNACIONAL
PARA EL DESARROLLO
SOSTENIBLE
UNIDES - MANAGUA

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19:
Una revisión sistemática.

AUTOR:

Bachiller John David Vásquez Torres.

TUTOR Y ASESOR METODOLOGICO:

Dr. Jorge Luis Espinoza.

Especialista en Medicina de Emergencias

Hematólogo y Oncólogo

Managua, Nicaragua, junio 2022.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL PARA EL
DESARROLLO SOSTENIBLE

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA



UNIVERSIDAD
INTERNACIONAL
PARA EL DESARROLLO
SOSTENIBLE
UNIDES - MANAGUA

PROTOCOLO DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO

**Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19:
Una revisión sistemática.**

AUTOR:

Bachiller John David Vásquez Torres

TUTOR Y ASESOR METODOLOGICO:

Dr. Jorge Luis Espinoza.

Especialista en Medicina de Emergencias

Hematólogo y Oncólogo

Managua, Nicaragua, junio 2022.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Agradecimientos y Dedicatoria.

Agradecimientos:

A Dios, por haberme permitido la vida, el goce de salud, paz y fortaleza espiritual en todo momento durante mi formación como profesional de la salud.

A mis padres por ser los principales pilares y promotores para el cumplimiento de mis metas, gracias a ellos por confiar en mí y creer en mis expectativas, gracias por sus palabras de aliento, por permanecer a mi lado en cada noche agotadora de estudio, gracias por su compañía, por su amor, su comprensión y cada uno de los sacrificios realizados para sustentar mis estudios, gracias.

A mis docentes por haber compartido sus conocimientos e inspirarme para convertirme en un médico amante de su profesión y dedicado a sus pacientes, así mismo por mostrar y transferir su pasión por la docencia, la investigación y el estudio.

A familiares, amigos y conocidos que siempre brindaron su apoyo.

Dedicatorias:

A la ciencia y a los padres de la medicina por quienes hoy practicamos esta maravillosa profesión.

A todos los pacientes que fueron incluidos en este estudio, gracias por ayudarnos a comprender lo que aún nos es desconocido.

A todas las personas dentro y fuera de los hospitales que en su momento funcionaron como pacientes durante mi formación como médico, quienes me permitieron brindarles ayuda confiando su salud y sus vidas en mis manos, así mismo, aportando para el enriquecimiento de mis conocimientos. Gracias.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Opinión del Tutor

Con excepción de los macrófagos residentes en tejidos y las células B y T de memoria, la mayoría de las células sanguíneas tienen una vida corta y como resultado, se requiere que células madres hematopoyéticas en la médula ósea generen continuamente nuevas células maduras para asegurar el suministro homeostático de células sanguíneas periféricas. Numerosos estudios han demostrado que los daños causados por el COVID-19 no se limitan solo al sistema respiratorio, sino que otros órganos y sistemas pueden ser seriamente comprometidos. La evidencia disponible sugiere que el SARS-CoV-2, el virus causante del COVID-19, también afecta de sistema de hematopoyético. Al infectar directamente las células madres hematopoyéticas o como resultado de la excesiva respuesta inflamatoria que genera, el SARS-CoV-2 puede suprimir la capacidad proliferativa del sistema hematopoyético. Aunque muchos estudios han ayudado a comprender los efectos del SARS-CoV-2 sobre el sistema hematopoyético, aún hay muchos aspectos por entender y quedan muchas preguntas por responder.

El COVID-19 es ya la pandemia más y mejor investigada de la historia ya que nos ha sorprendido en tiempos de un mundo globalizado y de rápidos avances tecnológicos, sin embargo, a pesar de la inmensa cantidad de información sobre el SARS-CoV-2 y el COVID-19, aún hay varios aspectos de la enfermedad que no están bien definidos. En el presente estudio, John Vásquez ha revisado sistemáticamente la evidencia disponible sobre los efectos del SARS-CoV-2 sobre las células sanguíneas. Debido a las limitaciones de tiempo y a la necesidad de adaptarse al cronograma de trabajo de la monografía, la presente revisión incluyó estudios publicados en la literatura internacional hace varios meses y que pueden reflejar las investigaciones realizadas durante los inicios de la pandemia. Aunque la mayoría de los estudios publicados al inicio de la pandemia incluyeron un número relativamente pequeño de pacientes, los datos indican que hallazgos en los recuentos de células sanguíneas en pacientes con COVID-19 son muy variables, heterogéneos e inespecíficas. Cabe destacar que algunas alteraciones como leucopenia, linfopenia y trombocitopenia fueron detectadas con mayor frecuencia en los pacientes que tenían un cuadro clínico más graves y algunos estudios les han atribuido cierto valor pronóstico, pero ninguna de ellas se puede considerar patognomónica de la enfermedad.

Ciertos estudios publicados recientemente también han reportado eosinofilia en muchos pacientes con COVID-19, cuya presencia se ha relacionado con peor pronóstico. A su vez, otros estudios que incluyeron un mayor número de pacientes, han proporcionado evidencia de mayor calidad para ilustrar las alteraciones en el sistema hematopoyético asociados al COVID-19, y aunque ningún hallazgo aislado en el conteo de las células sanguíneas parece tener valor diagnóstico, la evidencia proporcionada por estos estudios ha permitido corroborar la complejidad de la enfermedad y la necesidad de un enfoque multidisciplinario.

Atentamente,

Jorge Luis Espinoza

Hematología y Oncología

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Resumen.

Actualmente se sabe que el SARS-CoV-2 provoca una importante enfermedad pulmonar, como la neumonía y el Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Además, el COVID-19 puede causar muchas manifestaciones extra pulmonares, incluyendo efectos deletéreos sobre el sistema hematológico. Varios estudios se han publicado sobre el impacto del COVID sobre las células hematopoyéticas con resultados variables y no concluyentes. Con el propósito de definir los efectos del COVID sobre el sistema hematopoyético en este estudio realizamos una revisión sistemática de las publicaciones que describen los cambios hematológicos asociados al COVID. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed para identificar estudios sobre los hallazgos hematológicos asociados al COVID-19 publicados hasta el 30 de noviembre de 2021.

La búsqueda se hizo utilizando palabras claves (keywords) específicas para tal fin y siguiendo los postulados del sistema PRISMA para la realización de revisiones sistemáticas. Después de aplicar el proceso pertinente se identificó un total de quince estudios que cumplían los criterios de selección (1977 pacientes en total) los cuales fueron sujetos al análisis sistemático. La edad media de toda la sumatoria de pacientes incluidos en los 15 estudios fue de 48 años (rango 22-80 años) y de ellos 1006 pacientes (51 %) pertenecían al sexo masculino. Los síntomas de presentación más comunes en los pacientes fueron fiebre, disnea, fatiga y tos. El recuento de leucocitos en pacientes con COVID-19 fue muy variable y los estudios consultados no reportaron diferencias estadísticamente significativas en pacientes graves y no graves. Sin embargo, parece existir una tendencia a la leucopenia especialmente en casos de COVID-19 grave. Por el contrario, los pacientes que cursaron con COVID-19 leve o que no requirieron hospitalización tienden a tener mayor leucocitosis en comparación con los que cursaron con un cuadro clínico grave. Se observó un aparente aumento en el número de linfocitos que parece ser inversamente proporcional con la severidad de la enfermedad. De manera que parece haber una asociación directa entre linfopenia, mayor severidad del COVID y aumento en la mortalidad. Neutrofilia se registró en un 7% de todos los pacientes, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave. En 169 pacientes (9%) incluidos en los 15 estudios se encontró trombocitopenia, hallazgo que se observó principalmente en aquellos que requirieron ventilación mecánica. Por otro lado, los pacientes que cursaron con formas menos graves de la enfermedad tenían un aumento en el recuento de plaquetas. Al sumar todos los pacientes incluidos en cada estudio y realizar un cálculo porcentual se deduce que la disminución en los valores de Hb se registra en un 7% de todos los pacientes

En conclusión, la evidencia disponible indica que hay gran heterogeneidad en los conteos de células sanguíneas en pacientes con COVID-19 lo que puede obedecer a múltiples factores, incluyendo la procedencia de los pacientes, la severidad del cuadro clínico, el momento de la historia natural de la enfermedad en que los conteos sanguíneos fueron realizados, etc. De tal manera que no hay alteraciones sanguíneas específicas del COVID-19. Con todo, algunas alteraciones como leucopenia, linfopenia, anemia y en algunos casos la neutrofilia, fueron asociadas con el pronóstico de los pacientes, pero ninguna de ellas se puede considerar patognomónica de la enfermedad.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Contenido

I.	Introducción.....	1
II.	Planteamiento del Problema.....	2
III.	Antecedentes.....	5
IV.	Justificación.....	7
V.	Objetivos.....	8
	V.I. Objetivo general:.....	8
	V.II. Objetivos específicos:.....	8
VI.	Marco Teórico.....	9
	VI.I. SARS-CoV-2.....	9
	VI.II. COVID-19.....	9
	VI.III. Sistema Hematopoyético y células sanguíneas.....	10
VII.	Hipótesis.....	11
VIII.	Diseño Metodológico.....	12
	VIII.I. Tipo de estudio.....	12
	VIII.II. Área de Estudio.....	12
	VIII.II.I. Población de referencia.....	12
	VIII.II. II. Criterios de inclusión.....	12
	VIII.III. Universo y muestra.....	12
	VIII.IV. Cuadro de operacionalización de las variables.....	13
	VIII.V. Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos e Información.....	14
	VIII.V.I. Técnicas Cuantitativas.....	14
	VIII.V. II. Técnicas Cualitativas.....	14
	VIII.VI. Plan de tabulación y Análisis Estadístico.....	14
	VIII.VI. I. Plan de tabulación.....	14
	VIII.VI. II. Análisis Estadístico.....	14
	VIII.VIII. Aspectos Éticos.....	15
	VIII.IX. Limitaciones del Estudio.....	15
IX.	Cronograma.....	16
X.	Presupuesto.....	17
XI.	Materiales y métodos.....	18
	Diseño metodológico.....	18
	Estrategia de búsqueda.....	18

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Criterios de selección	19
Recogida y análisis de datos.....	19
XI.II. Resultados.	19
XII. Discusión.	32
XIII. Conclusiones.....	37
XIV. Recomendaciones.	38
XV. Referencias Bibliográficas.	39
XVI. Anexos.	48

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

I. Introducción.

Múltiples alteraciones hematológicas tales como: trombocitopenia, leucopenia y anemia, han sido documentadas frecuentemente en pacientes quienes cursaron con la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19). (1)

Actualmente se sabe que el SARS-CoV-2 provoca una importante enfermedad pulmonar, como la neumonía y el Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Así mismo, algunas investigaciones han demostrado que existen muchas manifestaciones extra pulmonares asociadas a la infección por COVID-19, siendo los sistemas mayormente afectados: sistema hematológico, cardiovascular, renal, gastrointestinal, hepatobiliar, endocrinológico, neurológico, oftalmológico y dermatológico. (2)

Muchas de estas manifestaciones extra pulmonares tienen un alto valor pronóstico, por ejemplo, la anemia al ingreso hospitalario de pacientes con COVID-19 se ha asociado como un factor de riesgo para resultados graves de la enfermedad. (3)

Según James Ropa, et al (4), existe evidencia suficiente de que las células madre hematopoyéticas (HSPC) son el objetivo del SARS-CoV-2 durante la infección por COVID-19, puesto que, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es el receptor al que se dirige el SARS-CoV-2 y esta es expresada por las HSPC. De igual forma, la proteína Spike o proteína S se une para facilitar el ingreso del virus.

La proteína S del coronavirus se une a su receptor celular, la ACE2, la cual también se expresa en las células endoteliales, explicando de esta manera las manifestaciones extra pulmonares de la enfermedad. (5). Las alteraciones hematológicas asociadas a COVID-19 son influidas por la infección directa del virus en la médula ósea, donde secundariamente se establece una infección viral en las HSPC como en las células endoteliales que pertenecen a la médula ósea.

La infección por COVID-19 da como resultado la alteración de las propiedades clonogénicas de las HSPC. Algunos estudios indican que este proceso está mediado por la hiperactivación inflamatoria del inflamosoma Nlrp3, provocando como respuesta la muerte celular mediante apoptosis de las HSPC. (6)

En el presente estudio, se identificó que en aquellos pacientes quienes cursaron con COVID-19 grave los cambios hematológicos tendían a ser más pronunciados y estaban asociados a mayor mortalidad.

Esto fundamenta que las alteraciones hematológicas asociadas a la infección por COVID-19 son clínicamente relevantes e indica que especialmente en individuos con cierta predisposición pueden contribuir a la gravedad de la enfermedad.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

II. Planteamiento del Problema.

A nivel mundial.

Para observar la gravedad del problema sobre SARS-CoV-2 y la COVID-19 y el peso de la alteración en las células madre hematopoyéticas, se estima que a nivel mundial según datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen actualmente más de 433 millones de casos confirmados y más de 5,9 millones de muertes en todo el mundo provocados por la pandemia. (7)

Más del 90 % de personas infectadas cursan con una enfermedad autolimitada y se recuperan sin complicaciones, pero aproximadamente del 5 % al 10 % evolucionan a una enfermedad respiratoria grave que puede progresar a SDRA, insuficiencia multiorgánica y la muerte. Esto asociado a factores de riesgo tales como: obesidad, Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial Crónica, etc. Sin embargo, los individuos jóvenes y sin comorbilidades no están exentos. (8)

Según Finsterer, et al (9), tras una revisión exhaustiva de artículos publicados en revistas médicas internacionales, las manifestaciones extra pulmonares iniciales más frecuentemente registradas incluyen hipogeusia, hiposmia, síntomas abdominales inespecíficos, congestión corneal y trombosis venosa profunda. Se incluyen en casos menos frecuentes manifestaciones extra pulmonares en lugares como el cerebro, los nervios periféricos, los músculos, los ojos, los oídos, el miocardio, los intestinos, la piel o los vasos sanguíneos.

En aquellos pacientes quienes cursan con la forma grave de la enfermedad se han registrados cambios en la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2. examinando las células inmunitarias innatas y adaptativas, así como los mediadores solubles en la circulación de las personas infectadas han revelado citoquinas proinflamatorias elevadas y alteraciones en la composición de las células inmunitarias. (10)

A nivel regional:

Según datos proporcionados por la Organización panamericana de la salud (PAHO), actualmente en la región de las Américas hay más 147 millones de casos confirmados y más de 2 millones de muertes confirmadas atribuidas a la COVID-19. (11)

Según un estudio realizado en América Latina, demostró que tras la evaluación del comportamiento y el impacto de SARS-Cov-2 en la región, una alta tasa de pacientes quienes desarrollaron formas graves de la enfermedad padecían de comorbilidades, entre las más comunes la Hipertensión arterial crónica en un 12.1 % y la Diabetes Mellitus en un 8.3 %, asociado a manifestaciones extra pulmonares las cuales progresaron hasta la mortalidad de los pacientes. (12)

Según Pichardo-Rodríguez, et al (13), se ha identificado en pacientes sobrevivientes de COVID-19 grave, modificaciones a nivel de la médula ósea dando como resultado: citofagocitosis con hiperplasia y detención de la maduración en la serie mieloide, poca o nula producción plaquetaria en los megacariocitos y eosinofilia. Esto basado en los resultados de su estudio realizado en la ciudad de Chiclayo, Perú.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

A nivel nacional.

