



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**ALTERACIONES EN LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y
ANORMALIDADES MORFOLÓGICAS EN CÉLULAS SANGUÍNEAS EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19**

**ALTERATIONS IN HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND
MORPHOLOGICAL ABNORMALITIES IN BLOOD CELLS IN
HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

AUTORES:

SHARON YELENA ESTRADA PÉREZ

SANDY ELVIRA REYES DÍAZ

ASESOR:

PEDRO ALBERTO ARO GUARDIA

CO-ASESOR:

BILLY JOEL SANCHEZ JACINTO

LIMA – PERÚ

2022

JURADO

Presidente: Dra. Carmen Carolina Tokumura Tokumura

Vocal: Lic. Jorge Luis Maguiña Quispe

Secretario: Lic. Steev Orlando Loyola Sosa

Fecha de Sustentación: 4 de Julio de 2022

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR:

MC. Pedro Alberto Aro Guardia

Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0003-3343-7607

CO-ASESOR:

TM. Billy Joel Sánchez Jacinto

Departamento académico de Tecnología Médica /Facultad de Medicina

ORCID: 0000-0001-7106-4114

DEDICATORIA

La concepción de este trabajo está dedicada a: Nuestros padres, quienes han sido nuestro apoyo incondicional en todos los años de carrera, y de vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque ha estado con nosotros guiándonos a lo largo de nuestra carrera, cuidándonos y dándonos fortaleza para continuar.

A nuestro asesor de Tesis Dr. Pedro Aro y al Lic. Billy Sánchez que nos apoyaron y ayudaron en todo el proceso.

Al Dr. Julio Vidal Escudero quien fue nuestro profesor e inspiración para realizar este proyecto de tesis.

A cada una de las personas que nos apoyaron e hicieron que este trabajo se realice.

Al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica, por ser partícipe en nuestro proyecto, con el apoyo en la difusión de nuestro instrumento.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	3
III. Materiales y Métodos	4
IV. Resultados	9
V. Discusión	11
VI. Conclusiones	15
VII. Referencias Bibliográficas	16
VIII. Tablas y figuras	25
Anexos	
Anexo 1: cálculo muestral	
Anexo 2: ficha de evaluación	
Anexo 3: definición de variable	
Anexo 4: valores referenciales	

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2, ha provocado una pandemia y se presenta principalmente con síntomas respiratorios, pero con frecuencia se observa parámetros hematológicos anormales. **Objetivo:** Describir las alteraciones en los parámetros hematológicos y anomalías morfológicas en células sanguíneas de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia. **Materiales y Métodos:** Estudio transversal llevado a cabo en el laboratorio de Hematología del Hospital Cayetano Heredia en Lima, Perú. Se revisaron 133 hemogramas y láminas periféricas de la plataforma de resultados y banco de imágenes del Área de Hematología entre los meses de enero a marzo 2021. Se incluyó pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. Se realizó el conteo de células sanguíneas mediante un hemograma y la morfología por frotis sanguíneo utilizando la técnica de coloración de Wright. **Resultados:** El 60.9% (81) eran del sexo masculino. En el conteo de células sanguíneas se observó neutrofilia (65.4%), anemia (64.7%), leucocitosis (60.9%), linfopenia (59.4%) y trombocitosis (27.8%) como alteraciones más frecuentes. En la morfología de glóbulos rojos la anisocitosis (18.8%) fue la alteración más frecuente. Las granulaciones tóxicas (51.1%) fueron las más frecuentes a nivel de glóbulos blancos, también se observó hipersegmentación de neutrófilos (32.3%), linfocitos reactivos (15%) y anomalía de Pelger Hüet adquirida (APHA) (9%), y a nivel plaquetario se observó con mayor frecuencia macroplaquetas (33.8%). **Conclusiones:** Nuestro estudio describe una variedad de alteraciones en el conteo y morfología de células sanguíneas periféricas en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Palabras claves: COVID-19, células sanguíneas, morfología, hospitalización

