

CAPÍTULO 1

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR SARS COV-2

HEMATOLOGICAL ALTERATIONS DUE TO SARS-COV-2

Autores:

Santiago Adrián Blacio Reyes

Universidad Católica de Cuenca
blacio@hotmail.es
<https://orcid.org/0009-0001-3921-3172>
Cuenca, Ecuador.

Diego Rodrigo Calle Pallchisaca

Centro de Salud Guarainag, MSP
rodrigo_20@yahoo.es
<https://orcid.org/0009-0007-2939-2756>
Cuenca, Ecuador.

María Alicia Vásquez Calle

Universidad Católica de Cuenca
mavazquezc@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5607-0065>
Azogues, Ecuador.

Juan Sebastián Urgilés Beltrán

Universidad Católica de Cuenca
juan.urgiles@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-1094-3398>
Cuenca, Ecuador.

MRobert Iván Álvarez Ochoa

Universidad Católica de Cuenca
rialvarezo@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2431-179X>
Cuenca, Ecuador

Correspondencia:

santiagoblacio@gmail.com
mavazquezc@ucacue.edu.ec

DOI:

<https://doi.org/10.58995/lb.redlic.20.177>



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 o mejor conocida como COVID-19, fue descubierta por primera ocasión en Wuhan, China. El agente causal de esta enfermedad se identificó como un nuevo tipo de beta coronavirus, llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2) (1). Hasta septiembre del 2022 se reportaron más de 600 millones de casos y cerca de 6.5 millones de muertes (2). Según la Organización Mundial de Salud (OMS) (3) hasta el 31 de enero del 2023 los casos de COVID-19 confirmado en Ecuador son de más de 1 millón de casos y supera las 35 mil muertes.

El SARS COV-2 ingresa a la célula huésped por medio de la interacción de la proteína S (espiga) del virus y el receptor enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (4). Esta infección se puede presentar asintomática, como enfermedad grave o llegar hasta la muerte siendo sus principales causas afección pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), o por la afectación multiorgánica (5), debido a las respuestas tanto a nivel inmunoinflamatorio como trombótico (6).

SARS COV-2 puede infectar de manera directa a la célula endotelial de los vasos sanguíneos, lo que produce disfunción del endotelio, vasoconstricción y activación plaquetaria desencadenada por la inflamación aguda, aumentando los cuadros de isquemia en órganos que se relacionan a alteración de la coagulación en el transcurso del COVID-19 (6-7).

Las manifestaciones clínicas frecuentes son fiebre, tos seca y cansancio (8), otros menos frecuentes son producción de esputo, cefalea, hemoptisis, disnea, diarrea, (9) fatiga, dolor muscular, anosmia y/o ageusia (10) Generalmente los pacientes se recuperan luego de 2 a 3 semanas, pero en un 10 % continuara con síntomas luego de ese tiempo, según el Centro de control y prevención de enfermedades (CDC), las secuelas posteriores a 4 semanas se le denomina COVID largo (11,12).

La inflamación crónica de manera persistente en COVID largo llevará a la estimulación de plaquetas y células inflamatorias, a promover la regulación

positiva de factores procoagulantes y destruir la función protectora del endotelio vascular, ocasionando afectación de la coagulación (13), por lo que estos pacientes presentan riesgo elevado de tromboembolismo venoso (TEV) (14).

Para el diagnóstico de COVID-19 es necesario obtener muestras nasofaríngeas para el PCR en tiempo real (RT-PCR) y muestras de sangre para la identificación de anticuerpos. En conjunto con esto, otras pruebas pueden llegar a ser adecuadas para diferenciar con otro tipo de patologías como biometría hemática, prueba de coagulación, alteraciones inflamatorias incluyendo proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (15), dímero D; además estando en relación con la gravedad del paciente y mortalidad (16). En cuanto a la identificación de pacientes con COVID largo las variaciones de dímero D y linfocitos, podrían ser usados como marcadores diagnósticos (17).

Las afecciones hematológicas nos podrían ayudar como un biomarcador debido a que nos indica el estado del paciente en determinado momento, siendo un parámetro importante para evaluar la evolución del paciente con COVID-19 (18) Las alteraciones hematológicas más frecuentes observadas son la linfopenia, neutrofilia, eosinopenia, trombocitopenia o trombocitosis (19) y leucocitosis (20). Y en relación con los parámetros de coagulación tiempo de protrombina (TP), tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongados y dímero D elevado (21).

El conjunto de las afecciones producidas por COVID-19 como es la hipoxemia, lesión del endotelio, ocasionado por el sistema inmune, la inflamación sistemática, sobreactivación del complemento sería la causante de la fisiopatología de la hipercoagulabilidad en estos pacientes (7,22,23). Las complicaciones asociadas con las alteraciones de la coagulación son: microangiopatía pulmonar o renal, tromboembolismo arterial y tromboembolismo venoso (3 a 6 veces más riesgo en pacientes COVID-19) presentándose como accidente cerebrovascular isquémico agudo, trombosis

venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), tromboembolia pulmonar (TEP), trombosis arterial/venosas del catéter y coagulación intravascular diseminada (CID) (24–26).

En base a lo anteriormente expuesto, el presente estudio establece la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las alteraciones hematológicas más frecuentes en pacientes infectados con el SARS-CoV-2? Entendiendo que estas afecciones pueden presentarse tanto como patología en si o poder ser evidenciadas en los estudios complementarios de laboratorio.

2. DESARROLLO

Se realizó una búsqueda sistemática usando las bases de datos de: Scopus y Web of Science, y otros como Google académico, Pubmed y Europe PMC, en el que se usaron las palabras clave como: “COVID-19”, “SARS-COV-2”, “trastornos coagulación sanguínea”, biometría complicaciones por SARS-COV2. La búsqueda sistemática fue realizada desde agosto del 2021 hasta enero del 2023.

Para la extracción de datos de los estudios de COVID-19 se incluyó: autores, año de publicación, sexo, edad, resultados de la biometría hemática y parámetros de coagulación. Se consideró como enfermedad grave a los pacientes con síndrome respiratorio agudo (SDRA), ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y muerte.

