

## Anormalidades hematológicas en pacientes con el SARS-CoV-2 (COVID-19) y sus implicaciones pronósticas

*Humberto B. Castellanos-Sinco\*, Karen Pellón-Téllez, Katherine Rodríguez-Fuentes, Marino Mendoza-Oliva, Yubelka Baltodano-Martínez, Juan Muñoz-Vega, Mario Tapia-Bravo, Claudia Tellería-Arispe, Manuel de la Mora-Estrada, Christian Ramos-Peñaflor, Francisco Zazueta-Pozos, Gilberto Barranco-Lampón, Efreen Montaño-Figueroa y Carlos Martínez-Murillo*

Departamento de Hematología, Unidad 111D, Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

### Resumen

*La infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave condiciona un gran número de anormalidades pulmonares y sistémicas que basan su fisiopatogenia en la immunotrombosis. Específicamente para el área de la hematología desde los primeros estudios de caracterización clínica y paraclínica se identificaron anormalidades hematológicas y de la hemostasia que se han documentado de forma consistente en diferentes publicaciones y cuyo conocimiento es trascendente desde el punto de vista de pronóstico. Durante el curso de la enfermedad, la evaluación longitudinal de algunos parámetros hematológicos es primordial para la identificación temprana de pacientes potencialmente complicables. El conteo absoluto de leucocitos, la depleción linfoide y la trombocitopenia son los marcadores hematológicos principalmente alterados. La linfopenia severa es un hallazgo cardinal en la fase temprana de la infección y su persistencia durante la progresión de la enfermedad tiene mayor impacto pronóstico adverso. La determinación de los índices hemáticos neutrófilo:linfocito y linfocito:plaqueta también ha demostrado su utilidad como predictores de complicaciones respiratorias y mortalidad. Un estado de hipercoagulabilidad demostrado por niveles altos de dímero D y/o productos de degradación de fibrinógeno y diversas alteraciones hemostásicas en el perfil de coagulación se asocian a una mayor tasa de morbimortalidad. Otros biomarcadores inflamatorios, incluidos proteína C reactiva, procalcitonina y ferritina, podrían identificar tempranamente aquellos casos que requieren de soporte ventilatorio y/o hemodinámico avanzado. En esta revisión se abordan los antecedentes históricos de la patología y las principales alteraciones hematológicas y de la hemostasia y sus implicaciones pronósticas.*

**PALABRAS CLAVE:** Hematología. Coagulación. Linfopenia. Dímeros-D. Trombocitopenia.

***Hematological abnormalities in patients with the SARS-CoV-2 (COVID-19) and its prognostic implications***

### Abstract

*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection conditions a large number of pulmonary and systemic abnormalities that base its physiopathogenesis on immunothrombosis. Specifically, for the area of hematology, from the first clinical and paraclinical characterization studies, hematological and hemostasis abnormalities have been identified that have been consistently documented through different publications and whose knowledge is transcendent from the prognostic point of view. During the course of the disease, longitudinal evaluation of some hematological parameters is essential for the early identification of potentially complicated patients. Absolute leukocyte count, lymphoid depletion, and thrombocytopenia are the principally altered hematologic markers. Severe lymphopenia is a cardinal finding in the early phase of infection, and its persistence*

#### Correspondencia:

\*Humberto B. Castellanos-Sinco

E-mail: humbertosinco@hotmail.com

0016-3813/© 2021 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-09-2020

Gac Med Mex. 2021;157(Supl 3):S16-S22

Fecha de aceptación: 09-02-2021

Disponible en PubMed

DOI: 10.24875/GMM.M21000465

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

during disease progression has a greater adverse prognostic impact. The determination of the neutrophil/ lymphocyte and lymphocyte/ platelet hematocrit indices have also shown their usefulness as predictors of respiratory complications and mortality. A state of hypercoagulability demonstrated by high levels of D-dimer and/or fibrinogen degradation products and various hemostatic alterations in the coagulation profile are associated with a higher rate of morbidity and mortality. Other inflammatory biomarkers including C-Reactive Protein, procalcitonin and ferritin can early identify those cases that require advanced ventilatory and/or hemodynamic support. In this review, the historical antecedents of the pathology and the main hematological and hemostasis alterations and their prognostic implications are addressed.