Según datos publicados en la página oficial del Ministerio de salud en Nicaragua Se estima que actualmente hay más de 14 mil casos positivos para COVID-19 y más de 226 fallecidos producto de la enfermedad. (14) aunque parece ser, que en el país hay un sub-registro tanto en el número de infectados como en el número de fallecidos asociados a la pandemia.

En un estudio realizado en el país, pese a los escasos y limitación de información, logró identificar como principales comorbilidades asociadas a la infección de COVID-19 y evolución a formas graves fueron: Hipertensión Arterial en un 22 %, Enfermedades respiratorias 7,5 % y obesidad y diabetes en un 5.4 %. Hallazgos que coinciden a lo reportado en la literatura internacional. (15) Similarmente en un estudio publicado por investigadores del hospital bautista, los pacientes con enfermedad renal crónica tenían y que fueron ingresados con el diagnóstico de COVID-19 tenían mayor riesgo de fallecer, además de ello. (16)

A nivel local.

Numerosos estudios indican que el sistema hematopoyético es también afectado durante la fase aguda del COVID19 con evidencias contundentes que demuestran que el virus es capaz de infectar las células madre hematopoyéticas y de alterar la producción de células sanguíneas y según los hallazgos del estudio de Dávila-Collado, ocurren ciertos cambios en el sistema hematopoyético que se pueden manifestar en alteraciones de las poblaciones leucocitarias de los pacientes con COVID, los cuales pueden estar asociados con la gravedad de la enfermedad.

Causas del Problema:

La presente pandemia COVID-19 ha causado una crisis sanitaria mundial con profundas complicaciones que atenta para la salud pública y si bien en los últimos meses se ha observado una disminución de la incidencia, en parte por el impacto de la vacunación y las medidas de prevención aplicadas a nivel global, el surgimiento de nuevas variantes del virus con mayor letalidad o capaces de evadir la respuesta inmune inducida por las vacunas o infección previa, constituye un riesgo latente. (17)

En el ámbito de la fisiopatología del COVID-19 si bien se sabe que el sistema respiratorio es el más afectado, la evidencia acumulada indica que el virus es capaz de afectar otros órganos y sistemas, destacando el sistema cardiovascular, gastrointestinal, endotelial, además del sistema hematopoyético; y aunque los efectos del virus sobre este último es uno de los aspectos menos estudiados. Se ha demostrado que algunas alteraciones en componentes del sistema hematopoyético están íntimamente relacionados a las formas graves de la enfermedad y a la vez a una mayor tasa de mortalidad. (18)

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Efectos del problema:

A través de este estudio pretendemos resumir la evidencia acumulada sobre los efectos del SARS-COV-2 sobre el sistema hematopoyético basado en publicaciones nacionales e internacionales.

Aportes de la investigación

Aunque la evidencia acumulada sobre el SARS-COV-2 y COVID-19 es abundante, es obvio que muchos aspectos de esta patología aún no se conocen, incluyendo varios aspectos del daño causado por el virus en el sistema hematopoyético, por lo tanto, mediante este estudio esperamos conocer más sobre este aspecto de la enfermedad. La identificación e intervención tempranas en pacientes quienes presenten alteraciones a nivel de las células sanguíneas podría prevenir mayores complicaciones y disminuir el riesgo de mortalidad.

Formular el problema:

1. ¿Cuáles son los efectos del SARS-Cov-2 y COVID-19 sobre el sistema hematopoyético?
2. ¿Pueden los conteos periódicos de células sanguíneas (obtenidos antes y durante la enfermedad) proporcionar información útil sobre los efectos del SARS-Cov-2 y COVID-19 sobre el sistema hematopoyético?

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

III. Antecedentes.

A nivel mundial.

Según James Ropa, et al (4), en el estudio realizado en para observar si las células progenitoras e inmunitarias hematopoyéticas humanas respondían in vitro a la proteína espiga del SARS-CoV-2 al unirse con su receptor viral la ACE2 se demostró que:

ACE2 se expresó en el 3,3–11,6 % de las células CD34+, incluido el 10,1–65,1 % de las HSC rigurosamente purificadas; 0,4–13,8 % de células progenitoras; y 2.7–12% de células progenitoras linfoides multipotentes

Se observó expresión de ACE2 en la superficie celular del 0,1 al 14,9 % de las células enriquecidas en progenitores mieloides comunes/progenitores megacariocitos eritroides (CMP/MEP; CD34 + CD38 + CD10-CD45RA-) y del 0,3 al 13,7 % de las células enriquecidas en granulocitos- progenitores de macrófagos (GMP; CD34 + CD38 + CD10-CD45RA+).

Esto sugiere que las HSC tienen la subpoblación más alta de células que expresan ACE2, lo que las convierte potencialmente en las células hematopoyéticas más susceptibles a un mecanismo dependiente de ACE2 de infección por SARS-CoV-2 o impacto en las células huésped.

Otro estudio realizado por la American Diabetes Association (ADA), sobre la relación entre la hiperglicemia y la disminución de las HSPC, demostró que en una muestra de 100 pacientes hospitalizados en un entorno no intensivo presentaban niveles de células sanguíneas drásticamente reducidos (50% - 60%) medidos por citometría de flujo, en comparación a controles anteriores. (19)

La hiperglicemia al ingreso estuvo presente en el 45 % de los pacientes y se relacionaba con una disminución importante de las células sanguíneas, prediciendo un riesgo 2 veces mayor para un deterioro y mal pronóstico de los pacientes.

Los valores reducidos de las células sanguíneas también se asociaron con la edad avanzada, un pico más alto de proteína C reactiva y una proporción de neutrófilos/linfocitos. Independientemente de los factores de confusión, una desviación estándar más baja de CD34 + HSPC se asoció con un riesgo > 3 veces mayor de resultado adverso.

Estudios han acumulado evidencia sobre como el inflamasoma Nlrp3 es probablemente el responsable de muchas de las complicaciones de la infección por SARS-CoV-2, que afectan múltiples tejidos, órganos y potencialmente a la hematopoyesis. (6)

Las evidencias apuntan a que la ACE2 y el receptor de angiotensina 2 como puerta de entrada del virus, son expresadas y actúan en la superficie de las células madres hematopoyéticas. Esto significaría que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente a las células sanguíneas y

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

el sistema hematopoyético, de esta manera activa el inflammasoma Nlrp3 provocando una tormenta de citosinas y apoptosis de las células sanguíneas.

A nivel regional.

Un estudio realizado en Chiclayo, Perú; sobre las características morfológicas de las médulas óseas en pacientes con infección por SARS-Cov2 en el que se incluyó a un total de 30 pacientes, arrojó como resultado que los hallazgos medulares más frecuentes en estos pacientes eran: macrófagos con citofagocitosis 87%, hiperplasia con detención en la maduración de los progenitores mieloides en el 70%. El 87% de las muestras presentó eosinofilia. En el 57% de las muestras se observó ninguna o poca evidencia de formación plaquetaria. En el 40% se encontró 6% de células plasmáticas. (13)

Se interpretó posteriormente los resultados como: un incremento sustancial de los precursores mieloides con predominio de mielocitos y metamielocito, una médula ósea hipercelular con un aumento de los megacariocitos que demostraba un agrupamiento focal, además, hubo maduración progresiva de las series mieloides con desplazamiento a la izquierda y eritropoyesis reducida.

Como hallazgo importante resaltaron que la eosinofilia estuvo presente en el 87% de las muestras, sin embargo, probablemente la eosinofilia se asocie a un menor riesgo de complicaciones e ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Por otro lado, la eosinopenia estaría asociada a un peor pronóstico.

Según Villa Palacio, et al (20), Actualmente una de las pruebas de laboratorio para el apoyo diagnóstico de la enfermedad en las américas ha sido el hemograma, el cual aporta evidencia del daño medular provocado por el COVID-19, observándose recuentos celulares alterados, principalmente leucocitos y plaquetas. La linfopenia se presenta de forma moderada o severa y se asocia con un riesgo mayor de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo al igual que una probabilidad mayor de gravedad e ingreso a unidad de cuidados intensivos.

los datos relacionados con el recuento plaquetario sugeridos con relación hacia el curso desfavorable de la enfermedad pueden estar entre 100 000 y 150 000 /mm (20) (21)

A nivel nacional.

Actualmente el estado de Nicaragua no cuenta con estudios realizados acerca el impacto del SARS-Cov-2 y COVID-19 en células sanguíneas y cómo repercute negativamente en la evolución y pronóstico de los pacientes que cursan con COVID-19 grave.

A nivel local.

En la institución Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible (UNIDES) aún no se han realizado estudios investigativos acerca del impacto del SARS-Cov-2 y COVID-19 en células sanguíneas.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

IV. Justificación.

Originalidad:

Debido a la gran variabilidad de estudios acerca de COVID-19 que reportan hallazgos los cuales continúan siendo un confusos y poco orientados a la población latinoamericana; se concluyó que la región necesita estudios similares, esto sirvió como motivación para indagar más profundo en esta temática y realizar la presente investigación.

La salud publica en nuestra región se mantiene bajo constante vigilancia debido a las múltiples afectaciones en salud que padece nuestra población, la investigación científica debe ser orientada a la resolución de dichas problemáticas

Conveniencia institucional:

El enfoque del presente estudio está dirigido a reconocer el impacto del SARS-Cov-2 y COVID-19 en células sanguíneas como un factor de gran importancia para el desarrollo de formas graves de la enfermedad y mal pronóstico para que de esta manera el ministerio de salud, profesionales de salud y la población en general pueda obtener información objetiva al respecto.

Relevancia Social:

ya que la investigación tiene trascendencia para toda la población y que los resultados podrán beneficiar la salud y el bienestar, contribuyendo de esta manear a mejorar el nivel y calidad de vida de la población.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

V. Objetivos.

V.I. Objetivo general:

Identificar mediante una revisión sistemática de la literatura internacional, los efectos de SARS-CoV-2 y la COVID-19 sobre las células sanguíneas.

V.II. Objetivos específicos:

1. Realizar una revisión sistemática de los estudios en que se investigó los efectos de SARS-CoV-2 y la COVID-19 sobre las células sanguíneas.
2. Conocer los principales daños estructurales y funcionales causados por el SARS-CoV-2 y la COVID-19 sobre las células sanguíneas.
3. Identificar posibles factores de riesgo asociados con los daños en las células sanguíneas causados por el SARS-Cov-2 y la COVID-19.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

VI. Marco Teórico.

VII. SARS-CoV-2.

La familia Coronaviridae es un grupo monofilético del orden Nidovirales cuyos miembros están envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. La subfamilia Orthocoronavirinae contiene 4 géneros (Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus). SARS-CoV y SARS-CoV-2 pertenecen al género betacoronavirus. (22) El coronavirus CoV en su virión contiene 4 proteínas estructurales principales: la proteína de la nucleocápside (N), la proteína transmembrana (M), la proteína de la envoltura (E) y la proteína espina (S), esta última es la que facilita la entrada del virus al organismo humano. (23)

Los Cov se han convertido en importantes patógenos para brotes de enfermedades respiratorias. Estos pueden causar no solo alteración a nivel del sistema respiratorio, sino también, enfermedades entéricas, hepáticas y neurológicas en diferentes especies animales. Aun no se ha explicado como esta familia de virus logró cruzar las barreras entre especies y causar enfermedades en humanos que van desde un resfriado común hasta enfermedades más graves como el MERS Y el SARS. (24)

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 o SARS-CoV-2 es un nuevo betaCoV que pertenece al mismo subgénero que el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que anteriormente se han implicado en el SARS-CoV y el MERS. (25)

El SARS-CoV-2 Ingresa a las células de organismo humano al unir la proteína S a los receptores de ACE2 que resulta ser abundante en el epitelio respiratorio y de igual manera pueden expresarse en otros órganos como el esófago superior, el íleon, células miocárdicas, células tubulares del riñón y las células arteriales de la vejiga, entre otros. Al ingresar el virus provoca entonces la enfermedad por coronavirus COVID-19. (26) (27)

VI.II. COVID-19.

La OMS define La enfermedad por coronavirus (COVID-19) como una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. De la cual se obtuvo información sobre su existencia por primera vez el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de un grupo de casos de neumonía vírica que se habían declarado en Wuhan (República Popular China). (28)

El periodo promedio de incubación del SARS-Cov-2 es de 5 días y la mayoría de los pacientes presentaran síntomas dentro de los 11 a 14 días posteriores a la infección. Las características clínicas del COVID-19 van desde formas asintomáticas hasta enfermedades pulmonares que conllevan a la insuficiencia respiratoria aguda, requiriendo ventilación mecánica, además está asociada a shock séptico y falla multiorgánica. (29)

Según la gravedad de la enfermedad puede dividirse en (24):

A. Infección asintomática: personas con prueba SARS-CoV-2 positiva sin ningún síntoma clínico compatible con COVID-19.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

B. Enfermedad leve: Individuos que tienen algún síntoma de COVID-19, como fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, anosmia o disgeusia, pero sin dificultad para respirar ni imágenes anormales del tórax.

C. Enfermedad moderada: Individuos que tienen síntomas clínicos o evidencia radiológica de enfermedad del tracto respiratorio inferior y que tienen saturación de oxígeno (SpO_2) \geq 94% en aire ambiente

D. Enfermedad grave: Individuos que tienen (SpO_2) \leq 94% en aire ambiente; una relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado, (PaO_2/FiO_2) <300 con taquipnea marcada con frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min o infiltrados pulmonares $>50\%$. Quienes pueden requerir o no de ventilación mecánica.

E. Enfermedad crítica: Individuos que tienen insuficiencia respiratoria aguda, shock séptico y/o disfunción multiorgánica. Los pacientes con enfermedad grave por COVID-19 pueden enfermarse gravemente con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que tiende a ocurrir aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas. Además, requieren Ventilación mecánica.

VI.III. Sistema Hematopoyético y células sanguíneas.

El tejido hematopoyético proviene del mesodermo y está conformado por células que se encargan del buen funcionamiento del organismo a través de la oxigenación, eliminación de desechos biológicos, transporte de células y componentes del sistema inmunológico. (30)

El tejido sanguíneo se compone aproximadamente en un 45% de células y derivadas de éstas, con una vida media que va desde los 120 días para eritrocitos y 3 años para ciertos tipos de linfocitos. Las Células Madre Hematopoyéticas (HSPC) están encargadas del proceso de hematopoyesis, activo desde el inicio de la vida fetal, además poseen la capacidad de auto-renovarse y diferenciarse a múltiples linajes. (31)

Una de las funciones del sistema hematopoyético es eliminar de la circulación las células defectuosas o aquellas que cumplieron con el ciclo de vida y de esta manera reemplazarlas con células nuevas del mismo tipo. Este sistema está compuesto por células de diferentes regiones como la médula ósea, la sangre y el sistema linfóide. De manera que a partir de una HSPC se pueden originar todos los linajes sanguíneos. (30). Las HSPC tienen muchas funciones como son: la capacidad de generar a los linajes sanguíneos y dividirlos en tres grandes grupos:

- A. La línea blanca que produce células linfoides: linfocitos B y T, y células mieloides: basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, monocitos y macrófagos.
- B. la línea roja que produce a los eritrocitos
- C. la línea trombocítica que da origen a megacariocitos y plaquetas.