Figura 1

Flujograma para la identificación y proceso de selección de artículos. Moher et al. (27)

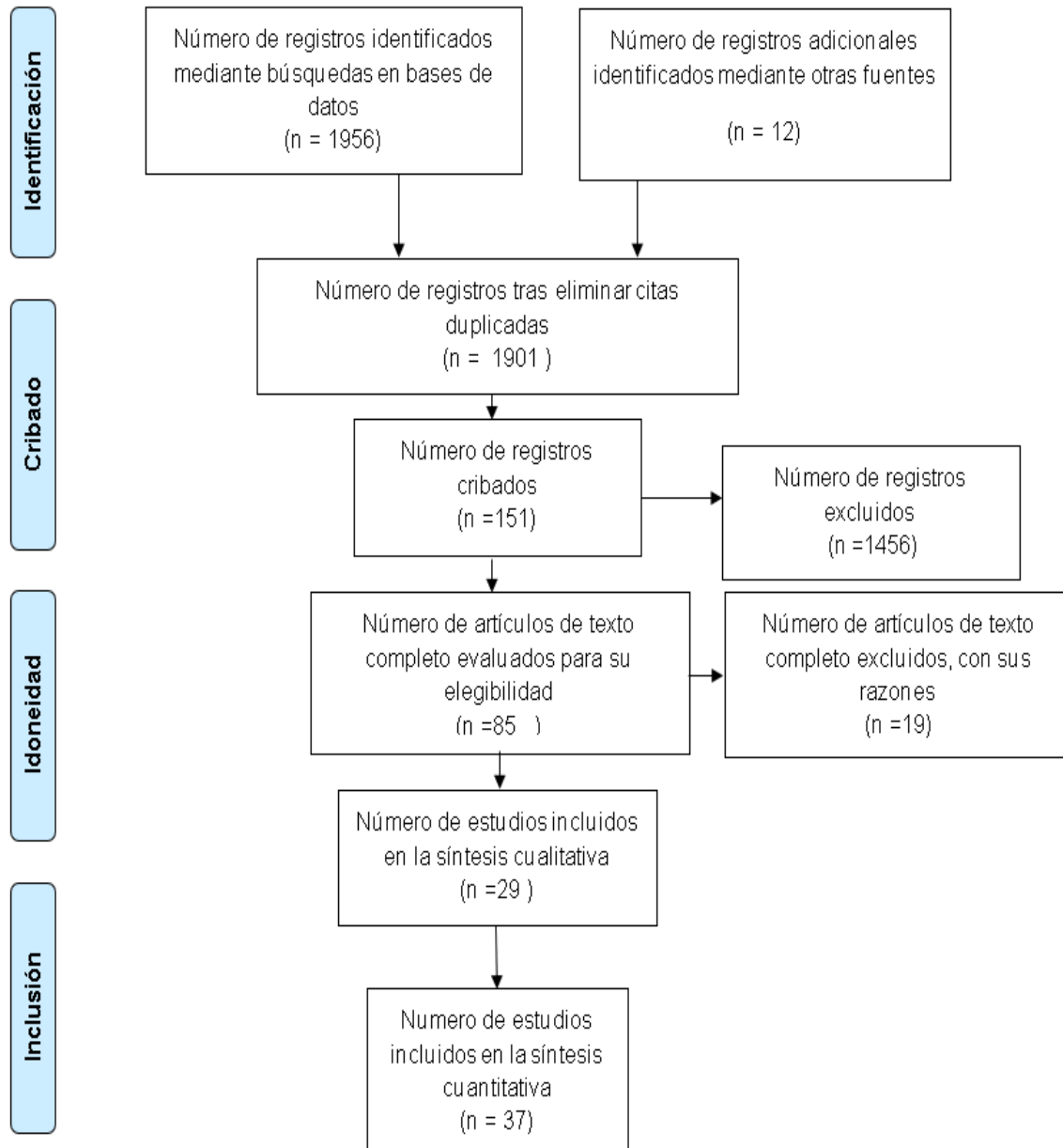


Tabla 1**Alteraciones hematológicas encontradas en laboratorio**

Autor principal (País)	Tamaño de la muestra	Edad	Sexo	Resultados			
				Plaquetas	Parámetros de coagulación	Glóbulos Rojos	Glóbulos blancos
Guan et al. (China) ⁽²⁸⁾	1099 <hr/> Graves 173	47.0*	41.9 % femenino	Trombocitopenia 36.2 % Mas porcentaje en graves	Dímero D > 46.4 % más porcentaje elevado en pacientes graves	Hemoglobina 13.4 g/dL*	Leucopenia 33.7 %, Linfopenia 83.2 %. Ambos valores se observaron sobre todo en pacientes graves
Zhang et al. (China) ⁽²⁹⁾	221 <hr/> Graves 55	55.0*	51.1 % femenino	175 x10 ⁹ /L*	Dímero D y TP n elevados en pacientes graves (P < 0.001)	NR	Leucopenia 33,0%, Linfopenia 73.8 %, Neutrofilia. Los 3 parámetros más marcados en pacientes graves (P < 0.001)
Wan et al. (China) ⁽³⁰⁾	135	47.0*	53.3% masculino	Trombocitopenia 17 %. Mas porcentaje en	El TP, TTPa, dímero D se encontraban	Hemoglobina 133 g/dL*	Leucopenia 20.7 %, Leucocitosis

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR SARS COV-2

	Graves 40			casos graves (P 0.0306)	elevados en pacientes graves (P ≤0.0003)		6.6%, Linfopenia 50.3 %. Conteo de linfocitos más bajo en pacientes graves (P <0.0001)
Wang et al. (China) ⁽³¹⁾	138	56.0*	54.3 % masculino	163 x10 ⁹ /L *	TP > 58 %	NR	Linfopenia 70.3 % (P 0.03)
	UCI 36				Dímero D (P <0.001) y TP se encontraban más elevados en pacientes de UCI		Mayores niveles de leucocitos, neutrófilos y menor cantidad de linfocitos en pacientes UCI, linfopenia más grave y neutrofilia en pacientes que no sobrevivieron. (P ≤0.003)
	201	51.0*		180.00 x10 ⁹ /L *		NR	

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR SARS COV-2

Wu et al. (China) ⁽³²⁾	SDRA 84	63.7 % masculino		TP > 2.1 %, Dímero D elevado en SDRA (P<0.001), Dímero D se relacionó con más riesgo de tener SDRA		Leucocitosis 23.4 % (P<0.001), Linfopenia 64 % (P<0.001), Neutrofilia 34.5 % (P<0.001) La neutrofilia y linfocitopenia estaba en relación con más riesgo de presentar SDRA
Zhou et al. (China) ⁽³³⁾	191	56.0* 62 % masculino	Trombocitopenia 7 %. Mas en pacientes que no sobrevivieron (P<0.0001)	TP > 6 %, Hemoglobina 128 Dímero D> 68 g/dL* (P 0.30), %, Dímero D Anemia 15 % (P elevado se 0,0094) relacionó con muerte (P <0.0001)		Leucocitosis 21 % (P<0.0001), Leucopenia 17 % (P 0.5), Linfopenia 40 % (P<0.0001). La linfopenia y leucocitosis estaban relacionas con fallecimiento (P<0.0001)
	No sobrevivieron 54					
	198	50.1*				NR