**KEY WORDS:** Hematology. Coagulation. D-dimers. Thrombocytopenia.

## Introducción

En diciembre de 2019 aparecieron una serie de casos de neumonía atípica de etiología desconocida en la ciudad china de Wuhan, provincia de Hubei. Se documentó un primer ingreso hospitalario por neumonía atípica el día 16 de diciembre de 2019. Para el día 30 de diciembre se reportaron oficialmente los casos de neumonía atípica a la Comisión Nacional de Salud China. Los pacientes infectados presentaban un espectro clínico amplio, desde comportamiento asintomático hasta el desarrollo de neumonía, con síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda e incluso muerte. El día 7 de enero de 2020, el Centro Chino de Control y Prevención de Enfermedades identificó al agente etiológico como un nuevo coronavirus, aislado de la muestra de faringe de un paciente, que fue nombrado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como 2019-nCoV. Para el día 11 de enero se reportó la primera muerte por la enfermedad. Un día más tarde China compartió con el mundo el genoma del 2019-nCoV. El día 11 de febrero la OMS denomina al síndrome causado por el 2019-nCoV como COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) y el Comité Internacional de Taxonomía Viral nombra al 2019-nCoV como SARS-CoV-2 (*coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave*), dada la similitud en genética del 79% con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave y del 50% con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio<sup>1-5</sup>.

El primer caso fuera de China se documentó el día 13 de enero, en Tailandia. El 20 de enero en la provincia de Guandong, China, se corrobora la transmisión de humano a humano. El día 21 de enero surge el primer caso en América, en el Estado de Washington, EE.UU., en un individuo con antecedente de viaje a China. Tres días más tarde, el 24 de enero, se documentan los primeros tres casos en Europa (París y Burdeos, Francia). Sin embargo, existe

información publicada de que en Francia, mucho antes de que oficialmente se reportaran los primeros casos, en un análisis de muestras conservadas en congelación de un enfermo de 42 años, argelino, que radicaba años atrás en ese país, sin antecedentes de viaje reciente y que estuvo ingresado en la unidad de terapia intensiva (UTI) del 27 al 29 de diciembre de 2019 del hospital *Groupe Hospitalier Paris Seine Saint-Denis, AP-HP* (Bobigny, Francia), estas resultaron positivas a SARS-CoV-2, lo cual es un antecedente epidemiológico de relevancia<sup>6</sup>. Para el 30 de enero la OMS declara la enfermedad como una emergencia de Salud Pública de interés internacional. El día 14 de febrero la enfermedad llega a África, específicamente a Egipto. El 25 de febrero se identifica el primer caso en Oceanía (Australia).

En México se reportó el primer caso el día 28 de febrero en un individuo con antecedente de viaje a Europa (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias). El 13 de marzo la OMS declara a la enfermedad como pandemia. El día 18 de marzo nuestro país registra el primer deceso. A la fecha (15 de junio) se registran oficialmente en México 150,264 casos acumulados y 17,580 defunciones. Al momento (julio de 2020), América se mantiene con el mayor número de casos activos y como centro mundial de la pandemia<sup>7-9</sup>.

## Anormalidades hematológicas

Se han descrito varios factores que pueden contribuir a linfopenia asociada con COVID-19<sup>10</sup>, los linfocitos al expresar el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en su superficie, el SARS-CoV-2 puede infectar directamente los linfocitos y producir lisis celular o indirectamente bajo estímulos de niveles altos de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) 6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inducible por interferón-γ, proteína quimioatractante de monocitos 1, *macrophage inflammatory protein-1 α* y tumor factor de necrosis

alfa ( $TNF-\alpha$ ) se promueve la apoptosis de linfocitos B, T y subpoblaciones.