Por ende, el sistema hematopoyético y las células sanguíneas tiene un papel activo en el sistema inmunológico y de ahí radica su importancia para combatir la infección por COVID-19.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

VII. Hipótesis.

El SARS-Cov-2 y la COVID-19 están íntimamente relacionados con las múltiples alteraciones hematológicas presentadas en pacientes con COVID-19 como la trombocitopenia, leucopenia y anemia, quienes influyen negativamente en la evolución de la enfermedad y su pronóstico, por lo tanto, una identificación temprana podría evitar el desarrollo del SDRA, y por supuesto, las complicaciones que llevan al desenlace fatal de la muerte, por medio de la formulación de estrategias de prevención.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

VIII. Diseño Metodológico.

VIII.I. Tipo de estudio.

Se trata de un estudio de Revisión Sistemática. De acuerdo al Tipo de investigación el presente estudio según la intervención del investigador o control de la asignación de los factores de estudio es observacional (32) (33) y según la planificación de las mediciones y/o inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos es retrospectivo (32) (33). De acuerdo al número de mediciones de la variable de estudio o la secuencia temporal es Transversal (32) (33). Respecto al número de variables analíticas o finalidad del estudio si existe relación causal es descriptivo (32) (33).

Según los diseños epidemiológicos la presente investigación es una Revisión Sistemática y se fundamenta en la aplicación del Enfoque Cualitativo (32).

VIII.II. Área de Estudio.

PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos de diferentes revistas médicas internacionales.

VIII.II.I. Población de referencia.

Estudios investigativos que hablen acerca de cómo el COVID-19 afecta el sistema hematopoyético y altera las células sanguíneas, que fueron publicados hasta el 30 noviembre 2021.

VIII.II. II. Criterios de inclusión.

- Estudios publicados hasta el 30 de noviembre de 2021.
- Artículos que aborden la temática acerca de: COVID-19 y su efecto sobre las células sanguíneas.
- Estudios que incluyan y describan análisis sanguíneos como parte de sus variables.
- Estudios que incluyan reporte de casos.

VIII.II.III. Criterios de Exclusión.

- Estudios duplicados
- Respuestas a otros estudios
- Revisión de otros artículos
- Estudios publicados después del 30 de noviembre de 2021.

VIII.III. Universo y muestra.

Para el desarrollo de la investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio será definida por la cantidad de estudios que corresponden al periodo diciembre 2020- noviembre 2021.

El tamaño de la muestra en el presente estudio, se corresponde las investigaciones que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, en el período comprendido.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

VIII.IV. Cuadro de operacionalización de las variables.

Variables independientes	Definición Operacional	Indicadores	Valor	Tipo de variable
Sexo Biológico	Condición orgánica, masculina o femenina.	Datos del Artículo.	1. Femenino 2. Masculino	Cualitativa nominal
Edad cronológica	Edad en años cumplidos hasta el inicio de este estudio.	Datos del Artículo.	Edad en años cumplidos.	Cuantitativa de intervalo (Discreta)
Comorbilidades.	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.	Antecedentes Personales.	1. Hipertensión Arterial 2. Diabetes Mellitus 3. Insuficiencia Cardíaca 4. Asma 5. Otros.	Cualitativa nominal
Signos y Síntomas.	Presentación Clínica al inicio de la enfermedad.	Historia Clínica.	1. Fiebre 2. Tos 3. Disnea 4. Cefalea 5. Diarrea/Vómito 6. Neumonía Bilateral.	Cualitativa nominal
Factores de riesgo independientes.	condiciones, conductas, estilos de vida o situaciones que aumentan el riesgo de presentar una enfermedad	Historia clínica	1. Tabaquismo 2. Alcoholismo 3. Ambos	Cualitativa nominal
Células Sanguíneas.	célula producida a través de la hematopoyesis y se encuentra principalmente en la sangre.	BHC	1. Hemoglobina 2. Hematocrito 3. Leucocitos 4. Linfocitos 5. Neutrófilos 6. Plaquetas 7. Monocitos 8. Eosinófilos	
Variables dependientes		Indicadores	Valor	Tipo de variable
Hemoglobina		BHC	1. G/dl	Cuantitativa continua
Hematocrito (%).		BHC	1. Porcentaje (%)	Cuantitativa continua
VCM.		BCH	1. Fentolitros	Cuantitativa continua
CHCM.		BHC	1. g/dl	Cuantitativa continua
HCM.		BCH	1. picogramos	Cuantitativa continua

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Conteo Leucocitario.	BHC	1. U/mm ³	Cuantitativa continua
Linfocitos.	BHC	1. Porcentaje (%)	Cuantitativa continua
Neutrófilos.	BHC	1. Porcentaje (%)	Cuantitativa continua
Plaquetas.	BHC	1. mm ³	Cuantitativa continua
Monocitos.	BHC	1. Porcentaje (%)	Cuantitativa continua
Eosinófilos.	BHC	1. Porcentaje (%)	Cuantitativa continua

VIII.V. Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos e Información

La presente investigación se adhiere al Paradigma cualitativo. En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos cuantitativos y análisis de la información cualitativa, así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuali-cuantitativas de investigación, esta investigación se realiza mediante la aplicación del Enfoque Filosófico cuantitativo de Investigación.

A partir de la integración metodológica antes descrita, se aplicarán las siguientes técnicas cuantitativas y cualitativas de investigación:

VIII.V.I. Técnicas Cuantitativas.

- cuestionario.
- observación.

VIII.V. II. Técnicas Cualitativas.

- observación simple.
- revisión documental.

VIII.VI. Plan de tabulación y Análisis Estadístico.

VIII.VI. I. Plan de tabulación.

Para el diseño del plan de tabulación correspondiente a los objetivos específicos de tipo descriptivo, está limitado solamente a especificar los cuadros de salida que se presentaran según el análisis de frecuencia y descriptivas de las variables a destacarse. Para este plan de tabulación se determinarán primero aquellas variables que ameritan ser analizadas individualmente o presentadas en cuadros y gráficos.

VIII.VI. II. Análisis Estadístico.

A partir de los datos que se recolectaron, se diseñó la base datos correspondientes, utilizando el software estadístico GraphPad para Windows (Versión 9). Una vez que se realizó el control de calidad de los datos registrados, se realizó los análisis estadísticos pertinentes.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos. Serán realizados los análisis descriptivos correspondientes a: (a) para las variables nominales transformadas en categorías: El análisis de frecuencia, (b) para las variables numéricas (continuas o discretas) se realizarán las estadísticas descriptivas, enfatizando en el Intervalo de Confianza para variables numéricas. Además, se realizarán gráficos del tipo: (a) pastel o barras de manera univariadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, (b) barras de manera univariadas para variables dicotómicas, que permitan describir la respuesta de múltiples factores en un mismo plano cartesiano, (c) gráfico de cajas y bigotes, que describan en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas.

VIII.VIII. Aspectos Éticos.

Se emplea total anonimato de la información obtenida para este estudio y nos regimos a los lineamientos éticos y legales requeridos en toda investigación científica.

VIII.IX. Limitaciones del Estudio.

Nos encontramos como principales limitaciones para este estudio en el aspecto metodológico: el tamaño de la muestra es limitada así mismo la información sobre el problema de interés y la falta de estudios previos en el país podría llevarnos a cometer sesgos de información.

Las limitaciones atribuidas al investigador pese a no ser de gran peso podrían interferir en resultado final de la investigación, como son: acceso a la información y limitaciones relacionadas con el idioma.

Originalmente el estudio se había diseñado como una revisión sistemática más una serie de casos, sin embargo, debido a conflicto de intereses con respecto al manejo de la información, se decidió reestructurar el diseño. La investigación inició a partir de diciembre del año 2020, por lo que, algunos datos obtenidos pueden estar desactualizados.

No se logró realizar intervalos de confianza ni gráficos de caja y bigote.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

IX. Cronograma.

Actividades	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero 2022
Elección del Tema			
Revisión de literatura			
Planteamiento del problema: Objetivos, Preguntas de investigación, Justificación			
Elaboración de hipótesis y definición de variables			
Marco Teórico			
Diseño metodológico			
Cronograma			
Presupuesto			
Anexos			

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

X. Presupuesto.

cantidad	concepto	Costo unitario (córdobas)	meses	Subtotal (córdobas)
1.	Pago del servicio de internet	1180	2	1180
2.	pago del servicio de luz	2000	2	2000
3.	Viáticos (alimentación, transporte)	180	3	1600
4.	Gastos de impresiones	120	1	120
5.	Encolchado de las impresiones	80	1	80
			total	4980

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

XI. Materiales y métodos.

Diseño metodológico

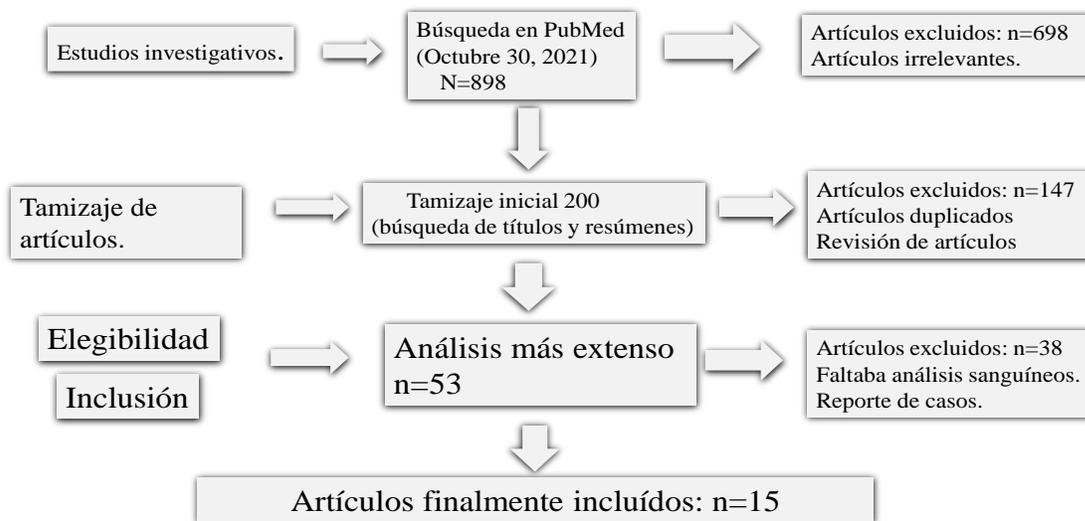
Esta revisión sistemática se realizó siguiendo la declaración de Elementos de informe preferidos para los protocolos de revisión sistemática y metaanálisis (PRISMA-P) de 2015 y se centró en estudios que investigaron los cambios en células sanguíneas observados en pacientes con COVID-19. Dado que los datos de los pacientes reales no se manejaron para este estudio, no fue necesario obtener un consentimiento firmado ni enviar el protocolo de estudio para una revisión ética.

Estrategia de búsqueda

Los estudios se identificaron a partir de una búsqueda en la base de datos PubMed de artículos publicados hasta el 30 de noviembre de 2021, utilizando la siguiente palabra clave o términos de búsqueda (en inglés):

- Blood changes in COVID-19,
- Hematological alterations in COVID-19,
- Coronavirus-19 or COVID-19 blood cells.
- Coronavirus-19 or COVID-19 hematological changes

Figura 1. Esquema de la revisión Sistemática.



En la Figura 1 se muestra un resumen de la estrategia de búsqueda y la selección de estudios. La búsqueda inicial reveló un total de 898 títulos. De ellos 698 fueron excluidos debido a la duplicación de estudios y algunos no eran relevantes para el tema de investigación. Después de examinar los títulos y resúmenes de los 200 artículos restantes, se excluyeron 147 artículos porque algunos eran reporte de casos, estudios de revisión o estudios tipo comentario. Los 53 artículos restantes fueron analizados más detalladamente y de ellos finalmente se identificaron 15 estudios que cumplían con los criterios de selección.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Criterios de selección

Se incluyeron todos los estudios prospectivos o retrospectivos que reportaran la evaluación de los cambios hematológicos, específicamente sobre los elementos celulares de la sangre que fueron reportados en pacientes con COVID-19. Sólo se incluyeron estudios en que incluían por lo menos 20 pacientes y en los cuales había conformación definitiva de la infección por SARS-Cov2 a través de una prueba biológica. Solo se seleccionaron estudios publicados en inglés y sólo se incluyeron los estudios realizados en adultos.

Recogida y análisis de datos

Dos revisores (el autor y el tutor clínico) aplicaron de forma independiente los criterios de selección y evaluaron la calidad del estudio. En caso de discrepancia sobre la elegibilidad de algún estudio se llegó a una decisión de consenso entre los dos revisores. Los revisores extrajeron y analizaron los datos. Debido a la gran heterogeneidad de los estudios seleccionados, la gran variabilidad en el número de pacientes incluidos y por los distintos métodos de evaluación cognitiva utilizados por los autores, no se realizaron análisis de datos agrupados ni metaanálisis.

XI.II. Resultados.

Revisión bibliográfica.

Después de aplicar los criterios de búsqueda descritos en la sección materiales y métodos, se identificaron 15 estudios que en total incluyeron 1,977 pacientes. De los estudios publicados 14 estudios fueron de China, 1 de Estado Unidos, 1 de Singapur. En 8 estudios los autores reportaron leucopenia como hallazgo común, cuya presencia se asociaba con peor pronóstico. En 3 estudios, los autores reportaron anemia y en 4 estudios reportaron neutrofilia.

A continuación, se describirá en más detalle algunos de los hallazgos más relevantes (Tabla 1y 2) en cuanto a los efectos del COVID sobre las distintas células sanguíneas y su posible asociación con la patogénesis o su impacto en el cuadro clínico o pronóstico de la enfermedad.

Tabla 1. Características demográficas y diseños del estudio.