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR SARS COV-2

Cao et al. (China) ⁽³⁴⁾	UCI 19	51.0 % masculino	Trombocitopenia 17.6 % (P 0,04)	TP > 9.2 % (P 0,03), TTPa > 17.9 % (P 0,01), Dímero D > 32.8 % (P < 0.001). La elevación de todos estos parámetros estaba sobre todo en los pacientes UCI	Leucopenia 15.5 % (P 0.5), Neutrofilia 6.2 % (P 0.02), Linfopenia 8.9 % (P < 0.001). Linfopenia y neutrofilia el mayor porcentaje era de los pacientes ingresados en UCI
Li et al. (China) ⁽³⁵⁾	1449 No sobrevivieron 122	57.0* 51 % masculino	Trombocitopenia en pacientes que fallecieron (P 0,022)	Dímero D elevado se relacionó con más riesgo de muerte (P 0.003)	Hemoglobina 129 g/dL*(P 0.068) Leucocitosis, neutrofilia, linfopenia se presentaron sobre todo en pacientes que fallecieron (P < 0.001)
Tiwari et al. (India) ⁽³⁶⁾	261 No sobrevivieron 38	54.0* 67.8 % masculino	179 x1000 mm ³ * (P 0.4)	TP, TTPa y dímero D (P <0,01) elevado en pacientes que fallecieron	Hemoglobina 12 g/dL* (P 0.03) Leucocitosis y neutrofilia en los pacientes que fallecieron. NLR >5.5 veces lo normal en pacientes que fallecieron (P <0.01)
	101	48.9*		NR	

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR SARS COV-2

Waris et al. (Pakistán) ⁽³⁷⁾	Grave 25		68.3 % masculino	Trombocitopenia en pacientes graves		Hemoglobina 12.9 g/dL*	Leucocitosis (P ≤ 0.039) y linfopenia en pacientes graves. NLR > 2 veces su valor en pacientes graves (P <0.001)
Rahman et al. (Bangladesh) ⁽³⁸⁾	306	48,79*	61.11 % hombres	Trombocitopenia en pacientes graves (P 0.019)	Dímero elevado en pacientes graves (P <0.001)	D Disminución de glóbulos rojos y hemoglobina en pacientes graves (P ≤ 0.001)	Linfopenia y leucocitosis en pacientes graves (P <0.001)
Graves 108							
Bilgir et al. (Brasil) ⁽³⁹⁾	186	56.0*	NR	NR	La elevación de dímero D estaba en relación con ingreso a UCI. Y tanto dímero D como TP estaba en relación con muerte (P <0.001)	NR	NR
Mallappa et al. ⁻⁽⁴⁰⁾	422	55.0*	63.5 % masculino	Disminución de plaquetas en	La elevación de dímero D	NR	NLR > 6.5 veces elevado en

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR SARS COV-2

	No sobrevivieron 192			pacientes que no sobrevivieron (P <0.001)	se presentó elevados en los pacientes que fallecieron (P < 0.001)			pacientes que no sobrevivieron (P <0.001)
Ramos et al. (Perú) ⁽⁴¹⁾	308 Grave 157	61.2*	69 % masculino	Conteo menor de plaquetas en pacientes graves	Dímero D elevados en pacientes graves		Hemoglobina en pacientes graves 13.8 g/dL*	Leucocitosis, neutrofilia y linfopenia (P < 0.05) en pacientes graves
Mas-Ubillus et al. (Perú) ⁽⁴²⁾	1537 No sobrevivientes 764	60.0*	68.8 % masculino	Trombocitopenia 15.8 % en casos graves (P < 0.001)	Dímero D elevado más en pacientes que no sobrevivieron 15.8 % (P < 0.001)	NR		Leucocitosis, neutrofilia y linfopenia más porcentaje en pacientes que no sobrevivieron (P < 0.001)
García et al. (España) ⁽⁴³⁾	2873 No sobrevivientes 412	66.0*	59.1 % masculino	Trombocitopenia 24.1 % (P <0.001)	54.8 % (P <0.001)	D >	Hemoglobina < 19.5 % <0.001	Leucocitosis 13 %, Neutrofilia 22.4 %, Linfopenia 49.8 %, NLR> 50.1 %. Todos estos valores se presentaron sobre todo en pacientes que no

Mousavi et al. (Irán) ⁽⁴⁴⁾	225	60.0*	57.8 % masculino	Trombocitopenia 51.9 % Conteo menor en los pacientes que no sobrevivieron. (P 0.023)	TP > 20.3 %, Dímero D > en pacientes que no sobrevivieron (P 0,024), TP elevado estaba en relación con mortalidad (P 0.003)	Hemoglobina < 42.4 % en relación con mortalidad e ingreso a UCI (P 0.04)	sobrevivieron (P <0.001)	Linfopenia 52.7 %, Neutrofilia 21.4 %, Recuento medio de neutrófilos era mayor de manera significativa en los no sobrevivientes. (P 0.032), NLR elevada se relacionó con mortalidad e ingreso a UCI (P < 0.001)
	No sobrevivientes 55							

Nota. UCI: unidad de cuidados intensivos; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada; NLR: relación neutrófilos/linfocitos. %: porcentaje de pacientes; *: mediana; NR: no reportado. **Fuente:** Bases de datos consultadas.