En uno de los primeros estudios epidemiológicos (1,099 pacientes) se documentó linfopenia al ingreso en el 83.2% de los enfermos, trombocitopenia en el 36.2% y leucopenia en el 33.7% de los casos<sup>4</sup>. En este mismo estudio aquellos pacientes que desarrollaron enfermedad severa (definida con base en los criterios de las guías de la Sociedad Americana de Tórax para neumonía comunitaria) presentaron recuentos de linfocitos más bajos que los que no lo desarrollaron (promedio de 800 vs. 1,000 por  $mm^3$ ) y, de hecho, los que presentaron un punto final primario (ingreso a UTI, asistencia mecánica ventilatoria invasiva o muerte) tuvieron 300 linfocitos menos que aquellos individuos que no lo presentaron (promedio de 700 vs. 1,000 por  $mm^3$ )<sup>4</sup>. En relación con las plaquetas, los pacientes que tuvieron enfermedad severa o el punto final primario previamente comentado desarrollaron cuentas menores que aquellos que no presentaron tales alteraciones (promedio de 172,000 vs. 137,500 para enfermedad no severa vs. severa; promedio de 169,000 vs. 156,500 para enfermos sin punto final primario vs. enfermos con punto final primario)<sup>4</sup>.

En otro estudio de 138 pacientes el promedio de leucocitos totales en pacientes no ingresados a UTI fue de 4,300 por  $mm^3$  vs. 6,600 en pacientes ingresados a UTI ( $p = 0.003$ ); en cuanto a los neutrófilos, el promedio en los pacientes no UTI fue de 2,700 vs. 4,600 en pacientes UTI ( $p < 0.001$ ); con relación a la cuenta de linfocitos el promedio en pacientes no UTI fue de 900 vs. 800 en pacientes UTI ( $p = 0.03$ ). Si bien en este estudio el promedio de plaquetas de pacientes no UTI fue mayor (165,000) vs. UTI (142,000), la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.78$ ). En relación con el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) no se encontraron anomalías predictivas. El dímero D (DD) de pacientes no UTI fue sensiblemente menor (166) vs. el de pacientes UTI (414), con  $p < 0.001$ . En esta misma publicación se hizo una valoración dinámica de algunos parámetros, indicando que durante su hospitalización los que no sobrevivieron desarrollaron linfopenias más profundas, leucocitosis y neutrofilia de mayor magnitud y niveles de DD más elevados<sup>3</sup>.

En otra publicación (de 52 pacientes críticos) también se documentó linfopenia en el 80% de los enfermos críticos, teniendo como promedio 620 en no sobrevivientes vs. 740 en sobrevivientes. En esta

**Tabla 1. Anormalidades hematológicas. Gravedad definida con base en las Guías de la Comisión Nacional de Salud de China**

Anormalidades hematológicas Gravedad definida con base en las Guías de la Comisión Nacional de Salud de China			
Variable	Casos graves	Casos moderados	Valor p
Hemoglobina	13.6	13.9	0.78
Leucocitos	8.3	4.5	0.003
Neutrófilos	6.9	2.7	0.002
Linfocitos	0.7	1.1	0.049
Plaquetas	157,000	175,600	0.88
TP	14.3	13.4	0.15
TTPa	33.7	44	0.002
DD	2.6	0.3	0.029
LT	294	640.5	0.011
LB	184	115.5	0.35
L TCD4+	177.5	381.5	0.018
L TCD8+	89	254	0.035
L TNK	60.5	180.5	0.27

TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; DD: dímero D; LT: linfocitos T; LB: linfocitos B; L TCD4+: linfocitos T CD4; L TCD8+: linfocitos T CD8; L TNK: linfocitos T *natural killer*.

misma publicación el tiempo de protrombina en segundos fue de 12.9 en no sobrevivientes vs. 10.9 en sobrevivientes<sup>11</sup>.

Otro artículo que incluyó 99 pacientes documentó leucocitosis en el 24% de los casos, neutrofilia en el 38%, linfopenia en el 35%, trombocitopenia en el 12% y anemia en el 50% de los enfermos. En cuanto a las pruebas de hemostasia, el alargamiento del TP se presentó en el 30% y el del TTPa en el 16% de los individuos. El DD aumentó en el 36% de los casos<sup>12</sup>.