Autor, País.	Número de pacientes.	Edad. (Media)	Severidad.	Comorbilidades.	Diseño del Estudio.
1. Chen et al. (China) ⁴⁸	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 99 Total. ✓ 67 hombres, 32 mujeres. 	55,5 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 23. ✓ No graves: 76. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedades cardiovasculares 40 (40%) ✓ DM2 12 (12%) ✓ Enfermedad del sistema respiratorio 1 (1%) 	Estudio retrospectivo de un solo centro
2. Huang et al. (China) ³⁸	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 41 Total ✓ 30 Hombres, 11 Mujeres. 	37 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 13 ✓ No Graves: 28 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabetes 8 (20%) ✓ Hipertensión 6 (15%) ✓ Enfermedad cardiovascular 6 (15%) 	Estudio Prospectivo.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

3. Liu et al. (China) ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 78 Total. ✓ 39 hombres y 39 mujeres 	38 Años	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 11 ✓ No graves: 67 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ HTA: 8 (10%) ✓ Diabetes 5 ✓ EPOC 2 (2.6 %) ✓ Cáncer 4 (5.1 %) ✓ Otros 10 (12,8 %) 	Estudio Retrospectivo.
4. Qian et al. (China) ²¹	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 91 Total ✓ 37 Hombres, 54 mujeres 	50 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 9 ✓ No graves: 82 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipertensión 15 (16.48 %) ✓ Diabetes mellitus 8 (8,7 %) ✓ Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular 3 (3 %) 	serie de casos retrospectiva.
5. Qin et al. (China) ²²	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 452 ✓ 235 hombres ✓ 237 mujeres 	58 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 268 ✓ No Graves: 166 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ EPOC 12 (2,6 %) ✓ Hipertensión 135 (29 %) ✓ Diabetes 75 (16,4 %) 	Estudio: Retrospectivo.
6. Ruán et al. (China) ²³	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 150 ✓ Hombres: ND ✓ Mujeres: ND 	51 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 68 no sobrevivientes ✓ 82 sobrevivientes 	ND	Multicéntrico retrospectivo.
7. Wan et al. (China) ³⁴	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 135 ✓ 72 Hombres. ✓ 63 Mujeres. 	47 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 40 ✓ No graves: 95 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabetes 12 (8,9%) ✓ Enfermedad cardiovascular 7 (5,2%) ✓ Hipertensión 13 (9,6 %) 	Serie de casos. Prospectivo
8. Wang et al. (China) ³⁵	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 69 ✓ 32 Hombres ✓ 37 Mujeres. 	42 Años	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 14 ✓ No graves: 55 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipertensión 9 (13%) ✓ Enfermedad cardiovascular 8 (12%) ✓ Diabetes 7 (10%) 	Retrospectivo.
9. Wang et al. (China) ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 138 ✓ 75 hombres ✓ 63 Mujeres 	56 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 36 en UCI ✓ 102 No UCI 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipertensión 43 (31,2 %) ✓ Diabetes 14 (10,1 %), ✓ Enfermedades cardiovasculares 20 (14,5 %) 	Serie de casos retrospectiva
10. Wu et al. (China) ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 201 ✓ 128 hombres ✓ 73 mujeres 	51 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 84 ✓ No Graves: 117 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipertensión: 39 (19 %) ✓ Diabetes: 22 (10 %) ✓ Enfermedad Cardiovascular 8 (4%) 	Cohorte retrospectivo
11. Xu et al. (China) ²⁶	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 90 ✓ 39 hombres ✓ 51 mujeres 	50 Años	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves 38 ✓ No Graves: 14 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipertensión 17 (19%) ✓ Diabetes 5 (6%) ✓ Enfermedad cardiovascular 3 (3%) ✓ EPOC 1 (1%) 	Cohorte retrospectivo
12. Yang et al. (China) ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 52 ✓ Críticamente enfermos ✓ 35 Hombres ✓ 17 Mujeres. 	59 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 20 sobrevivientes ✓ 32 no supervivientes 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad cardíaca crónica 2 (10%) ✓ Enfermedad pulmonar crónica 2 (10%) ✓ Diabetes 2 (10%) 	Observacional, retrospectivo y centrado en un solo centro

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

13. Zacarías et al. (EE. UU.) ⁹⁸	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 50 ✓ 28 hombres ✓ 22 mujeres 	21 años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 9 ✓ No Graves: 41 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diabetes 1 (2%) ✓ Enfermedad cardiaca 4 (10%) ✓ Asma 4 (10%) 	Retrospectiva
14. Zhang et al. (China) ⁵⁴	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total:140 ✓ 70 Hombres ✓ 70 Mujeres 	57 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Graves: 82 ✓ No grave: 58 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ HTA: 30 % ✓ Diabetes 12 % ✓ EPOC 1% 	Retrospectivo.
15. Zhou et al. (China) ⁹⁹	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Total: 191 ✓ 119 hombres ✓ 72 Mujeres. 	56 Años.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 137 sobrevivientes ✓ 54 no sobrevivientes ✓ 32 Graves. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ HTA: 58 (30%) ✓ Diabetes 36 1(9%) ✓ Enfermedad coronaria 15 (8%). 	Cohorte retrospectivo y multicéntrico.

HTA: Hipertensión Arterial, EPOC: Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica.

En la Tabla 2 se muestra las principales alteraciones en las células sanguíneas reportadas por los 15 estudios incluidos en la revisión.

Tabla 2. Cambios en los recuentos de células sanguíneas asociados con COVID-19

Autor, País	plaquetas	glóbulos rojos y Hemoglobina	glóbulos blancos	Serie blanca (%)	Efectos Sobre el cuadro Clínico.
1. Chen et al. (China) ⁴⁸	Trombocitopenia 12%	Disminución de Hb-51%	Aumento 24% Disminuido 9%	Neutrofilia 38% Linfopenia 35%	✓ Plaquetas, hemoglobina y linfocitos se encuentran disminuidos al ingreso, sin embargo, no hay diferencia entre pacientes graves y no graves.
2. Huang et al. (China) ³⁸	Trombocitopenia 5 %	Sin disminución en los dos grupos.	Disminuyó: 25 % Aumento: 30 %	Leucopenia 25% Linfopenia 63%	✓ Pacientes graves presentan valores más bajos en leucocitos y linfocitos.
3. Liu et al. (China) ⁹⁰	Sin disminución o aumento significativo en ambos grupos.	Sin disminución o aumento significativo en ambos grupos.	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	ND	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ninguna diferencia significativa de Glóbulos Blancos en los grupos de progresión y estabilización de la enfermedad. ✓ Los linfocitos son ligeramente menores durante la progresión de la enfermedad. ✓ Plaquetas ligeramente más bajas en la progresión de la enfermedad
4. Qian et al. (China) ⁹¹	Trombocitopenia 10,9%	disminución de Hb 36,3% Glóbulos rojos disminuidos en 11%	Aumentó: 3 % Disminuido: 15 %	Linfopenia 30,7% Leucopenia 15,4 % Neutropenia 11% Neutrofilia. 3,3%	✓ Mayor cantidad de neutrófilos y menor cantidad de linfocitos observados en pacientes graves que en pacientes no graves

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

5. Qin et al. (China) ⁹²	Sin disminución o aumento significativo en ambos grupos.	Sin disminución o aumento significativo en ambos grupos.	Aumentó: 8 % en pacientes graves. Disminuyó: ND	Neutrofilia 6 % Linfopenia 25 %	✓ Los pacientes graves tenían una relación significativamente más alta de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos más bajos, eosinófilos más bajos que los pacientes no graves.
6. Ruán et al. (China) ⁹³	Recuento de plaquetas significativamente más bajo en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes.	ND	Recuento de glóbulos blancos más alto en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes	Recuento de linfocitos significativamente más bajo en los no sobrevivientes que en los sobrevivientes	✓ Los pacientes no Sobrevivientes muestran alteraciones hematológicas significativas en comparación a los pacientes sobrevivientes
7. Wan et al. (China) ³⁴	Trombocitopenia 17%	Glóbulos rojos disminuidos en un 35 % Hemoglobina sin cambios significativos.	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Leucopenia 20,7% Linfopenia 50,4%	✓ Linfopenia principalmente asociado a los casos graves.
8. Wang et al. (China) ³⁵	Dentro del rango normal	Dentro del rango normal	Disminuyó: 54% Aumentó: 1%	Linfopenia 42% Neutropenia 39 % eosinopenia 72 %	✓ Pacientes graves tenían una relación significativa más baja de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos.
9. Wang et al. (China) ⁹⁴	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Linfopenia 70,3%	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La mediana del recuento de plaquetas fue ligeramente más baja en los pacientes de la UCI que en los pacientes fuera de la UCI ✓ Mayor cantidad de glóbulos blancos, mayor recuento de neutrófilos en pacientes de la UCI que en pacientes que no están en la UCI ✓ El recuento medio de linfocitos estaba por debajo del nivel normal
10. Wu et al. (China) ⁹⁵	Trombocitopenia 18,8%	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Aumento en ambos grupos, con mayor incidencia en pacientes que evolucionaron a ARDS.	Linfopenia 64% Leucocitosis 23,4% Neutrofilia 34,5%	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Linfocitos con Disminución significativa para pacientes con ARDS ✓ Neutrofilia identificada en ambos grupos de pacientes.
11. Xu et al. (China) ⁹⁶	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Sin alteración: 68% Aumento: 3%	Leucopenia 21% Leucocitosis 3%	✓ No parece haber diferencias significativas en el recuento de células sanguíneas entre ambos grupos de pacientes.
12. Yang et al. (China) ⁹⁷	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Disminución en el recuento de Leucocitos en todos los pacientes (100%)	Linfopenia 85%	✓ La mediana del recuento de plaquetas fue normal en los sobrevivientes y no sobrevivientes

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

					✓ Glóbulos Blancos no hay asociación entre sobrevivientes y no sobrevivientes
13. Zacarías et al. (EE. UU.) ⁹⁸	Trombocitopenia 14%	No difirió significativamente entre pacientes graves y no graves	No difirió significativamente entre pacientes graves y no graves	Linfopenia 72%	✓ El recuento absoluto de linfocitos al ingreso no difirió significativamente en pacientes con y sin enfermedad grave
14. Zhang et al. (China) ⁵⁴	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Disminución: 19.6% Aumento: 12%	Linfocitopenia: 75.4% Eosinópenia: 52.9%	✓ Valor medio significativamente más bajo para leucocitos y porcentaje de linfocitos entre pacientes graves y no graves
15. Zhou et al. (China) ⁹⁹	Trombocitopenia 7%	Sin disminución o aumentos significativo en ambos grupos.	Leucocitopenia 17%	Linfocitopenia 40%	✓ Recuento de plaquetas más bajo en no sobrevivientes que en sobrevivientes. ✓ Los no sobrevivientes estuvieron presentes con leucocitos y linfocitos significativamente más bajos que los sobrevivientes

ARDS = síndrome de dificultad respiratoria aguda; UCI = unidad de cuidados intensivos, HTA: Hipertensión Arterial, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Hb: Hemoglobina. * ND = no documentado.

El total de pacientes en todos los estudios incluidos es de 1977 pacientes con COVID-19, en su mayoría divididos en dos grupos: Graves y no Graves. de ellos. La edad media de toda la sumatoria de pacientes que cursaron con COVID-19 fue de 48 años (rango 22-80 años) y entre ellos 1006 (51 %) pertenecían al sexo masculino.

Poco menos de la mitad de los pacientes (44 %) padecían al menos una comorbilidad, incluyendo hipertensión arterial (HTA), 332 pacientes (17 %), diabetes, 197 pacientes (10 %), insuficiencia cardíaca, 142 pacientes (7 %), y asma, 39 pacientes (2 %).

Los pacientes demuestran más probabilidades de padecer HTA. Las características basales que comparan pacientes que cursaron con COVID-19, al ingreso hospitalario se muestran en la (Tabla 3).

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Tabla 3. Principales Características de los sujetos de estudio.

Variable.	Pacientes n (%)
Genero n (%)	
Masculino	1006 (51)
Femenino	971 (49)
Edad, Años, media (SD)	48.5
Número de comorbilidades n (%)	
0	854 (56)
1 o más	677 (44)
Severidad. n (%)	
Grave.	799 (39)
No Grave.	1198 (61)
Tipo de comorbilidades n (%)	
Diabetes	197 (10)
Hipertensión Arterial	332 (17)
Insuficiencia Cardiaca	142 (7)
Asma	39 (2)
Otros	203 (2)
sobrevivió n (%)	950 (85)
Murió n (%)	165 (15)
Total	1977

En la Tabla 4 se muestran los síntomas de presentación más comunes en los pacientes fueron fiebre, disnea, fatiga y tos. Algunos pacientes también presentaron diarrea y vómitos, disartria y mareos sin diferencias significativas entre pacientes graves y no graves.

Tabla 4. Signos, síntomas y principales hallazgos clínicos al ingreso

Variable	Pacientes n (%)
Disnea n (%)	527 (27)
Fatiga n (%)	630 (32)
Tos n (%)	947 (48)
Fiebre n (%)	1129 (57)
Diarrea/vómito n (%)	197 (10)
Cefalea n (%)	127 (6)
Otros n (%)	165 (8)
Frecuencia Respiratoria. Media (IQR)	23.4 (21–25)
Frecuencia cardiaca. Media (IQR)	86 (78–93)
Temperatura. Media (IQR)	36.4 (36.2–36.9)
Pulso-oxímetro %. Median (IQR)	93 (91–97)
Neumonía Bilateral n (%)	985 (50)

IQR = rango intercuartílico. frecuencia respiratoria (respiraciones/min); La mayoría de los pacientes presentaron neumonía bilateral con infiltrados bilaterales en las radiografías de tórax o tomografías computarizada.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Hallazgos del recuento de células sanguíneas.

En general existe cierta heterogeneidad en grupos estudiados por los diferentes autores los cuales se incluyeron en este estudio. Se observó por ejemplo que algunos pacientes tenían aumento o disminución en las células sanguíneas. Sin embargo, se evidencia que los pacientes graves tenían más tendencia a presentar leucopenia. Por otro lado, en los pacientes catalogados como “no graves” se observó un aumento significativo en el número de leucocitos en comparación con los graves. Otro hallazgo relevante fue una elevación en el número eosinófilos en todos los pacientes. Estos datos se describen en los anexos.

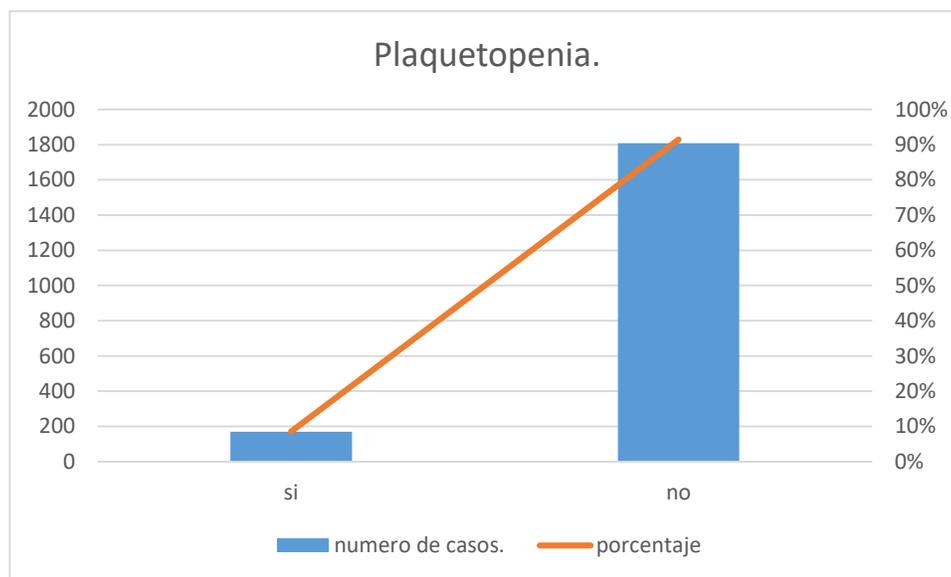
A continuación, se describirán los cambios en cada uno de los elementos del hemograma más detalladamente:

Plaquetas:

Al sumar todos los pacientes incluidos en cada estudio y realizar un cálculo porcentual se deduce que la existencia de plaquetopenia se registra en un 9% de todos los pacientes, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave. (Figura 2)

Los pacientes que cursaron con formas menos graves de la enfermedad son reportados con aumento en el recuento de plaquetas.

Figura 2. Cambios en Plaquetas por infección por COVID-19.



Del total de sujetos incluidos en los 15 estudios, en 169 de ellos (9%) se encontró 15 trombocitopenia, siendo observado principalmente en aquellos que requirieron ventilación mecánica (Figura 1).