Tabla 2**Complicaciones hematológicas por COVID-19.**

Autor principal (año)	Número de pacientes	Edad, años	Sexo	Alteraciones de laboratorio	Resultados
Alteraciones de coagulación					
Sitanggang et al. (2021) (45)	2	58	Femenino	NLR 33, Dímero D 21.176 ng/ml	Embolia pulmonar y trombosis de arterias pulmonar izquierda y derecha + trombosis venosa de seno cerebral
		72	Masculino	NLR 58.1, D 5.308 ng/ml	Trombosis venosa de seno cerebral
Marzban-Rad et al. (2022) (46)	11	75*	72.2 % femenino	NR	Hematoma retroperitoneal
Belfiore et al. (2022) (47)	5	76	Femenina	Dímero D 7051 µg/L	Necrosis cortical de riñón e infarto esplénico
		60	Masculino	NR	Embolia pulmonar e Ictus cerebral isquémico
		75	Femenino	NR	Hematoma recto
		85	NR	NR	Sangrado activo en miembro inferior derecho
		42	Masculino	NR	Hematoma renal
Mestre-Gómez et al. (2021) (48)	452	65.0*	62 % masculino con EP	Dímero D 14.480 µg/dL* (P 0,03)	29 (6.4 %) Embolia pulmonar

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR SARS COV-2

Álvarez et al. (2020) ⁽⁴⁹⁾	1	37	Femenino	NR				Trombosis de arteria carótida interna
Pessoa et al. (2020) ⁽⁵⁰⁾	2	67	Masculino	NR				ACV isquémico, TEP e infarto esplénico
		53	Femenino					Infarto esplénico
Cueto-Robledo et al. (2022) ⁽⁵¹⁾	26	49.0*	66.6 % masculino	Dímero D ng/ml	9.585,47			9 (34.6 %) EP
Erben et al. (2021) ⁽⁵²⁾ 915		61.5*	56.7 % masculino	Hemoglobina baja, leucocitosis y trombocitosis en pacientes con TVP/EP (P ≤ 0.022) TP y TTPa (P ≤ 0.003) prolongado y dímero D elevado en pacientes con TVP/EP				82 (9.0 %) TVP/EP
Nikolina et al. (2022) ⁽⁵³⁾	1	73	Masculino	TTAP prolongada Dímero D 1600 µg/L				Hemofilia A adquirida
Alteraciones hematológicas								

Metallidis et al. (2020) ⁽⁵⁴⁾	1	33	Femenino	Linfopenia leve. En día 6 de hospitalización plaquetas $37 \times 10^3/uL$	Trombocitopenia inmune
Menakuru et al. (2022) ⁽⁵⁵⁾	1	23	Femenino	Plaquetas 13.000 mm^3	Trombocitopenia inmune
Pereira et al. (2022) ⁽⁵⁶⁾	1	23	Femenino	Dímero D $7,8 \text{ mg/L}$, Plaquetas $6.000 \times 10^3 u/L$	Purpura trombocitopénica trombótica
COVID LARGO					
Pereira et al. (2022) ⁽⁵⁷⁾	348	49.0*	42.4 % masculino	-	Luego de 4 semanas 15.2 % presento anemia, Leucocitosis, neutrofilia y NLR > en pacientes luego de 2 a 3 meses de alta, Luego de 3 meses valores normales
Giannis et al. (2020) ⁽⁵⁸⁾	4.906	61.7*	53.7 % masculino	Leve leucocitosis y elevación significativa de dímero D	A 76 (1.55 %) pacientes se les diagnosticó TEV luego de 1 mes del alta. Comprendiendo 44 (0.90 %) TVP, 42 (0.85 %) EP, 2 trombosis de vena esplácnica y 3 trombosis venosa. A 16 (0.33 %) pacientes se les diagnosticó embolia sistémica, ACV en 22 (0.45 %) pacientes e infarto de miocardio en 24 (0.49 %) pacientes.
Pasini et al. (2021) ⁽⁵⁹⁾	75	72.0*	56.0 % masculino	-	Elevación a los 2 meses en todos los pacientes de dímero D con una media de 900.71 ng/mL Disminución de hemoglobina con una media de 11.23.

Von meijenfeldt et al. (2021) ⁽⁶⁰⁾	52	59.0*	28.8 femenino	%	NR	1 paciente presento luego de 4 meses TEV con pequeñas embolias pulmonares
Patell et al. (2020) ⁽⁶¹⁾	163	NR	NR		NR	Luego de 40 días de alta se diagnosticó a 1 paciente ACV isquémico
Mandal et al. (2020) ⁽⁶²⁾	384	54.0*	62 masculino	%	-	Luego de una mediana de 54 días del alta el 30.1 % de los pacientes presentaban valores elevados de dímero D
Raman et al. (2021) ⁽⁶³⁾	58	55.1*	59 masculino	%	-	A los 2 a 3 meses de inicio de enfermedad se observó 47 % de linfopenia y 2 % de trombocitopenia.

Nota. NLR: relación neutrófilos/linfocitos; TEV: tromboembolismo venoso; EP: embolia pulmonar; TEP: tromboembolia pulmonar; ACV: accidente cerebrovascular; *: mediana; %: porcentaje de pacientes; NR: no reportado. **Fuente:** Base de datos consultadas.

La infección por COVID-19 es una patología que se ha caracterizado por afectar de manera severa al huésped, causando una enfermedad de tipo inmuno-trombótico. Por tanto, se llevó a cabo una revisión sistemática para identificar las alteraciones hematológicas en el laboratorio y en la clínica asociadas con el SARS COV-2. Los resultados de la presente revisión sistemática de 37 estudios, observamos que en los análisis de laboratorio predominan linfopenia, leucopenia/leucocitosis, trombocitopenia, elevación de marcadores de coagulación. Sumado a esto las afecciones clínicas más frecuentes se manifestaron de manera tromboembólica, e igualmente en la prolongación de la enfermedad denominado el COVID largo.

De todos los casos estudiados se determinó que existe una disminución de las plaquetas en un 7 a 36.2 %. Lo que se puede explicar por la infección directa de las células en la médula ósea por SARS COV-2 inhibiendo su producción, aumentando la destrucción plaquetaria por el sistema inmune y mayor agregación plaquetaria en pulmones, formando microtrombos y posterior consumo de plaquetas, esto último estaría en relación con la fisiopatología de CID (1, 17). Lo que se relaciona con Morghadam et al. (13) en el que observaron una menor cantidad de plaquetas en los pacientes, e incluso Ahmadi et al. (16) menciona que el conteo de plaquetas disminuye en relación con la gravedad de la enfermedad por COVID-19. Contrariamente al estudio de Rahman et al. (34) en el que evidencio menor porcentaje de trombocitopenia 5 a 21 %.