Hay evidencia publicada en otro trabajo (21 pacientes) sobre las anomalías de las subpoblaciones de linfocitos T: con disminución de los TCD4+, TCD8+ y NK (*natural killer*), de la misma forma que los linfocitos T totales. Los linfocitos B no presentaron disminuciones en proporción o número, de hecho, proporcionalmente aumentaron en el 75% de los casos (Tabla 1)<sup>13</sup>.

Se correlacionó en un estudio con 60 pacientes una evolución clínica favorable en 37 (68%) pacientes que presentaban un conteo aumentado de linfocitos TCD8+ y linfocitos B posterior a tratamiento, en contraste con el resto, que presentaron una reducción de

linfocitos B, linfocitos TCD8+ y un aumento en la relación CD4+/CD8+ posterior al tratamiento, considerándose estos últimos predictores de mal pronóstico<sup>14</sup>.

Por medio de metaanálisis de diferencias de medias ponderada, ya se encuentra documentado que la trombocitopenia es un factor de incremento de riesgo de enfermedad grave y de mortalidad; por lo que debe servir como un indicador clínico de agravamiento de la enfermedad durante la hospitalización. Dicha evidencia se obtuvo con base en un metaanálisis que incluyó nueve estudios clínicos con 1,779 pacientes. En este documento se encontró que la trombocitopenia se asoció a un riesgo cinco veces mayor de presentar formas graves de la enfermedad (*odds ratio [OR]*: 5.1; IC 95%: 1.8-14.6)<sup>15</sup>.

Otro metaanálisis que incluyó 12 series de casos con un total de 2,282 casos, demostró que existe un recuento de linfocitos significativamente menor en pacientes con COVID-19 graves (admisión a UTI, uso de ventilación mecánica o muerte) con una diferencia de medias de  $0.31 \times 10^9/l$  en comparación con el grupo no grave (IC 95%: -0.42 a  $-0.19 \times 10^9/l$ ), con una OR de 2.17 (IC 95%: 1.0-4.6). La presencia de linfopenia se asocia con un riesgo tres veces mayor de cursar con infección grave por SARS-CoV-2<sup>16</sup>.

También otro parámetro que correlaciona con el pronóstico es el índice plaqueta:linfocito durante el pico máximo de elevación de plaquetas durante el internamiento. La publicación que soporta tal índice derivó del análisis de 30 enfermos con un valor de  $p = 0.001$  (626 para los enfermos más graves vs. 262 para enfermos no graves)<sup>17</sup>.

En una publicación de características clínicas y de parámetros hematológicos de pacientes que han muerto por COVID-19 (estudio con 113 pacientes que fallecieron) se documentó que el 50% de los que murieron presentaban leucocitosis vs. el 4% de los que se recuperaron; además, aquellos que murieron presentaron linfopenia persistente y de mayor magnitud que los recuperados (el 39% de los decesos presentaron < 500 linfocitos por  $mm^3$  vs. el 5% de los recuperados). El TP se encontró significativamente alargado en los decesos vs. los individuos recuperados, a diferencia del TTPa, en el que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. El DD, al igual que en otros estudios, se encontró en niveles mayores en los individuos que murieron que en los recuperados (4.6 vs. 0.6  $\mu g/ml$ ). De este mismo parámetro el 35% de los decesos tuvieron niveles > 21  $\mu g/ml$ , en comparación con un 2% de los sobrevivientes. No se

**Tabla 2. Anormalidades hemostásicas**

Anormalidades hemostásicas			
Variable	No sobrevivientes	Sobrevivientes	Valor p
TP (s)	15.5	13.7	< 0.001
TTPa (s)	44.8	41.2	0.096
Fibrinógeno (g/l)	5.16	4.51	0.149
Dímero D (ng/ml)	2.12	0.61	< 0.001
PDF (ng/ml)	7.6	4	< 0.001
Antitrombina (%)	84	91	0.096

PDF: productos de degradación del fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