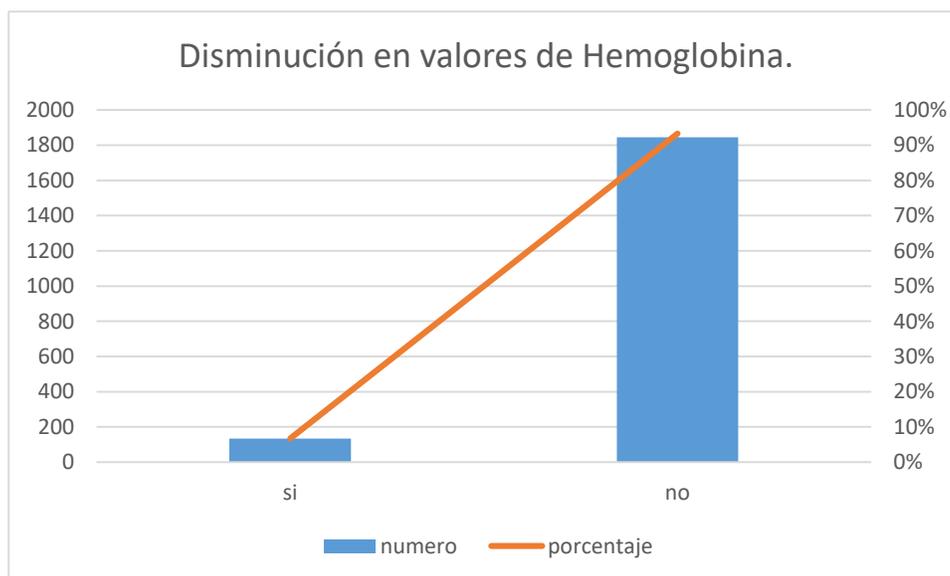
Hemoglobina.

Al sumar todos los pacientes incluidos en cada estudio y realizar un cálculo porcentual se deduce que la disminución en los valores de Hb se registra en un 7% de todos los pacientes

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Quienes cursaron con COVID-19 grave tienden a tener niveles más bajos de hemoglobina en comparación de con aquellos que cursaron con formas menos graves de la enfermedad o que no ameritaron hospitalización. (Figura 3)

Figura 3. Cambios en Hemoglobina por infección por COVID-19.



Total, de pacientes: 1977, Pacientes con disminución de Hemoglobina 133 (7%). 15 estudios incluidos en la revisión, 3 registran evidencias disminución en los valores de Hemoglobina en los sujetos de estudio, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

Leucocitos.

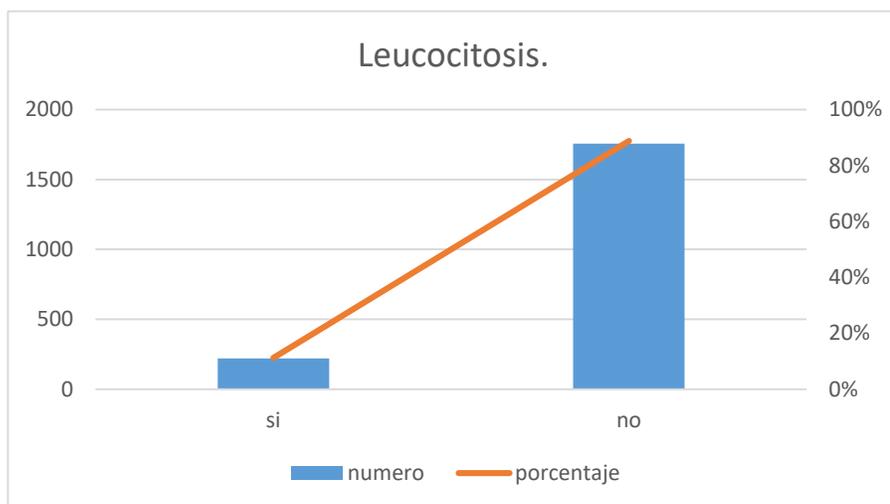
Leucocitosis.

El comportamiento observado en los leucocitos dentro de los estudios no demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas en pacientes graves y no graves.

Sin embargo, los pacientes que cursaron con COVID-19 leve o que no requirieron hospitalización tienden a tener mayor leucocitosis en comparación con los pacientes que padecieron COVID-19 grave. Siendo un 7% de todos los pacientes quienes cursan con Leucocitosis. (Figura 4)

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Figura 4. Leucocitosis por infección por COVID-19.

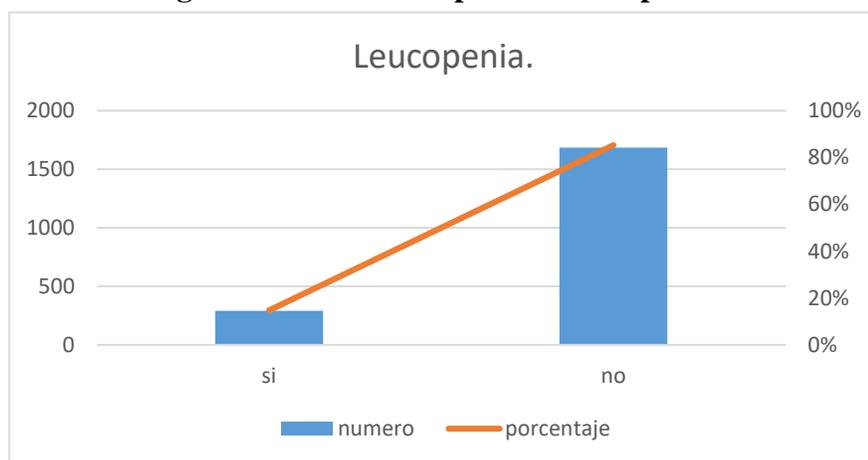


Total, de pacientes: 1977, Pacientes con leucocitosis 133 (7%). 15 estudios incluidos en la revisión, 9 registran evidencias de leucocitosis en los sujetos de estudio, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

Leucopenia.

El comportamiento observado en los leucocitos dentro de los estudios no demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas en pacientes graves y no graves. Sin embargo, parece existir una tendencia a la leucopenia por la infección de COVID-19, principalmente en pacientes graves. Siendo un 15% de todos los pacientes quienes cursan con leucopenia. (Figura 5)

Figura 5. Leucopenia por infección por COVID-19



Total, de pacientes: 1977, Pacientes con Leucopenia 291 (15%). 15 estudios incluidos en la revisión, 10 registran evidencias de Leucopenia en los sujetos de estudio, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

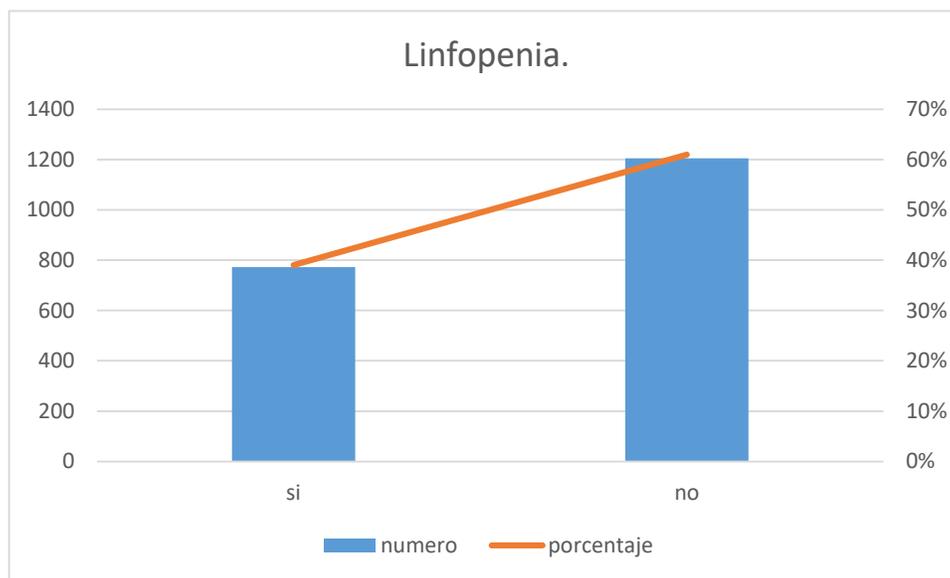
Linfocitos.

Se observó un aparente aumento en el número de linfocitos que parece ser inversamente proporcional con la severidad de la enfermedad.

De manera que los pacientes graves tienden a tener cifras más bajas de leucocitos.

Estos hallazgos son compatibles con previos estudios que reportaron una asociación directa entre linfopenia, mayor severidad del COVID y aumento en la mortalidad. Siendo el porcentaje de pacientes con linfopenia 39%. (Figura 6)

Figura 6. Linfopenia por infección por COVID-19



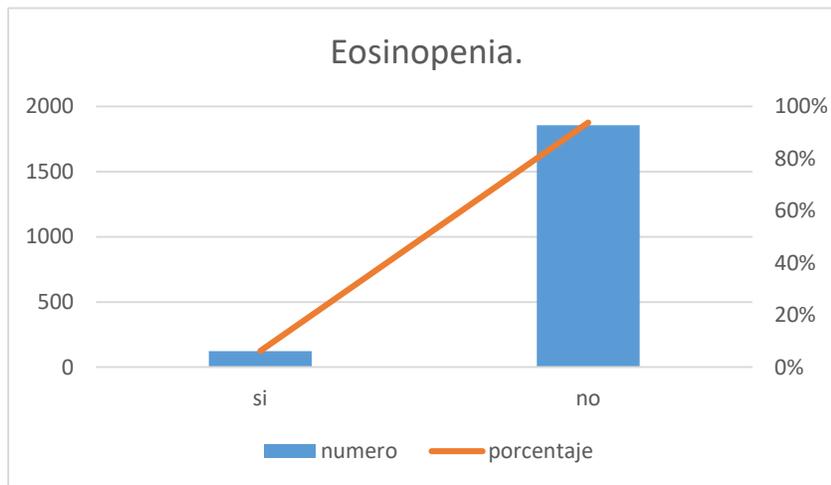
Total, de pacientes: 1977, Pacientes con Linfopenia 772 (39%). 15 estudios incluidos en la revisión, 13 registran evidencias de Linfopenia en los sujetos de estudio, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

Eosinófilos.

Según la literatura, el conteo de eosinófilos tiende a aumentar o disminuir como resultado de la infección por COVID19, sin embargo, en los pacientes graves se registran valores más bajos. En este estudio no se registran cambios estadísticamente significativos en cuanto a los valores de Eosinófilos en pacientes graves y no graves. Siendo el porcentaje de pacientes con eosinopenia 6 %. (Figura 7)

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Figura 7. Cambio en los valores de Eosinófilos por infección por COVID-19.



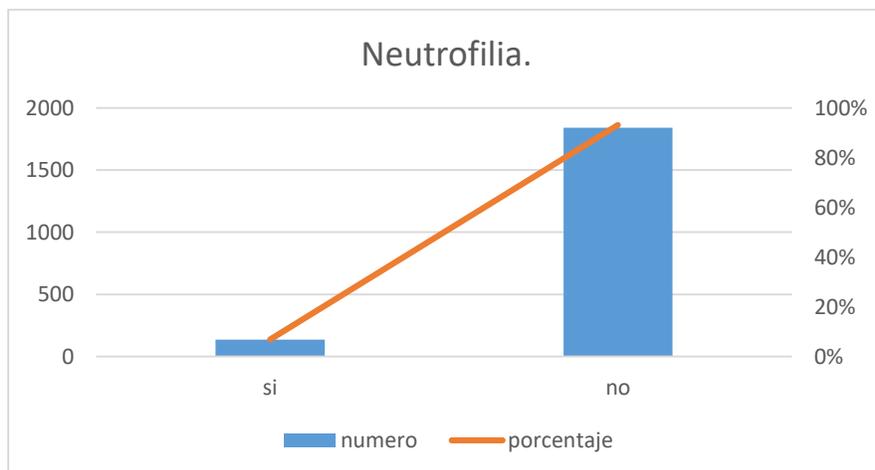
Total, de pacientes: 1977, Pacientes con eosinopenia 123 (6%). 15 estudios incluidos en la revisión, 2 registran evidencias de eosinopenia en los sujetos de estudio, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

Neutrófilos.

Neutrofilia.

Al sumar todos los pacientes incluidos en cada estudio y realizar un cálculo porcentual se deduce que la existencia de Neutrofilia se registra en un 7% de todos los pacientes, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave. (Figura 8)

Figura 8. Neutrofilia por infección por COVID-19.



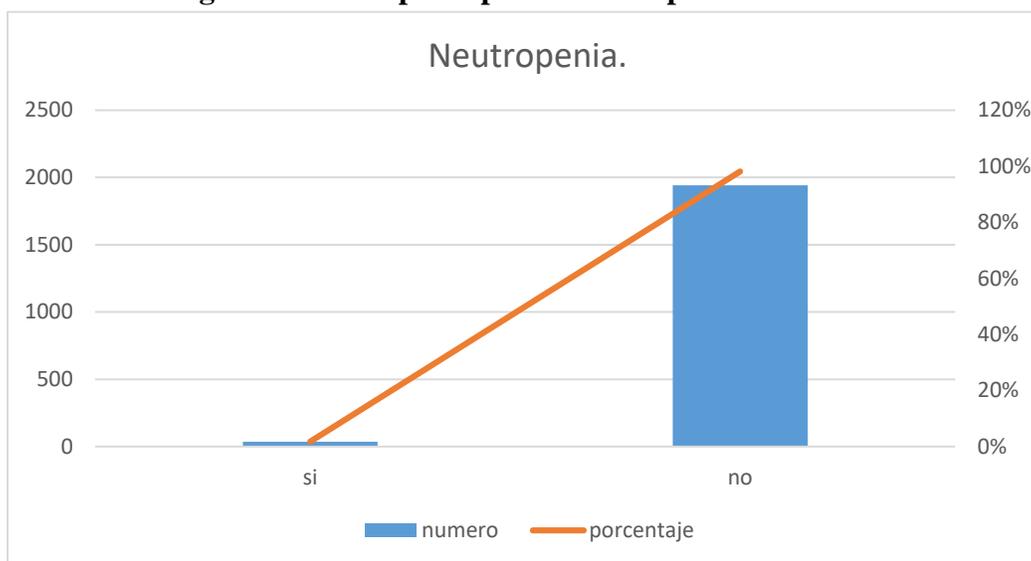
Total, de pacientes: 1977, Pacientes con Neutrofilia 136 (7%). 15 estudios incluidos en la revisión, 4 registran evidencias de Neutrofilia en los sujetos de estudio, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Neutropenia.

Al sumar todos los pacientes incluidos en cada estudio y realizar un cálculo porcentual se deduce que la existencia de Neutropenia se registra en un 2% de todos los pacientes, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave. (Figura 9)

Figura 9. Neutropenia por infección por COVID-19.