En la Tabla 1. Se observa que los parámetros de coagulación presentan elevación como lo son dímero D, TP y TTPa en la mayoría de los pacientes graves y no sobrevivientes, lo que se relacionó con Sandor et al. (20) en el que los pacientes con elevación de estos parámetros sobre todo dímero D se asociaban con más riesgo de presentar SDRA, ingreso a UCI y muerte; coincidiendo con Salamanna et al. (22) que los 3 parámetros se mantienen elevados en pacientes graves. Sin embargo, Mandal et al. (18) y Correa et al. (19) mencionan que los valores de TP y TTPa presentaban valores normales tanto en pacientes graves como en los que no. De todos

los parámetros de coagulación al parecer el más significativo es dímero D, según el artículo de Zhou et al. (29) menciona que sus valores elevados estarían en asociación con la hipercoagulación en COVID-19, además de que valores superiores a 1 ug/ml sería un predictor de mortalidad hospitalaria (P 0.0033).

En relación con glóbulos rojos y hemoglobina la mayoría de los estudios no presentaron alteraciones en estos parámetros. Salvo dos estudios en los que encontraron anemia en el 15 % de pacientes y una hemoglobina menor estaba en relación con ingreso a UCI y muerte (39, 52). Lo que se relaciona con el estudio Rahman et al. (8) en el que la hemoglobina menor se asociaba con gravedad y no se presentaba afección en glóbulos rojos. Contrariamente a los resultados de Girón-Pérez et al. (15) en su estudio involucro a 689 pacientes, concluyendo que los pacientes hospitalizados presentaron valores de hemoglobina y glóbulos rojos inferiores a la normalidad. Adicionalmente se presentó una alteración en la estructura de los glóbulos rojos (P 0.002), lo que afectaría a la oxigenación tisular durante la infección por COVID-19 (13-14).

Los resultados obtenidos en cuanto a los glóbulos blancos existieron menor conteo de linfocitos en la gran mayoría de pacientes graves llegando hasta 83.2 %, asociados a los resultados de Ahmadi et al. (16) en el que el porcentaje de pacientes con linfopenia fue del 85 %. El menor conteo de linfocitos estaría en asociación con la supresión de la médula ósea por parte del virus, así como la infección directa de los linfocitos. De manera específica el conteo de linfocitos T CD4 y CD8 presentaron menores valores en pacientes graves (P<0.004). Correlacionado con los estudios de Ahmadi et al. (16) y Palladino et al. (1), observando que los conteos inferiores de T CD4 y CD8 se presentaban sobre todo en pacientes en estado de grave.

Respecto a las demás células, los datos indicaron una leucocitosis y leucopenia en un 15.5 % a 13 % respectivamente, y los neutrófilos se presentó una elevación en algunos estudios. Además, un parámetro

importante NLR en el que su elevación está en relación con severidad, como se observó en el estudio de Mallappa et al. (36) en el que valores de $NLR > 6.5$ veces más en pacientes que no sobrevivieron ($P < 0.001$). Lo que se relaciona con el estudio de Anura et al. (10) teniendo que leucocitosis y neutrofilia estaban en asociación con enfermedad grave, y NLR fue considerado como marcador independiente de peor resultado.

Tanto el hemograma como parámetros de coagulación nos indicaría el pronóstico del paciente. Como es linfopenia, leucocitosis, NLR elevado, siendo estas alteraciones predictores de gravedad, ingreso a UCI, SDRA y muerte; similares resultados se obtuvieron en el estudio de Violetis et al. (17) en él, los valores de leucocitos elevados en 2 veces su valor y neutrófilos 4 veces su valor era asociado con mal pronóstico, pacientes con trombocitopenia tenían riesgo 3 veces de muerte y estos últimos resultados en conjunto con afecciones de la coagulación los pacientes tenían más predisposición de presentar CID. Así mismo un estudio de Reyes et al. [64] realizado en Latinoamérica en el que incluían a Ecuador con 3008 pacientes, observaron que leucocitosis estaba en relación de forma independiente con ingreso a UCI ($P < 0.001$). En cuanto a los parámetros de coagulación los valores elevados de dímero D, TP y TTPa serían asociados con peor pronóstico. Mestre-Gómez et al. (43) menciona que un dímero D mayor a 5000 $\mu\text{g/dL}$ puede ser indicador independiente de EP ($P 0,03$) y por lo tanto de complicación. En un estudio de Chile, González et al. (65) con 395 pacientes los que no sobrevivientes presentaron elevación de dímero d y linfopenia ($P \leq 0.007$) (66).

Las complicaciones hematológicas se han presentado de manera común en los pacientes diagnosticados con COVID-19. Observamos que las complicaciones más frecuentes son de tipo trombótico como es TEV, EP, trombosis e isquemia en diferentes sitios anatómicos y menos frecuentes como la trombocitopenia inmune. Coincidiendo con Correa et al. (19) en el que las afecciones trombóticas son las principales alteraciones en COVID-19. Así mismo Erben et al. (47) manifiesta que existe más riesgo de presentar TEV/EP en pacientes con COVID-19 en

comparación a los que no. Y que ciertos parámetros nos ayudaran, como parámetro individual a evidenciar el riesgo de TEV como lo es NLR de más de 3 y dímero D elevado 6 veces su valor, como lo menciona Giannis et al. (55) en su estudio.

De manera poco frecuente se habla de trombosis arterial producida por COVID-19, en el estudio de González et al. identificaron a 81 pacientes de la región ibero-latinoamericana en el estudio ARTICO-19, presentando isquemia aguda de las extremidades o trombosis arterial, observando valores elevados de dímero D y NLR. Además, en un 14.8 % la trombosis arterial era en diferentes regiones y una mortalidad del 37 % (66).

Además, Salamanna et al. (22) menciona que se debe tener en cuenta que las afecciones tromboticas como TEV o trombosis de pequeños vasos en los pacientes positivos para COVID-19 puede que se encuentre subestimada, debido a que el uso de la infraestructura diagnostica se esté reservando solo en caso de pacientes graves. Los datos en Latinoamérica igualmente puede que la EP este subdiagnosticada, reportando que en los estudios hechos en esta región presentan una prevalencia del 1 % (64). Sumado a esto Thomas et al. (23) menciona que en algunos países como China los pacientes hospitalizados no usan de manera rutinaria la trombo profilaxis, lo que puede extrapolar los casos reportados de TVP en los inicios de la pandemia. Teniendo lo anterior en cuenta se debe individualizar a cada paciente de acuerdo a su gravedad, comorbilidad y probabilidad de presentar eventos tromboticos, con el fin de tener un diagnóstico oportuno e indicarle trombo profilaxis.

Otro tipo de complicación importante a mencionar es la persistencia de afecciones luego del alta o del estado de convalecencia denominado "COVID largo". Pudiendo persistir las anomalías de laboratorio tiempo después del alta hospitalaria como lo menciona Pereira et al. (54) permaneciendo la leucocitosis luego de 2 a 3 meses del alta y Raman et al. (60) en el que se presentó disminución de linfocitos en un 47 % en el mismo periodo.