**Tabla 3. Anormalidades hemostásicas**

Anormalidades hemostásicas			
Variable	Enfermos	Controles	Valor p
Fibrinógeno (g/l)	5.02	2.9	< 0.001
Dímero D (mg/l)	10.36	0.26	< 0.001
PDF (ng/ml)	33.83	1.55	< 0.001
Antitrombina (%)	85.46	98.82	< 0.001

PDF: productos de degradación del fibrinógeno.

encontraron diferencias significativas en los niveles de inmunoglobulina A, G, o M. El receptor de IL-2, los niveles de IL 1 $\alpha$ , 6, 8, 10 y el TNF- $\alpha$  fueron mayores en los no sobrevivientes<sup>18</sup>.

## Anormalidades hemostásicas

La hemostasia es uno de los elementos que con mayor prominencia se afectan en la infección por SARS-CoV-2. En una publicación que incluyó 183 pacientes se documentaron en individuos no sobrevivientes a la infección, con diferencias estadísticamente significativas: alargamiento de TP, aumento de DD y aumento productos de degradación del fibrinógeno (PDF) (Tabla 2)<sup>19</sup>.

En otro estudio efectuado en 94 pacientes con respecto a la hemostasia se encontraron las siguientes anormalidades entre un grupo control y pacientes con coronavirus: disminución de los valores de antitrombina y aumento de los niveles de DD, de los PDF y del fibrinógeno (en pacientes infectados). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 3)<sup>20</sup>.

Dadas las anormalidades de la hemostasia y los múltiples esfuerzos terapéuticos que se han venido generando, una de las primeras publicaciones que tuvo como objetivo valorar el efecto de las heparinas (fraccionada y no fraccionada) sobre la supervivencia de estos enfermos pudo identificar a un subgrupo de enfermos con SARS-CoV-2 con elevación muy importante del DD ( $>3$  µg/ml o  $> 6$  veces sobre el límite superior normal) que se beneficiaban de tal intervención (mortalidad 32% en usuarios vs. 52.4% en no usuarios;  $p = 0.017$ )<sup>21</sup>.

Independientemente de los parámetros hemostásicos comentados previamente, el DD ha sido objeto de interés más profundo. Al momento ya existe evidencia por metaanálisis de diferencias de medias ponderadas que documenta un incremento notorio de la cantidad de DD en pacientes con enfermedad grave vs. enfermos no graves por coronavirus (diferencia de medias ponderada: 2.97 mg/l; IC 95%: 2.47-3.46 mg/l)<sup>22</sup>.

### Otros biomarcadores clave para el pronóstico: procalcitonina, ferritina y proteína C reactiva

En la publicación de Guan, et al.<sup>4</sup>, de las primeras descriptivas en China sobre la infección por SARS-CoV-2, la gravedad de la enfermedad se asoció con una proteína C reactiva (PCR) elevada ( $> 10$  mg/l), el 81.5% (110/135) vs. el 56.4% (371/658) de casos no graves ( $p < 0.001$ ). Otro marcador bioquímico reportado como parámetro de gravedad es la elevación de procalcitonina ( $\geq 0.5$  ng/ml) en el 13.7% (16/117) de los casos graves vs. el 3.7% (19/516) de los no graves ( $p < 0.001$ ) en la mayoría de los casos asociada a coinfección bacteriana.

En el estudio Wu, et al.<sup>23</sup> se demuestra que la PCR de alta sensibilidad ( $> 5$  mg/l) se asoció con el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (OR: 4.81; IC 95%: 1.52-15.27;  $p = 0.008$ ). En el mismo estudio reportan niveles elevados de ferritina sérica ( $> 300$  ng/ml) igualmente asociados a SDRA (*hazard ratio [HR]*: 3.53; IC 95%: 1.52-8.16;  $p = 0.003$ ).

En el estudio de Deng, et al.<sup>24</sup>, al ingreso hospitalario los pacientes que tuvieron un desenlace fatal presentaron un nivel de PCR significativamente más alto (109.25 [35.00-170.28] vs. 3.22 [1.04-21.80] mg) y no mostraron una mejoría significativa después del tratamiento. Los niveles de PCR se mantuvieron altos después del tratamiento en los no sobrevivientes.