Total, de pacientes: 1977, Pacientes con Neutropenia 36 (2%). 15 estudios incluidos en la revisión, 2 registran evidencias de Neutropenia en los sujetos de estudio, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

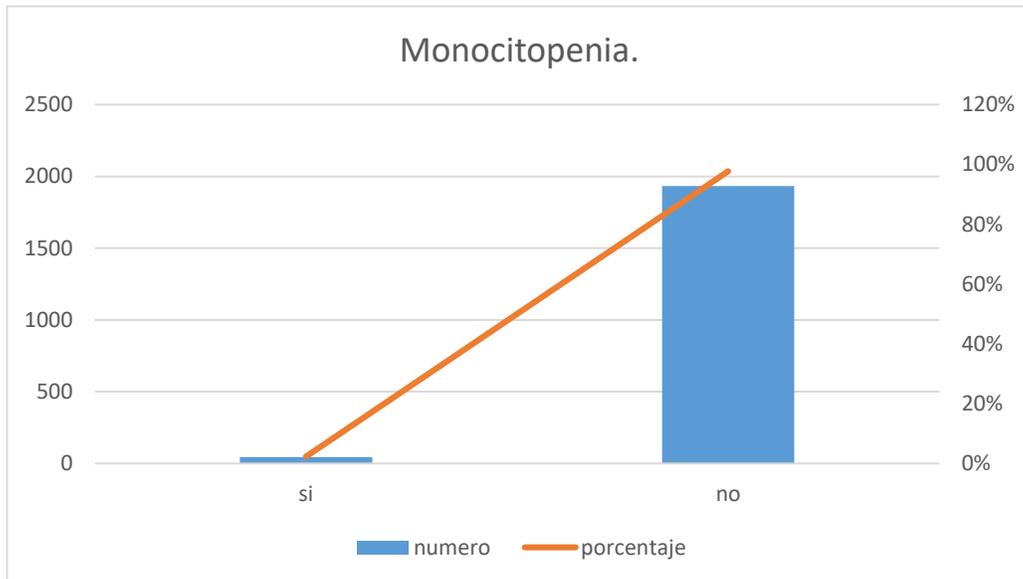
Monocitos.

Al sumar todos los pacientes incluidos en cada estudio y realizar un cálculo porcentual se deduce que la existencia de monocitopenia se registra en un 2% de todos los pacientes, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

Muy pocos estudios registran alteración en estas células, por lo que, parece ser que es la menos afectada en la infección por COVID-19, sin embargo, algunas literaturas refieren el aumento de los monocitos en pacientes no graves. Siendo el porcentaje de pacientes con monocitopenia 2%. (Figura 10)

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Figura 10. Monocitopenia por infección por COVID-19.



Total, de pacientes: 1977, Pacientes con monocitopenia 45 (2%). 15 estudios incluidos en la revisión, 1 registran evidencias de Neutropenia en los sujetos de estudio, siendo documentado principalmente en pacientes que cursaron con COVID-19 grave.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

XII. Discusión.

En este estudio se describió las características demográficas y clínicas de los pacientes.

La tasa de mortalidad de todos los pacientes fue del 15 %, siendo mayormente significativa en los pacientes que cursaron con COVID-19 grave en comparación con aquellos que no presentaron formas graves de la enfermedad o que no requerían hospitalización. Lo cual coincide en todos los estudios previos sobre como los pacientes presentan peores resultados clínicos al cursar con COVID-19 grave. (58) (59). La comorbilidad más relacionada al mal pronóstico resultó ser la HTA. la Diabetes y otras comorbilidades no aparentan estar correlacionadas con la tasa de mortalidad asociada a la infección por COVID-19 en nuestra población de estudio.

¿Cómo induce el COVID-19 anomalías hematológicas?

Se han postulado varios mecanismos y es muy probable que haya varios mecanismos implicados y tanto los efectos del virus como las consecuencias hematológicas pueden depender del tipo de célula. (revisar anexo figura N°1).

Plaquetas

Las posibles razones de la trombocitopenia incluyen el efecto directo del SARS-CoV-2 en la producción de plaquetas, la destrucción autoinmune de las plaquetas o el aumento del consumo de plaquetas. La linfocitosis hemofagocítica secundaria provoca una proliferación y activación excesivas de los macrófagos y, a su vez, produce un aumento repentino de las citoquinas inflamatorias. Se ha postulado que esta tormenta de citocinas daña los progenitores hematopoyéticos y reduce la producción de plaquetas. (60)

Se ha observado daño plaquetario mediado por anticuerpos en el VIH, (61) pero no se había informado anteriormente con infecciones por coronavirus. Sin embargo, la posible destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmunitario debe considerarse a la luz de los informes de ITP y TTP posteriores a COVID. (62) (63) El mecanismo probable en este caso es el mimetismo molecular entre los antígenos del SARS-CoV-2 y las glicoproteínas plaquetarias. Sin embargo, aún no se ha identificado la homología de secuencia entre las proteínas del SARS-CoV-2 y los antígenos plaquetarios.

El mimetismo molecular se ha informado previamente con otras infecciones virales como la hepatitis C, donde los péptidos del núcleo y la envoltura comparten similitud con un antígeno plaquetario. (64) La formación de microtrombos es común en COVID-19 y puede conducir al consumo de plaquetas. Se encontraron trombos ricos en plaquetas en los pulmones, el corazón y los huesos, en un estudio de autopsia de siete pacientes con COVID-19. (65) Las plaquetas también pueden destruirse en el bazo. (revisar anexo Figura N°1)

Glóbulos rojos y hemoglobina.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Usando un enfoque bioinformático, Liu y Li (66) propusieron que ciertas proteínas del SARS-CoV-2 pueden atacar la cadena beta de la hemoglobina, reduciendo así su nivel. Una reducción de la hemoglobina (y, por lo tanto, del contenido de oxígeno) puede explicar algunos de los síntomas de dificultad respiratoria. Sería necesaria la confirmación experimental de estos hallazgos bioinformáticos.

Células blancas de la sangre.

Las diferentes células de la serie blanca reflejan que con COVID-19 tienden a presentar aumento en los valores de eosinófilos y monocitos como respuesta al virus, sin embargo, los pacientes renales con COVID-19 grave presentan siempre valores inferiores en relación a quienes no cursaron con formas graves de la enfermedad. Un hallazgo importante en nuestro estudio es el hecho que los pacientes renales con COVID-19 grave tuvieron un aumento en el recuento de neutrófilos muy pronunciado en comparación a los otros dos grupos, aunque resulta no ser estadísticamente significativa probablemente por el limitado número de casos. Con respecto a los valores de linfocitos se observa que dependiendo de la severidad de la enfermedad hay un aumento inversamente proporcional siendo los pacientes con COVID-19 grave quienes presentan valores más bajos con tendencia a la linfopenia, lo cual coincide con estudios previos.

La explicación preferida actualmente para la linfopenia es la invasión de los linfocitos por el virus, ya que los receptores ACE2 se encuentran en los linfocitos. (67) El virus puede atacar directamente a los linfocitos causando apoptosis, invadir las células de la médula ósea o causar la destrucción del bazo o los ganglios linfáticos. Los niveles elevados de ácido láctico en COVID-19 pueden conducir a una proliferación reducida de linfocitos. (68) La tormenta de citoquinas puede afectar negativamente el número y la función de las células T. (50) La neutrofilia puede deberse a una inflamación inducida por virus o a infecciones bacterianas secundarias (observadas en aproximadamente el 10 % de los pacientes con COVID-19). (38)

Médula ósea.

Se ha encontrado que el receptor ACE2 se expresa en la médula ósea, (69) incluidas las células madre hematopoyéticas. (70) (71) Los efectos virales directos sobre las células madre hematopoyéticas pueden afectar la hematopoyesis. Se observan efectos similares en el VIH, ya que los receptores del VIH se expresan en las células madre hematopoyéticas (HSC). (72) Las anomalías en el recuento y la función de plaquetas y linfocitos pueden deberse, al menos en parte, a este mecanismo. Ratajczak y Kucia (65) han postulado un papel para el inflamasoma de la proteína 3 del receptor similar al dominio de unión a nucleótidos (NOD) (Nlrp3) expresado en células madre hematopoyéticas para las anomalías de la hematopoyesis. La activación del inflamasoma Nlrp3 puede exacerbar la tormenta de citoquinas observada.

Manejo de anomalías hematológicas en COVID-19.

plaquetas

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Como la trombocitopenia severa no es común en pacientes con COVID-19, generalmente no se necesita tratamiento para este aspecto. Hay algunos informes de casos de pacientes con COVID-19, que desarrollaron PTI o TTP, y todos ellos tuvieron resultados favorables. (73) (74) (75)

Coagulación y sistema fibrinolítico.

La International Society on Thrombosis and Hemostasis recomienda el uso rutinario de profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular para pacientes hospitalizados. (76) Además, el papel de la heparina como agente antiinflamatorio es de beneficio adicional en pacientes con COVID-19. (77) Sin embargo, las infecciones graves por COVID-19 pueden complicarse con una disfunción hepática que puede empeorar la coagulopatía y aumentar el riesgo de hemorragia. Por tanto, la dosis y el tipo de anticoagulantes deben ajustarse en función de la gravedad clínica de la enfermedad y la alteración orgánica asociada. (76) Se demostró que son necesarias dosis más altas en pacientes obesos. En un estudio de Wang et al. (78) en aquellos con mayor índice de masa corporal ($> 40 \text{ kgm}^{-2}$), una mayor dosis de profilaxis antitrombótica disminuyó la probabilidad de trombosis venosa sintomática en un 50%.

Existe un debate cada vez mayor sobre la profilaxis antitrombótica posterior al alta. Durante el período de 6 semanas posterior al alta, 4,8/1000 altas se asociaron con TEV. Sin embargo, las probabilidades no fueron significativamente más altas que la hospitalización por otras enfermedades médicas agudas. Por lo tanto, el papel de la tromboprofilaxis posterior al alta sigue siendo incierto. (79)

El tratamiento con una dosis completa de anticoagulación puede ser beneficioso para pacientes con coagulopatía inducida por sepsis (SIC). (80) En un estudio retrospectivo de Tang et al., (81) se demostró que el uso de heparina reduce la mortalidad en pacientes que cumplían los criterios de la SIC o tenían niveles de dímero D marcadamente elevados. En pacientes con un evento tromboembólico o una mayor sospecha de enfermedad tromboembólica, se recomienda la anticoagulación terapéutica. (82) Además, se debe considerar la anticoagulación terapéutica en pacientes en terapia de reemplazo renal continua, oxigenación por membrana extracorpórea o trombosis diagnosticada de filtros o catéteres extracorpóreos. (79) Se ha informado resistencia a la heparina entre pacientes con COVID en estado crítico. En tales pacientes, los niveles de anti-factor Xa pueden ser útiles para guiar la terapia. (83)

Es importante destacar que más del 50 % de los TEV se diagnosticaron el primer día de ingreso, lo que enfatiza la necesidad de una detección y manejo tempranos. (84) Sin embargo, la detección de rutina no es práctica en el contexto de una pandemia y, por lo tanto, no se recomienda. (85) La necesidad de imágenes se evalúa en base a la clínica. (80) Como alternativa a las modalidades de imagen sofisticadas, la ecografía de cabecera se ha utilizado con una sensibilidad (100 %) y una especificidad (95,8 %) aceptables en el diagnóstico de TEV. (83) La ecografía cardíaca al lado de la cama puede sugerir un diagnóstico de embolia

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

pulmonar basado en el análisis de la función ventricular derecha en pacientes clínicamente sospechosos. (80)

Los pacientes que toman warfarina deben cambiarse a otros anticoagulantes como la heparina, ya que sería difícil monitorear de cerca la relación internacional normalizada durante el aislamiento por COVID-19. (80) Se preferiría la heparina de bajo peso molecular (HBPM) a la heparina no fraccionada, ya que la necesidad de un control regular es menor. Los pacientes pueden hacer la transición a anticoagulantes orales directos si pueden tolerar la ingesta oral. Sin embargo, los médicos deben tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas con antivirales como ritonavir, lopinavir o darunavir, y anti-IL-6 como tocilizumab, que pueden usarse para el tratamiento de infecciones por COVID-19. Además, en el contexto de una infección crítica con insuficiencia renal asociada, la disminución de la excreción de anticoagulantes orales directos puede aumentar el riesgo de hemorragia. (85) Por lo tanto, es mejor evitar los anticoagulantes orales directos en los pacientes críticamente enfermos.

Se están realizando varios ensayos clínicos sobre el uso de anticoagulantes en pacientes con COVID-19. Los anticoagulantes deben administrarse con precaución en pacientes con algunos trastornos hematológicos como la hemofilia y el trastorno de von Willebrand. El dímero D no tiene utilidad en el diagnóstico de TEV; tiene un valor predictivo positivo bajo, pero un valor predictivo negativo alto, por lo que puede usarse para excluir la embolia pulmonar (EP) en pacientes con sospecha clínica baja. Thachil et al. (86) han sugerido tromboprolifaxis para pacientes que requieren ingreso hospitalario con el fin de reducir los malos resultados. Sería útil realizar más ensayos clínicos bien diseñados sobre la tromboprolifaxis.

Células rojas de la sangre.

Aunque se ha informado anemia en algunos pacientes, ningún estudio ha demostrado que el apoyo de transfusiones para esta indicación por sí sola mejore los resultados. Los pacientes con hemoglobinopatías y COVID-19 deben continuar recibiendo transfusiones y terapia de quelación según sea necesario. (87)

Células blancas de la sangre.

Se ha estudiado el uso de corticosteroides para reducir la inflamación relacionada con la COVID-19. El ensayo "Recovery" atrajo mucha atención cuando encontró una mortalidad de 8 a 26 % más baja entre los pacientes que recibieron 6 mg/día de dexametasona hasta por 10 días. (88)

Se están realizando varios ensayos clínicos sobre el uso de células madre mesenquimales (MSC) como terapia para COVID-19. Long et al. (89) trataron a siete pacientes con MSC y observaron un aumento en el recuento de linfocitos y una disminución en la proteína C

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

reactiva (PCR) y las células T secretoras de citocinas y las células asesinas naturales en un plazo de 3 a 6 días. Sin embargo, el costo de dichos procedimientos y el período de tiempo prolongado necesario para obtener la aprobación del tratamiento son factores que deben tenerse en cuenta.

Las limitaciones propias de nuestro estudio se asocian a el tamaño relativamente pequeño de la población estudiada, la realización del estudio con bibliografía internacional por lo que, puede que los hallazgos no sean aplicables en nuestra población. También es importante resaltar que este estudio no evaluó el impacto de otras variables que han sido asociadas de forma importante en el impacto de la enfermedad, tales como: el índice de masa corporal, comorbilidades hepáticas, variables adicionales derivadas del tratamiento intrahospitalario, como el uso de terapia antiviral, corticoides, ivermectina y otros fármacos.

Se logra cumplir con los objetivos del estudio los cuales disponía la identificación mediante la revisión de bibliografías internacionales y el análisis de la información obtenida de los pacientes, la alteración de las células sanguíneas y sistema hematopoyético. Lo cual nos ayuda a utilizar esta información como valores predictivos de la evolución de la enfermedad hacia la gravedad y el mal pronóstico, principalmente en pacientes que cursen con COVID-19 grave.

Según lo observado, no hay alteraciones sanguíneas específicas del COVID, esto en base a que hay mucha heterogeneidad en los hallazgos.

Algunas alteraciones pueden asociarse con el pronóstico de los pacientes, entre lo más evidenciado la Leucopenia, Linfopenia, Anemia y en algunos casos la neutrofilia, pero ninguna se puede considerar patognomónica de la enfermedad.