En el COVID largo igualmente predomina las alteraciones de tipo trombótico predominando TVP, EP y ACV, en un periodo de 1 a 4 meses posterior al alta del paciente. Estos resultados coincidieron con Wang et al. (12) en el que manifiesta que la característica de COVID largo es esencialmente trombótica. Por lo que sería recomendando la profilaxis con anticoagulantes en ciertos pacientes, disminuyendo el riesgo de eventos trombóticos, según el estudio de Giannis et al. (55) que involucró a 4906 pacientes concluyeron que el uso de anticoagulantes luego del alta disminuye el riesgo de presentar tromboembolismo mayor y muerte en un 46 % (P 0.003).

3. CONCLUSIONES

La biometría hemática es un estudio de rutina que nos servirá para conocer el estado de salud general de los pacientes, por lo que para pacientes con la enfermedad COVID-19 es un parámetro importante para dilucidar la evolución de la enfermedad. Identificamos que las alteraciones más frecuentes observadas son linfopenia, leucocitosis, trombocitopenia y NLR elevado, sin ser significativo las alteraciones en glóbulos rojos y hemoglobina. Al ser la biometría hemática un estudio asequible y accesible, nos ayudara a interpretar el posible pronóstico del paciente con COVID-19 a pie de cama.

Se determinó que el estado de hipercoagulación tiene un papel importante en la evolución del paciente, en este estudio observamos que los parámetros elevados de dímero D, TP y TTPa ayudan al pronóstico. Siendo importante a la hora de diagnosticar afecciones trombóticas. Por lo que nuestros resultados indican que algunos parámetros de laboratorio como linfopenia, leucocitosis, NLR elevado, trombocitopenia y dímero D, pueden ser considerados predictores de gravedad en los pacientes diagnosticados de COVID-19.

Las complicaciones hematológicas principalmente observadas en los con infección por SARS COV-2 son las afecciones por hipercoagulación,

siendo las más representativas TEV y EP. E incluso estas alteraciones pueden perdurar como sintomatología de un COVID largo, siendo así primordial poder individualizar a los pacientes y determinar el posible riesgo trombótico.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb)* [Internet] 2021;31(3):30501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8495616/>. [doi: 10.11613/BM.2021.03050]
2. Moubarak S, Merheb D, Basbous L, Chamseddine N, Bou Zerdan M, Assi HI. COVID-19 and lung cancer: update on the latest screening, diagnosis, management and challenges. *J Int Med Res* [Internet] 2022; 50(9):1–17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9515530/>. [doi: 10.1177/03000605221125047]
3. World Health Organization. The current COVID-19 situation [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/countries/ecu/>
4. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, Issaian A, Nemkov T, Hill RC, et al. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *J Proteome Res* [Internet] 2020; 19(11):4455–4469. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
5. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe Å, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature* [Internet] 2021; 595(7865):107–113. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03570-8>
6. Rowland B, Sun Q, Wang W, Miller-Fleming T, Cox N, Graff M, et al. Genetic Examination of Hematological Parameters in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19. *medRxiv* [Internet] 2022; Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8902884/>. [doi: 10.1101/2022.02.28.22271562]
7. Umemura Y, Yamakawa K, Kiguchi T, Nishida T, Kawada M, Fujimi S. Hematological Phenotype of COVID-19-Induced Coagulopathy: Far from Typical Sepsis-Induced Coagulopathy. *J Clin Med* [Internet] 2020; 9(9):1–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564381/>. [doi: 10.3390/jcm9092875]
 8. 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] 2021;104(4):1188-1201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8045618/>. [doi: 10.4269/ajtmh.20-1536]
 9. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet] 2020; 54(62-75). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265853/>. [doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001]
 10. Anurag A, Jha PK, Kumar A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. *Diabetes Metab Syndr* [Internet] 2020;14(6):2099-2102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605785/>. [doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.029]
 11. Shi L, Yuan X, Yao W, Wang S, Zhang C, Zhang B, et al. Human mesenchymal stem cells treatment for severe COVID-19: 1-year follow-up results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *EBioMedicine* [Internet] 2022; 75:103789. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8709782/>. [doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103789]
 12. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity

- of Early Anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet] 2022; 12:861703. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9016198/>. [doi: 10.3389/fcimb.2022.861703]
13. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet] 2022 [cited 2023 Feb 8];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9016198/>. [doi: 10.3389/fcimb.2022.861703]
14. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Dimopoulos MA, Terpos E. Late-onset hematological complications post COVID-19: An emerging medical problem for the hematologist. *Am J Hematol* [Internet] 2022; 97(1):119-128. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8646944/>. [doi: 10.1002/ajh.26384]
15. Moghadam S, Azari B, Azhang A, Hasanzadeh S. Alterations in immune-inflammatory indices and hematological parameters in COVID-19 patients: with positive RT-PCR. *New Microbes New Infect* [Internet] 2022; 45:100963. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8815263/>. [doi: 10.1016/j.nmni.2022.100963]
16. Bizjak DA, John L, Matits L, Uhl A, Schulz SVW, Schellenberg J, et al. SARS-CoV-2 Altered Hemorheological and Hematological Parameters during One-Month Observation Period in Critically Ill COVID-19 Patients. *Int J Mol Sci* [Internet] 2022; 23(23):15332. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9735540/>. [doi: 10.3390/ijms232315332]
17. Fernández-Lázaro D, Sánchez-Serrano N, Mielgo-Ayuso J, García-Hernández JL, González-Bernal JJ, Seco-Calvo J. Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic? *J Clin Med* [Internet] 2021; 10(24):5799. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8708091/>. [doi: 10.3390/jcm10245799]
18. Girón-Pérez DA, Nava-Piedra UN, Esquivel-Esparza ZE, Benitez-Trinidad AB, Barcelos RGG, Pulido EYV, et al. Hematologic analysis of hospitalized patients and outpatients infected with SARS-CoV-2 and possible use as a prognostic biomarker. *Exp Hematol* [Internet] 2023; 119:21-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9816068/>. [doi: 10.1016/j.exphem.2022.12.006]
19. Ahmadi E, Bagherpour Z, Zarei E, Omidkhoda A. Pathological effects of SARS-CoV-2 on hematological and immunological cells: Alterations in count, morphology, and function. *Pathol Res Pract* [Internet] 2022; 231:153782. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8800420/>. [doi: 10.1016/j.prp.2022.153782]
20. Violetis OA, Chasouraki AM, Giannou AM, Baraboutis IG. COVID-19 Infection and Haematological Involvement: a Review of Epidemiology, Pathophysiology and Prognosis of Full Blood Count Findings. *SN Compr Clin Med* [Internet] 2020; 2(8):1089-1093. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323879/>. [doi: 10.1007/s42399-020-00380-3]
21. Mandal PK, Vidhatri R, Mandal PK, Vidhatri R. Changes in hematological and other laboratory parameters in COVID-19 infection. *Journal of Hematology and Allied Sciences* [Internet] 2022; 1(3):99–106. Disponible en: <https://jhas-bsh.com/changes-in-hematological-and-other-laboratory-parameters-in-covid-19-infection/>. [doi:10.25259/JHAS_5_2022]
22. Correa TD, Cordioli RL, Guerra JCC, da Silva BC, Rodrigues RDR, de Souza GM, et al. Coagulation profile of COVID-19 patients admitted to the ICU: An exploratory study. *PLoS One* [Internet] 2020; 15(12):e0243604. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7737963/>. [doi: 10.1371/journal.pone.0243604]
23. Sandor-Keri J, Benedek I, Polexa S, Benedek I. The Link between SARS-CoV-2 Infection, Inflammation and Hypercoagulability-Impact of Hemorheologic Alterations on Cardiovascular Mortality. *J Clin Med* [Internet] 2021; 10(14):3015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8307227/>. [doi: 10.3390/jcm10143015]
24. Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Ganzarolli S, Franchini M. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res* [Internet] 2021; 205:92-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8284063/>. [doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.011]
25. Salamanna F, Landini MP, Fini M. Overt and non-overt disseminated intravascular coagulation and the potential role of heparin in the COVID-19 pandemic outbreak. *Ther Adv Hematol* [Internet] 2020; 11:2040620720951655–2040620720951655. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7580128/>. [doi: 10.1177/2040620720951655]
26. Thomas MR, Scully M. Clinical features of thrombosis and bleeding in COVID-19. *Blood* [Internet] 2022; 140(3):184–95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9040438/>. [doi: 10.1182/blood.2021012247]
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet] 2009; 6(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707599/>. [doi: 10.1371/journal.pmed.1000097]
28. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New*

- England Journal of Medicine [Internet] 2020; 382(18):1708–1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>. [doi: 10.1056/NEJMoa2002032]
29. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. Journal of Clinical Virology [Internet] 2020; 127:104364. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194884/>. [doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364]
30. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. J Med Virol [Internet] 2020; 92(7):797-806. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228368/>. [doi: 10.1002/jmv.25783]
31. 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 [Internet] 2020; 323(11):1061–1069. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>. [doi: 10.1001/jama.2020.1585]
32. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet] 2020; 180(7):1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070509/>. [doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994]
33. 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. The Lancet [Internet] 2020; 395(10229):1054–1062. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>. [doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3]

34. Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. medRxiv [Internet] 2020; 2020.03.04.20030395. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255784/>. [doi: 10.1101/2020.03.04.20030395]
35. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of persons with COVID-19. Leukemia [Internet] 2020; 34(8):2163-2172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289481/>. [doi: 10.1038/s41375-020-0910-1]
36. Tiwari L, Gupta P, N Y, Banerjee A, Kumar Y, Singh PK, et al. Original research: Clinicodemographic profile and predictors of poor outcome in hospitalised COVID-19 patients: a single-centre, retrospective cohort study from India. BMJ Open [Internet] 2022; 12(6):e056464. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9160596/>. [doi: 10.1136/bmjopen-2021-056464]
37. Waris A, Din M, Khalid A, Abbas Lail R, Shaheen A, Khan N, et al. Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan's experience. J Clin Lab Anal [Internet] 2021; 35(6):e23809. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8183923/>. [doi: 10.1002/jcla.23809]
38. Rahman MA, Shanjana Y, Tushar MI, Mahmud T, Rahman GMS, Milan ZH, et al. Hematological abnormalities and comorbidities are associated with COVID-19 severity among hospitalized patients: Experience from Bangladesh. PLoS One [Internet] 2021; 16(7):e0255379. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0255379>. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255379]
39. Bilgir F, Çalık Ş, Demir İ, Bilgir O. Roles of certain biochemical and hematological parameters in predicting mortality and ICU admission

- in COVID-19 patients. Rev Assoc Med Bras [Internet] 2021; 67:67–73. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/mThLb5xKYhjDvJctX95jGkK/?lang=en>. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.67>
40. Mallappa S, Khatri A, BN G, Kulkarni P. A Retrospective Analysis of the Importance of Biochemical and Hematological Parameters for Mortality Prediction in COVID-19 Cases. Cureus [Internet] 2022; 14(10):e30129–e30129. Available from: <https://www.cureus.com/articles/99179-a-retrospective-analysis-of-the-importance-of-biochemical-and-hematological-parameters-for-mortality-prediction-in-covid-19-cases#!/> doi: 10.7759/cureus.30129
41. Ramos Rojas MC, Cuaresma Cuadros EA, Cayo Castillo JJ, Monasterio Benique DA. Association of biomarkers and severity of COVID-19: A crosssectional study. Medwave [Internet] 2022; 22(6):e002548–e002548. Disponible en: <https://www.medwave.cl/investigacion/estudios/8746.html>. [http://doi.org/10.5867/medwave.2022.06.002548]
42. Mas-Ubillus G, Ortiz PJ, Huaranga-Marcelo J, Sarzo-Miranda P, Muñoz-Aguirre P, Diaz-Ramos A, et al. High mortality among hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia in Peru: A single centre retrospective cohort study. PLoS One [Internet] 2022; 17(3):e0265089. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8903290/>. [doi: 10.1371/journal.pone.0265089]
43. García de Guadiana-Romualdo L, Morell-García D, Morales-Indiano C, Bauça JM, Alcaide Martín MJ, Esparza del Valle C, et al. Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study). Scand J Clin Lab Invest [Internet] 2021; 81(3):187–193. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898295/>. [doi: 10.1080/00365513.2021.1881997]

44. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, Rostami M, Mousavi SA, Mirhoseini SA, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1833435> [Internet] 2020; 25(1):383–388. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2020.1833435>. [https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1833435]
45. Sitanggang PA, Tini K, Susilawathi NM, Wijayanti IAS, Dewi PU, Samatra DPGP. Case reports of cerebral sinus venous thrombosis in COVID-19 patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* [Internet] 2021; 57(1):83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8240434/>. [doi: 10.1186/s41983-021-00335-y]
46. Marzban-Rad S, Bahmani S, Kazemi A, Taheri HR. Acute retroperitoneal hematoma following severe Covid-19 and the use of anticoagulants. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet] 2022; 78:103909–103909. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9173825/>. [doi: 10.1016/j.amsu.2022.103909]
47. Belfiore MP, Russo GM, Gallo L, Atripaldi U, Tamburrini S, Caliendo V, et al. Secondary Complications in COVID-19 Patients: A Case Series. *Tomography* [Internet] 2022; 8(4):1836–1850. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2379-139X/8/4/154>. [https://doi.org/10.3390/tomography8040154]
48. Mestre-Gómez B, Lorente-Ramos RM, Rogado J, Franco-Moreno A, Obispo B, Salazar-Chiriboga D, et al. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *J Thromb Thrombolysis* [Internet] 2021;51(1):40–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327193/>. [doi: 10.1007/s11239-020-02190-9]
49. Álvarez Moreno Y, Bú Figueroa J, Bú Figueroa E, Soto Fonseca M, Escobar Torres J. Internal carotid artery thrombosis in COVID 19.

- Colomb Med (Cali) [Internet] 2020; 51(3):e504560. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744109/>. [doi: 10.25100/cm.v51i3.4560]
50. Pessoa MSL, Lima CFC, Pimentel ACF, José Carlos Godeiro Costa J, Holanda JLB. Multisystemic Infarctions in COVID-19: Focus on the Spleen. Eur J Case Rep Intern Med [Internet] 2020; 7(7):001747. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350952/>. [doi: 10.12890/2020_001747]
51. Cueto-Robledo G, Navarro-Vergara DI, Roldan-Valadez E, Garcia-Cesar M, Graniel-Palafox LE, Cueto-Romero HD, et al. Pulmonary Embolism (PE) Prevalence in Mexican-Mestizo Patients With Severe SARS-COV-2 (COVID-19) Pneumonia At A Tertiary-Level Hospital: A Review. Curr Probl Cardiol 2022; 20:101208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9020648/>. [doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101208]
52. Erben Y, Franco-Mesa C, Gloviczki P, Stone W, Quinones-Hinojoas A, Meltzer AJ, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism among hospitalized coronavirus disease 2019–positive patients predicted for higher mortality and prolonged intensive care unit and hospital stays in a multisite healthcare system. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord [Internet] 2021; 9(6):1361-1370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023789/>. [doi: 10.1016/j.jvsv.2021.03.009]
53. Nikolina B, Marija M, Marija B, Maja M, Dubravka P. Acquired hemophilia A secondary to SARS-CoV-2 pneumonia: a case report. Biochem Med (Zagreb) [Internet] 2022; 32(3):030801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9344868/>. [doi: 10.11613/BM.2022.030801]
54. Metallidis S, Gioula G, Papaioannou M, Exindari M, Chrysanthidis T, Tsachouridou O, et al. Immune Thrombocytopenia in a Patient Recovering From COVID-19. Hemasphere [Internet] 2020; 4(5):e419. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7544261/>. [doi: 10.1097/HS9.0000000000000419]
55. Menakuru SR, Priscu A, Dhillon VS, Salih A. The Development of Immune Thrombocytopenia Due to COVID-19 Presenting as Menorrhagia. *Cureus* [Internet] 2022; 14(4):e24160. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9107777/>. [doi: 10.7759/cureus.24160]
56. Pereira MCB, Ruschel B, Schneider B, de Melgar VSGM, Rech TH. COVID-19-Induced Fatal Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Healthy Young Patient. *Case Rep Crit Care* 2022; 2022:2934171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9747321/>. [doi: 10.1155/2022/2934171]
57. Pereira-Roche N, Roblejo-Balbuena H, Marín-Padrón LC, Izaguirre-Rodríguez R, Sotomayor-Lugo F, Zúñiga-Rosales Y, et al. Hematological Alterations in Patients Recovered from SARS-CoV-2 Infection in Havana, Cuba. *MEDICC Rev* 2022;24(2):7–14. Disponible en: <https://mediccreview.org/hematological-alterations-patients-recovered-frombrsars-cov2-infection-havana/>. [https://doi.org/10.37757/mr2022.v24.n2.1]
58. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood* [Internet] 2021; 137(20):2838-2847. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8032474/>. [doi: 10.1182/blood.2020010529]
59. Pasini E, Corsetti G, Romano C, Scarabelli TM, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, et al. Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)* [Internet] 2021; 8:714426. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8339407/>. [doi: 10.3389/fmed.2021.714426]

60. Von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Lundström A, Magnusson M, Mackman N, et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv* [Internet] 2021; 5(3):756-759. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857699/>. [doi: 10.1182/bloodadvances.2020003968]
61. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* [Internet] 2020; 136(11):1342-1346. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7483433/>. [doi: 10.1182/blood.2020007938]
62. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* [Internet] 2020; 76(4):396-398. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/76/4/396.long>.
63. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* [Internet] 2021 ; 31:100683. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7808914/>. [doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683]
64. Reyes LF, Bastidas A, Narváez PO, Parra-Tanoux D, Fuentes Y v., Serrano-Mayorga CC, et al. Clinical characteristics, systemic complications, and in-hospital outcomes for patients with COVID-19 in Latin America. LIVEN-Covid-19 study: A prospective, multicenter, multinational, cohort study. *PLoS One* [Internet] 2022; 17(3):e0265529. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8970353/>. [doi: 10.1371/journal.pone.0265529]
65. González FJ, Miranda FA, Chávez SM, Gajardo AI, Hernández AR, Guíñez D v., et al. Clinical characteristics and in-hospital mortality of

- patients with COVID-19 in Chile: A prospective cohort study. *Int J Clin Pract* [Internet] 2021; 75(12):e14919. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8646285/>. [doi: 10.1111/ijcp.14919]
66. Gonzalez-Urquijo M, Gonzalez-Rayas JM, Castro-Varela A, Hinojosa-Gonzalez DE, Ramos-Cazares RE, Vazquez-Garza E, et al. Unexpected arterial thrombosis and acute limb ischemia in COVID-19 patients. Results from the Ibero-Latin American acute arterial thrombosis registry in COVID-19: (ARTICO-19). *Vascular* [Internet] 2022; 30(6):1107–1114. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17085381211052033?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. [<https://doi.org/10.1177/17085381211052033>]