En el estudio de Zhou, et al.<sup>25</sup>, niveles más altos de ferritina sérica se asociaron con mayores probabilidades de muerte en el análisis univariante (OR: 9.10; IC 95%: 2.04-40.58;  $p = 0.004$ ). Niveles de procalcitonina sérica más altos  $\geq 0.5$  ng/ml como variable continua se asociaron con mayores probabilidades de muerte en el análisis univariante (OR: 13.75; IC 95%: 1.81-104.40;  $p = 0.011$ ).

Serie de casos de 21 pacientes críticos con SDRA<sup>26</sup> donde se reporta la media de procalcitonina basal de 1.8 (IC 95%: 0.12-9.56 ng/ml), de los cuales un 67% tuvieron un desenlace fatal.

El estudio de Huang<sup>27</sup> incluyó 41 pacientes, de los cuales 3/12 (25%) pacientes que necesitaban ingreso a UTI presentaron niveles elevados de procalcitonina, frente a 0/27 en pacientes estables.

En estudio de Wang, et al.<sup>28</sup> el 75% (27/36) de los pacientes de la UTI presentaban procalcitonina alta frente al 21.6% (22/102) de los pacientes que no ameritaron ingreso a UTI ( $p < 0.001$ ).

En el metaanálisis realizado por Lippi, et al.<sup>29</sup>, en el cual se incluyeron cuatro estudios publicados, se concluye que el aumento de procalcitonina sérica se asocia con un riesgo casi 5 veces mayor de infección grave (OR: 4.76; IC 95%: 2.74-8.29). La síntesis de procalcitonina es inhibida por el interferón gamma, cuya concentración aumenta durante las infecciones virales, por lo que su valor permanece generalmente dentro del rango de referencia en varios pacientes con infección por SARS-CoV-2 no complicada, pero su aumento sustancial reflejaría una coinfección bacteriana en aquellos que desarrollan una forma grave de enfermedad.

### Alteraciones morfológicas en infección por SARS-CoV-2

En un estudio italiano<sup>30</sup> se describen diferentes imágenes hematológicas observadas en las diferentes fases de infección por SARS-CoV-2 en sangre periférica. En la fase temprana, determinada como el ingreso hospitalario o a los pocos días de este, se describe una pronunciada reacción granulocitaria tóxica con desgranulopoyesis, particularmente neutrófilos hipergranulares no segmentados con múltiples vacuolas, algunos con núcleos pseudo *Pelger like* bilobulados y no segmentados, formas inmaduras de la serie granulocitaria, principalmente mieloblastos y mielocitos. En una fase tardía, posterior a recibir varios días de tratamiento, se describe un cambio morfológico hacia una activación linfocitaria con aumento numérico significativo y una expresión

**Tabla 4.** Conclusiones anormalidades hematológicas y sus implicaciones pronósticas

Conclusiones anormalidades hematológicas y sus implicaciones pronósticas	
Alteraciones encontradas	
Anemia	50%
Leucocitosis	24%
Leucopenia	34%
Neutrofilia	38%
Linfopenia	35-83%
Trombocitopenia	12-36%
Disminución de linfocitos T totales	
Disminución de linfocitos TCD4+ y TCD8+ / Disminución de linfocitos NK	
Aumento de linfocitos B	
Correlaciona con gravedad	
Linfopenia	
Plaquetopenia. Metaanálisis	OR: 5.1 IC 95%: 1.8-14.6 $p = 0.001$
Índice de plaqueta: linfocito en pico máximo de elevación plaquetaria	
Asociados a ingresos a UTI	
Leucocitosis	$p = 0.003$
Neutrofilia	$p \leq 0.001$
Aumento de dímero D	$p \leq 0.001$
Asociados a muerte	
Linfopenia	
TP alargado	
Leucocitosis	
Dímero D	

UTI: unidad de terapia intensiva; NK: *natural killer*; TP: tiempo de protrombina; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

morfológica heterogénea, algunos linfocitos reactivos poliploides grandes con citoplasma hiperbasofílico.