La heterogeneidad puede estar relacionada con las distintivas poblaciones donde los estudios fueron hechos, los métodos de laboratorio empleados para el análisis sanguíneo, el tiempo (días de infección) en que las muestras fueron tomadas o simplemente puede indicar que el virus puede causar distintos cambios según la genética de cada individuo y según el estado de salud antes de la infección.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

XIII. Conclusiones.

1. Las anomalías hematológicas comunes en COVID-19 son linfopenia, trombocitopenia, y en algunos casos, cambios variables en los tipos de leucocitos (eosinófilos, monocitos y neutrófilos).
2. Los pacientes que cursaron con COVID-19 grave estuvieron más expuestos a padecer cambios en las células sanguíneas. Los linfocitos son las células más afectadas según lo registrado en los estudios incluidos en esta revisión.
3. No hay alteraciones sanguíneas específicas del COVID, debido a que existe mucha heterogeneidad en los hallazgos. Algunos estudios informan aumento y otra disminución de estos tipos de células.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

XIV. Recomendaciones.

La identificación temprana de alteraciones en el hemograma de pacientes que cursen con COVID-19 tales como anemia, disminución de leucocitos con énfasis en linfopenia y trombocitopenia, pueden ayudar en el diagnóstico temprano de las formas graves de la enfermedad y de esta manera favorecer a un manejo más completo del que se ha realizado hasta el día de hoy y por consiguiente evitar en la medida de lo posible el desenlace fatal de los pacientes. Por lo tanto, consideramos deben emplearse dichas alteraciones como un biomarcador para los pacientes que sean hospitalizados.

Toda estrategia de tratamiento y prevención de complicaciones por la infección de COVID-19 debe darse desde la captación de los pacientes en la unidad de emergencia de los hospitales.

La investigación y documentación acerca de cómo el SARS-COV-2 y la COVID-19 alteran de forma directa las células sanguíneas debe continuar y así mismo brindarle mayor relevancia al tema para comprender finalmente los mecanismos que utiliza el virus para dañar el sistema inmune, de esta forma mejorar y proponer el empleo de nuevas estrategias de tratamiento que ayuden a limitar la pandemia a nivel mundial.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

XV. Referencias Bibliográficas.

1. Kucia M, Ratajczak J, Bujko K, Adamiak M, Ciechanowicz A, Chumak V, et al. An evidence that SARS-Cov-2/COVID-19 spike protein (SP) damages hematopoietic stem/progenitor cells in the mechanism of pyroptosis in Nlrp3 inflammasome-dependent manner. *Leukemia* [Internet]. octubre de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];35(10):3026-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01332-z>
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. julio de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];26(7):1017-32. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
3. Oh SM, Skendelas JP, Macdonald E, Bergamini M, Goel S, Choi J, et al. On-admission anemia predicts mortality in COVID-19 patients: A single center, retrospective cohort study. *Am J Emerg Med* [Internet]. octubre de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];48:140-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675721002709>
4. Ropa J, Cooper S, Capitano ML, Van't Hof W, Broxmeyer HE. Human Hematopoietic Stem, Progenitor, and Immune Cells Respond Ex Vivo to SARS-CoV-2 Spike Protein. *Stem Cell Rev Rep* [Internet]. febrero de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];17(1):253-65. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12015-020-10056-z>
5. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* [Internet]. mayo de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];395(10234):1417-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309375>
6. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine “storm” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia* [Internet]. julio de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];34(7):1726-9. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41375-020-0887-9>
7. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 March 2022 [Internet]. *Who.int*. [citado el 4 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--1-march-2022>.
8. Szabo PA, Dogra P, Gray JI, Wells SB, Connors TJ, Weisberg SP, et al. Longitudinal profiling of respiratory and systemic immune responses reveals myeloid cell-driven lung inflammation in severe COVID-19. *Immunity* [Internet]. abril de 2021 [citado 4 de marzo de 2022];54(4):797-814.e6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761321001175>

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

9. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Extrapulmonary onset manifestations of COVID-19. *Clinics* [Internet]. 2021 [citado 4 de marzo de 2022];76:e2900. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8240766/>
10. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* [Internet]. 4 de septiembre de 2020 [citado 4 de marzo de 2022];369(6508):eabc8511. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abc8511>
11. PAHO weekly COVID-19 epidemiological update - march 1st, 2022 [Internet]. Paho.org. [citado el 4 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/paho-weekly-covid-19-epidemiological-update-march-1st-2022>.
12. Ashktorab H, Pizuomo A, González NAF, Villagrana EDC, Herrera-Solís ME, Cardenas G, et al. A Comprehensive Analysis of COVID-19 Impact in Latin America [Internet]. In Review; 2021 ene [citado 4 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-141245/v1>
13. Pichardo-Rodríguez R, Peña-Oscuvilca W, Diaz-Robles D, Mendoza-Sánchez D, Carrasco-Vergaray C, García-Perdomo HA, et al. Características morfológicas de las médulas óseas en pacientes con infección por Sars-Cov2 del Hospital 2 de Mayo, Perú. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 14 de diciembre de 2021 [citado 4 de marzo de 2022];14(3):352-6. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1256>
14. Situación del Coronavirus del 22 de Febrero al 01 de Marzo 2022- Informe Semanal [Internet]. Gob.ni. [citado el 4 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/COVID-19/Datos-COVID-19/Situaci%C3%B3n-del-Coronavirus-del-22-de-Febrero-al-01-de-Marzo-2022--Informe-Semanal/>.
15. Huete-Pérez JA, Colgrove RC, Cabezas-Robelo C, Páiz-Medina L, Hunsajarupan B, Silva S, et al. SARS-CoV-2 prevalence at eight urban health clinics in Nicaragua: possible implications for the COVID-19 pandemic. *IJID Reg* [Internet]. marzo de 2022 [citado 4 de marzo de 2022];2:110-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772707622000042>
16. Dávila-Collado R, Jarquín-Durán O, Solís-Vallejo A, Nguyen MA, Espinoza JL. Elevated Monocyte to Lymphocyte Ratio and Increased Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease Hospitalized for COVID-19. *J Pers Med* [Internet]. 22 de marzo de 2021 [citado 22 de marzo de 2022];11(3):224. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/3/224>
17. Shi Y, Wang G, Cai X peng, Deng J wen, Zheng L, Zhu H hong, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ-Sci B* [Internet]. mayo de 2020 [citado 4 de marzo de 2022];21(5):343-60. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1631/jzus.B2000083>

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

18. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *Am J Hematol* [Internet]. julio de 2020 [citado 4 de marzo de 2022];95(7):834-47. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25829>
19. Bonora BM, Fogar P, Zuin J, Falaguasta D, Cappellari R, Cattelan A, et al. Hyperglycemia, Reduced Hematopoietic Stem Cells, and Outcome of COVID-19. *Diabetes* [Internet]. 21 de enero de 2022 [citado 4 de marzo de 2022];db210965. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/doi/10.2337/db21-0965/140945/Hyperglycemia-Reduced-Hematopoietic-Stem-Cells-and>
20. Villa Palacio MI, López Henao E. Alteraciones hematológicas en COVID-19. *Nova* [Internet]. 25 de septiembre de 2020 [citado 4 de marzo de 2022];18(35):75-9. Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/4189>
21. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *Am J Hematol* [Internet]. julio de 2020 [citado 4 de marzo de 2022];95(7):834-47. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25829>
22. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2020 [citado el 5 de marzo de 2022];50(SI-1):549–56. Disponible en: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/abstract.htm?id=27230>.
23. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res* [Internet]. enero de 2018 [citado 5 de marzo de 2022];149:58-74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354217303972>
24. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 Feb 5]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
25. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 5 de marzo de 2022];9(1):221-36. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1719902>
26. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 5 de marzo de 2022];12(1):8. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>
27. Hossain MdG, Javed A, Akter S, Saha S. SARS-CoV-2 host diversity: An update of natural infections and experimental evidence. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet].

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

abril de 2021 [citado 5 de marzo de 2022];54(2):175-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S168411822030147X>

28. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. Who.int. [citado el 5 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>.
29. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 5 de marzo de 2022];25(10). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
30. Pantoja MD. Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. 2015;9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=61288>
31. Reina CM, Lara AR. Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. :23. Disponible en: www.scielo.org.co/pdf/recis/v5n1/v5n1a7.pdf
32. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Vol. 4. 2013.
33. Supo, José. Seminarios de Investigación Científica: Metodología de la investigación para las ciencias de la salud. 2012.
34. Wan S et al. 2020. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 92: 797–806.
35. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R, 2020. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71: 769–777.
36. Chen N et al. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395: 507–513.
37. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, Mucheli SS, Kuperan P, Ong KH, 2020. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 95: E131–E134.
38. Huang C et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497–506.
39. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, De Mel S, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 7 de abril de 2021 [citado 2 de junio de 2022];104(4):1188-201. Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/104/4/article-p1188.xml>

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

40. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y, 2020. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 18: 1469–1472.
41. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, Long D, Yu L, 2020. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets* 31: 490–496.
42. Jayarajah U et al. 2018. Pattern of dengue virus infections in adult patients from Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 112: 144–153.
43. Ojha A et al. 2017. Platelet activation determines the severity of thrombocytopenia in dengue infection. *Sci Rep* 7: 1–10.
44. Qu R et al. 2020. Platelet to lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 92: 1533–1541.
45. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li H, 2020. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 84: 106504.
46. Chan AS, Rout A, 2020. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res* 12: 448–453.
47. Lippi G, Mattiuzzi C, 2020. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther* 42: 116–117.
48. Thomas T et al. 2020. Evidence for structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *medRxiv*.
49. Huang I, Pranata R, 2020. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 8: 36.
50. Diao B et al. 2020. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 11: 827.
51. Yan X et al. 2020. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross sectional study. *J Med Virol* 92: 2573–2581.
52. Chong VCL, Lim KGE, Fan BE, Chan SSW, Ong KH, Kuperan P, 2020. Reactive lymphocytes in patients with COVID-19. *Br J Haematol* 189: 844.
53. Yip CYC, Yap ES, De Mel S, Teo WZY, Lee CT, Kan S, Lee MCC, Loh WNH, Lim EL, Lee SY, 2020. Temporal changes in immune blood cell parameters in COVID-19 infection and recovery from severe infection. *Br J Haematol* 190: 33–36.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

54. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD, 2020. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 75: 1730–1741.
55. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d’Onofrio G, 2020. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol* 95: 870–872.
56. Debliquis A, Harzallah I, Mootien JY, Poidevin A, Labro G, Mejri A, Lamarque M, Kuteifan K, Drénou B, 2020. Haemophagocytosis in bone marrow aspirates in patients with COVID-19. *Br J Haematol* 190: e70–e73.
57. Rapkiewicz AV et al. 2020. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. *EClinicalMedicine* 24: 100434.
58. Coca, A.; Burballa, C.; Centellas-Pérez, F.J.; Pérez-Sáez, M.J.; Bustamante-Munguira, E.; Ortega, A.; Dueñas, C.; Arenas, M.D.; Pérez-Martínez, J.; Ruiz, G.; et al. Outcomes of COVID-19 Among Hospitalized Patients with Non-dialysis CKD. *Front. Med.* 2020, 7, 615312, doi:10.3389/fmed.2020.615312.
59. Yamada, T.; Mikami, T.; Chopra, N.; Miyashita, H.; Chernyavsky, S.; Miyashita, S. Patients with chronic kidney disease have a poorer prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): An experience in New York City. *Int. Urol. Nephrol.* 2020, 52, 1405–1406, doi:10.1007/s11255-020-02494-y.
60. Xu P, Zhou Q, Xu J, 2020. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 99: 1205–1208.
61. Nardi M, Tomlinson S, Greco MA, Karpatkin S, 2001. Complement-independent, peroxide-induced antibody lysis of platelets in HIV-1-related immune thrombocytopenia. *Cell* 106: 551–561.
62. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Sevtap S, Kart-Yasar K, 2020. Immune thrombocytopenia in a very elderly patient with covid-19. *Front Med* 7: 404.
63. Hu Z, Chen W, Liang W, Xu C, Sun W, Yi Y, 2020. Severe exacerbation of immune thrombocytopenia and COVID-19: the favorable response to corticosteroid-based therapy—a case report. *Ann Hematol* (Epub ahead of print 2020 Jun 4).
64. Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Li Z, Karpatkin S, 2009. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 113: 4086–4093.
65. Ratajczak MZ, Kucia M, 2020. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine “storm” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia* 34: 1726–1729.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

66. Liu W, Li H, 2020. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>.
67. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q, 2020. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12: 8.
68. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H, 2020. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 5: 1–3.
69. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS, 2020. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 9: 45.
70. Park TS, Zambidis ET, 2009. A role for the renin-angiotensin system in hematopoiesis. *Haematologica* 94: 745–747.
71. Jarajapu YP, 2020. Targeting ACE2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis in the vascular progenitor cells for cardiovascular diseases. *Mol Pharmacol* 99: 29–38.
72. Akkina R, 2013. New insights into HIV impact on hematopoiesis. *Blood* 122: 2144–2146.
73. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E, 2020. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19. *N Engl J Med* 382: e43.
74. Albiol N, Awol R, Martino R, 2020. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19. *Ann Hematol* 99: 1673–1674.
75. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Kart-Yasar K, 2020. COVID-19 associated autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: report of a case. *Thromb Res* 195: 136–138.
76. Kreuziger LB, Lee A, Garcia D, Cuker A, Cushman M, DeSancho M, Connors JM, 2020. COVID-19 and VTE-anticoagulation. Washington, DC: American Society of Hematology. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>. Accessed November 26, 2020.
77. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ, 2017. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 117: 437–444.
78. Wang TF, Milligan PE, Wong CA, Deal EN, Thoenke MS, Gage BF, 2013. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost* 111: 88–93.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

79. oberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, Vadher B, Patel RK, Gee E, Arya R, 2020. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* 136: 1347–1350.
80. Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veysel M, Chakraborty S, Lavie CJ, Aronow WS, 2020. Management of thrombotic complications in COVID-19: an update. *Drugs* 80: 1553–1562.
81. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z, 2020. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 18: 1094–1099.
82. White D et al. 2020. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis* 50: 287–291.
83. Fischer EA, Kinnear B, Sall D, Kelleher M, Sanchez O, Mathews B, Schnobrich D, Olson APJ, 2019. Hospitalist-operated compression ultrasonography: a point-of-care ultrasound study (HOCUS-POCUS). *J Gen Intern Med* 34: 2062–2067.
84. Lodigiani C et al. 2020. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 191: 9–14.
85. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A, 2020. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med* 15: 751–753.
86. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, Iba T, Cattaneo M, 2020. Type and dose of heparin in covid-19: reply. *J Thromb Haemost* 18: 2063–2064.
87. Chowdhury SF, Anwar S, 2020. Management of hemoglobin disorders during the COVID-19 pandemic. *Front Med* 7: 306.
88. Horby P et al. 2020. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv (Epub ahead of print).
89. Leng Z et al. 2020. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis* 11: 216–228.
90. Liu W et al. 2020. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 133: 1032–1038.
91. Qian GQ et al. 2020. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM* 113: 474–481.
92. Qin C et al. 2020. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71: 762–768.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

93. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J, 2020. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46: 846–848.
94. Wang D et al. 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061–1069.
95. Wu C et al. 2020. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 180: 934–943.
96. Xu X et al. 2020. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47: 1275–1280.
97. Yang X et al. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 8: 475–481.
98. Zachariah P et al. 2020. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children’s hospital in New York city, New York. *JAMA Pediatr* 174: 202430.
99. Zhou F et al. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395: 1054–1062.

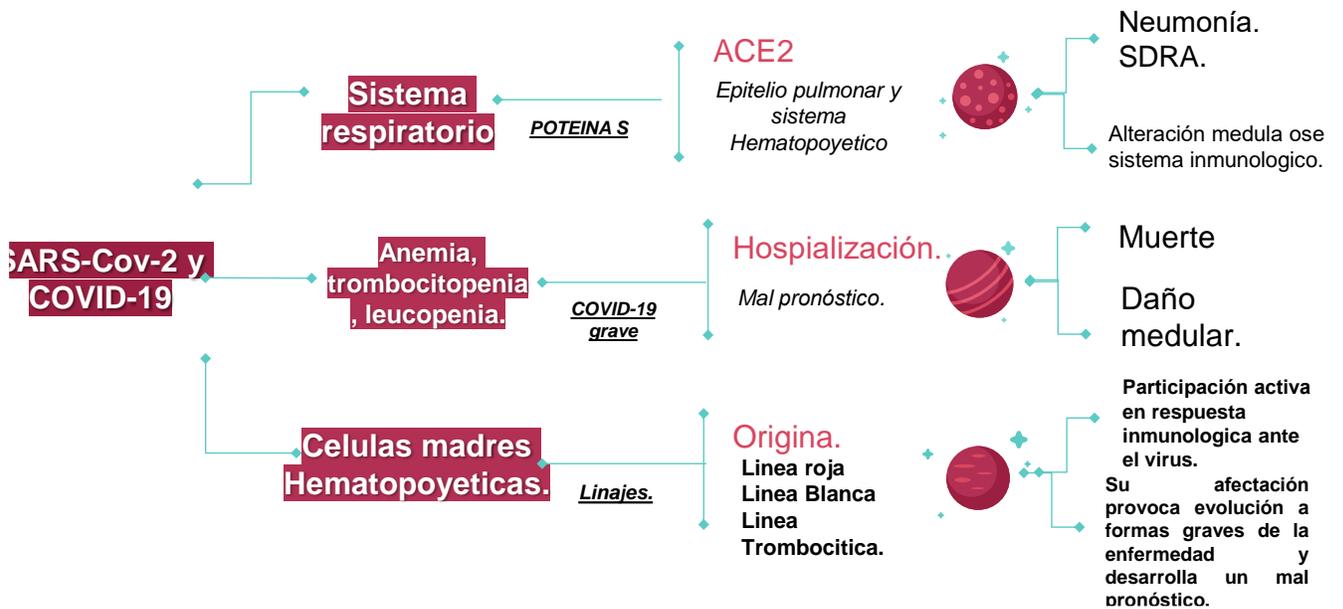
Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

XVI. Anexos.

Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

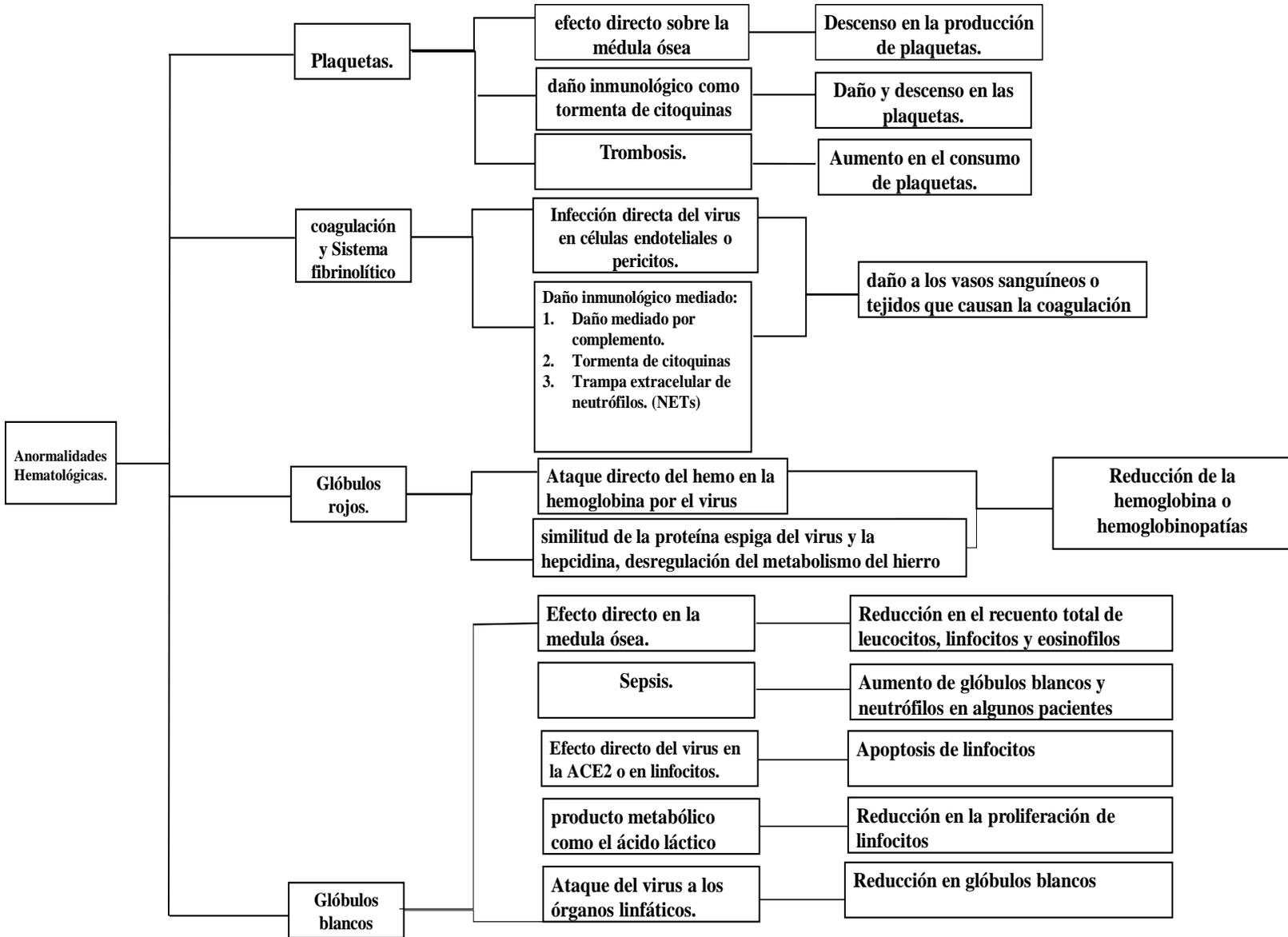
XVI.I. Modelo Explicativo.

Modelo Explicativo.



Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

XVI.III. Figura N° 1.



Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

XVI.IV. Estudios y Hallazgos.

Plaquetas.

Total:

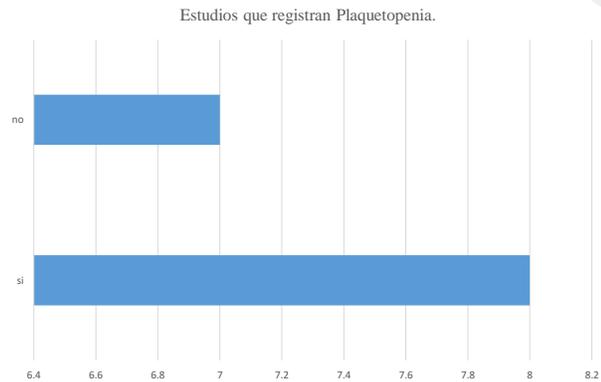
15 estudios incluidos en la revisión.

Evidencia:

8 estudios registran evidencias de plaquetopenia en los sujetos investigados.

Media.

El porcentaje de pacientes con plaquetopenia registrados por los 8 estudios es de un 12 %.



Hemoglobina.

Total:

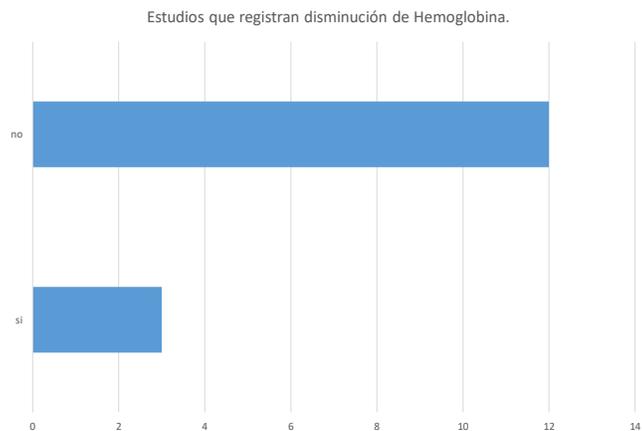
15 estudios incluidos en la revisión.

Evidencia:

3 estudios registran evidencias de disminución en los valores de hemoglobina

Media.

La el porcentaje de pacientes con disminución de hemoglobina registrados por los 3 estudios es de un 40 %.



Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Leucocitosis.

Total:

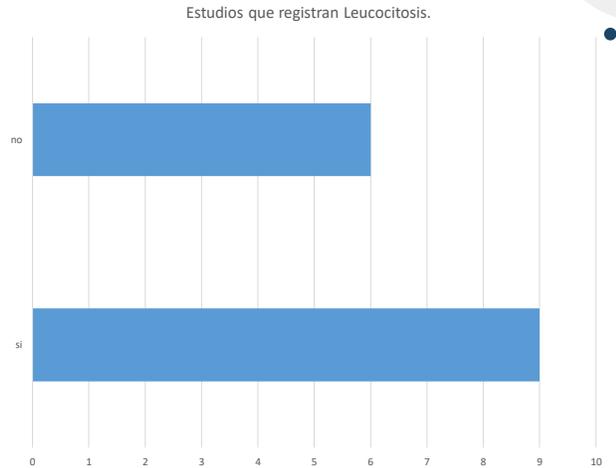
15 estudios incluidos en la revisión.

Evidencia:

9 estudios registran evidencias de Leucocitosis.

Media.

El porcentaje de pacientes con Leucocitosis registrados por los 9 estudios es de un 8 %.



Leucopenia.

Total:

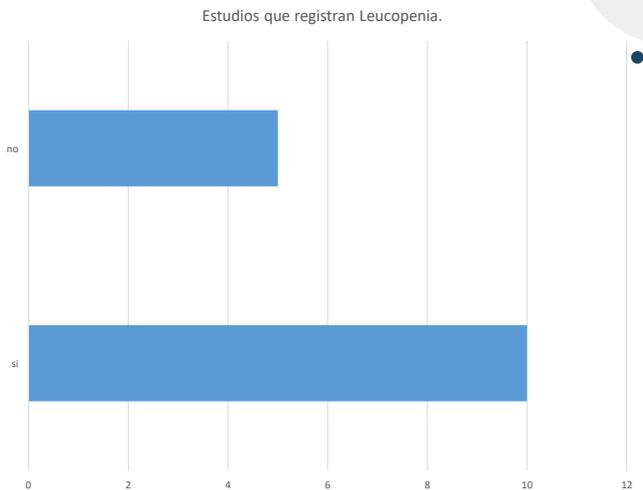
15 estudios incluidos en la revisión.

Evidencia:

10 estudios registran evidencias de Leucopenia.

Media.

El porcentaje de pacientes con Leucopenia registrados por los 10 estudios es de un 30 %.



Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Linfocitos.

Total:

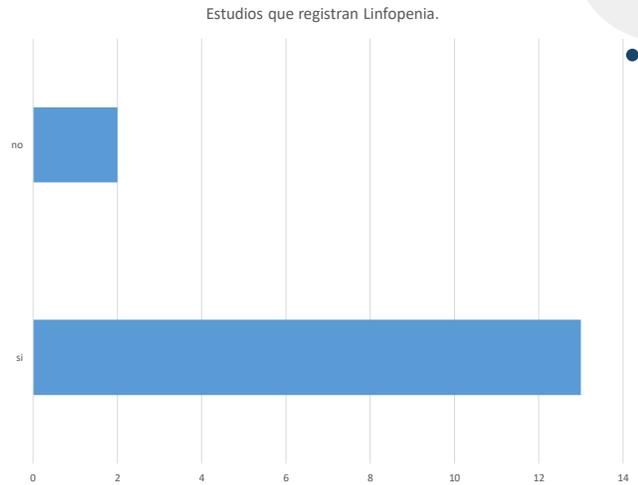
15 estudios incluidos en la revisión.

Evidencia:

13 estudios registran evidencias de linfopenia.

Media.

El porcentaje de pacientes con Linfopenia registrados por los 13 estudios es de un 57.9 %.



Neutrofilos.

Total:

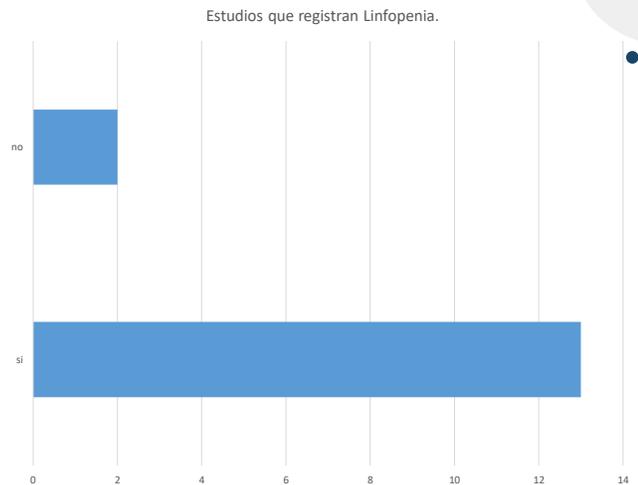
15 estudios incluidos en la revisión.

Evidencia:

4 estudios registran evidencias de Neutrofilia.

Media.

El porcentaje de pacientes con Neutrofilia registrados por los estudios es de un 20 %.



Alteraciones en las células sanguíneas en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática.

Total:

15 estudios incluidos en la revisión.

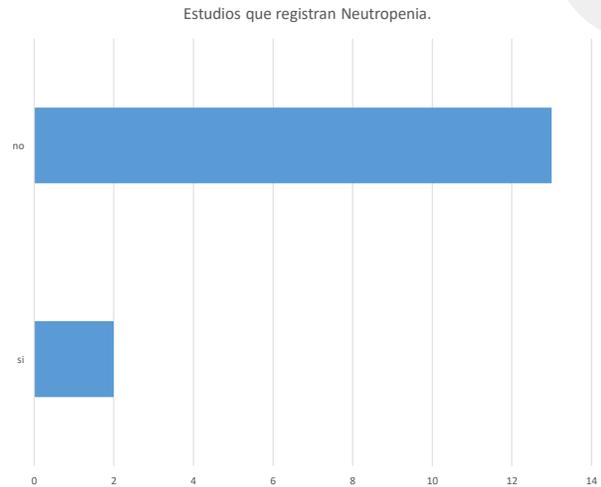
Evidencia:

2 estudios registran evidencias de eosinofilia.

Media.

El porcentaje de pacientes con Linfopenia registrados por los estudios es de un 37 %.

Neutropenia.



Total:

15 estudios incluidos en la revisión.

Evidencia:

1 estudios registran evidencias de eosinofilia.

Media.

El porcentaje de pacientes con Linfopenia registrados por los estudios es de un 10 %.

Monocitos.