Un reporte de caso describe la presencia de hemofagocitosis e hiperplasia eritroide en la medula ósea de paciente con infección por SARS-CoV-2 grave<sup>31</sup>. La hemofagocitosis es un hallazgo patológico por el cual los macrófagos engullen a las células sanguíneas del huésped, se caracteriza por la presencia de eritrocitos, plaquetas o leucocitos en el citoplasma de los macrófagos.

Otro reporte de caso<sup>32</sup> mostró en el frotis de sangre periférica linfocitos atípicos reactivos. Destacaron entre ellos linfocitos linfoplasmocitoides con un núcleo excéntrico, citoplasma profundamente basófilo y un halo claro perinuclear. También se observaron linfocitos con inclusiones citoplasmáticas prominentes (células Mott).

## Experiencia de un centro

En el Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga se tienen datos preliminares de 216 pacientes con

**Tabla 5.** Conclusiones anormalidades hemostásicas y sus implicaciones pronósticas

Conclusiones anormalidades hemostásicas y sus implicaciones pronósticas	
Alteraciones encontradas	
Alargamiento de TP	30%
Alargamiento de TTPa	16%
Aumento de fibrinógeno	
Aumento de DD	36%
Aumento de PDF	
Disminución de antitrombina	
Correlaciona con severidad	DMP: 2.97
Aumento de DD	IC 95%: 2.47-3.46
Asociados a muerte	
Alargamiento de TP	$p \leq 0.001$
Aumento de DD	$p \leq 0.001$
Aumento de PDF	$p \leq 0.001$

TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; DD: dímero D; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DMP: diferencia media ponderada.

afección por SARS-CoV-2, de los cuales un 22% presentaron linfopenia severa ( $< 500 \text{ mm}^3$ ) al ingreso hospitalario, un 56% con concentraciones de DD superiores a 1,000 ng/ml, prolongación de tiempos de coagulación TTPa 16% y TP 45%. En el 20% de los casos se reportó una trombocitopenia leve en fases tempranas de la enfermedad, en el 65% con niveles de ferritina mayores a 500 ng/ml y en el 12.5% con niveles de procalcitonina arriba de 5 mg/l. Una mortalidad reportada del 38% del total de hospitalizados.

## Conclusiones

En las siguientes dos tablas se presentan las conclusiones de las anormalidades hematológicas y hemostásicas encontradas en pacientes con infección por SARS-CoV-2, así como sus principales implicaciones pronósticas.

Lo anterior indica que la infección por este virus provoca anormalidades de gran trascendencia en nuestra especialidad (hematología), independientemente de la fisiopatogenia de las alteraciones pulmonares y sistémicas, en donde se implica principalmente a la inmunotrombosis (Tablas 4 y 5).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-2.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
5. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020;9:941.
6. Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y, Alloui C, Carbonnelle E, Zahar JR, et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):106006.
7. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395:470-3.
8. Lin Q, Zhao S, Gao D, Lou Y, Yang S, Musa SS, et al. A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *Int J Infect Dis.* 2020;93:211-6.
9. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica. Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria. Informe técnico. COVID-19/México. [www.gob.mx/salud/documentos](http://www.gob.mx/salud/documentos)
10. Terpos E, Nitasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:834-47.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. 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.* 2020;8(5):475-81.
12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
13. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9.
14. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762-9.
15. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-8.
16. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:131-5.
17. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533-41.
18. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.
19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-7.
20. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-20.
21. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV-2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Apr 3:1-4. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8. Online ahead of print.
22. Lippi G, Favoloro RJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-8.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
24. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(11):1261-7.
25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
26. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612-4.
27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
29. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-8.
30. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:870-2.
31. Dewaele K, Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;135(25):2323.
32. Foldes D, Hinton R, Arami S, Bain BJ. Plasmacytoid lymphocytes in SARS-CoV-2 infection (Covid 19). *Am J Hematol.* 2020;95:861-2.