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 virus, has caused a pandemic presents mainly with respiratory symptoms, but abnormal hematological parameters are frequently observed. **Objective:** To describe the alterations in hematological parameters and morphological abnormalities in blood cells of patients hospitalized with COVID-19 at the Cayetano Heredia Hospital. **Material and Methods:** Cross-sectional study carried out in the hematology laboratory of the Cayetano Heredia Hospital in Lima, Peru. We reviewed 133 hemograms and peripheral laminae from the results platform and image bank of the Hematology Area from January to March 2021. Patients over 18 years of age hospitalized with a diagnosis of COVID-19 were included. Blood cell count was performed by hemogram and morphology by blood smear using Wright staining technique. **Results:** 60.9% (81) were male. Blood cell count showed neutrophilia (65.4%), anemia (64.7%), leukocytosis (60.9%), lymphopenia (59.4%) and thrombocytosis (27.8%) as the most frequent alterations. In red blood cells, anisocytosis (18.8%) was the most frequent alteration, toxic granulations (51.1%) were the most frequent alterations of white blood cells as well as hypersegmentation of neutrophils (32.3%), reactive lymphocytes (15%) and acquired Pelger Hüet anomaly (APHA) (9%) were also observed and at platelet level macroplatelets (33.8%). **Conclusions:** Our study describes a variety of alterations in the count and morphology of peripheral blood cells in hospitalized patients with COVID 19.

Keywords: COVID 19, blood cells, morphology, hospitalization

I. INTRODUCCIÓN

El coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés) fue inicialmente detectado en diciembre del año 2019 en Wuhan, China¹. Una semana después se identificó el agente causal del brote a un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que causa la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19)². El 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el estado de pandemia a causa de la COVID-19³. En Perú el primer caso confirmado se reportó el 6 de marzo del 2020, por lo cual se decretó el estado de emergencia sanitaria a nivel nacional⁴.

La sintomatología en las personas puede variar desde asintomáticos, síntomas leves y en menor porcentaje cuadros severos^{5,6}, siendo las personas mayores de 60 años y los que padecen alguna comorbilidad los más afectados teniendo una mortalidad entre 50 a 75%^{7,8}. Su periodo de incubación normalmente es de 3 a 7 días, pero puede llegar hasta 2 semanas⁹. Los síntomas reportados comúnmente son fiebre, tos seca, dolor de garganta, sensación de falta de aire, dolor de cabeza, y diarreas¹⁰. La prueba de referencia para el diagnóstico es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), teniendo de apoyo complementario a las pruebas radiológicas y de laboratorio¹¹.

Parámetros de laboratorio como el conteo de las células sanguíneas y su morfología son herramientas importantes en la investigación de un paciente con COVID-19, ya que podrían proporcionar indicios sobre el diagnóstico, la gravedad de la enfermedad, predecir el curso clínico y monitorizar las complicaciones sistémicas asociadas; ayudando al médico en el seguimiento del tratamiento de estos

pacientes^{12,13}. Dentro de los hallazgos más frecuentes se ha observado linfopenia en un 30 a 75% y neutrofilia en un 38% estos han sido reportados en pacientes con cuadros severos de COVID 19¹⁴⁻¹⁶. Leucopenia y leucocitosis son otros hallazgos relevantes con frecuencias entre 40% y 25% respectivamente¹⁵. Zhang et al reporta que los pacientes con covid-19 presentan una disminución de los eosinófilos de 52.9%¹⁷. La anemia también ha sido observada hasta en un 51% de los casos y es más pronunciada en pacientes que se encuentran en unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica o fallecidos^{18,19}. Lippi et al reporta trombocitopenia hasta un 57.7% de los pacientes²⁰. A nivel morfológico se encuentran diferentes alteraciones en la serie blanca como linfocitos reactivos, neutrófilos bilobulados con múltiples vacuolas, monocitos vacuolados, linfocitos granulares grandes y estos cambios fueron predictivos de pobre pronóstico en el curso de la enfermedad^{21,14}.

Con el fin de presentar los hallazgos más frecuentes a nivel hematológico encontrados en el hemograma completo, así como hallazgos morfológicos a través del frotis sanguíneo, este estudio busca describir las alteraciones en los parámetros hematológicos y anormalidades morfológicas en células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia entre los meses de enero a marzo del año 2021.

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

- Describir las alteraciones en los parámetros hematológicos y anomalías morfológicas en células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia entre los meses de enero a marzo del año 2021.

2.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características demográficas y de los parámetros hematológicos del conteo de células sanguíneas de pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Describir las alteraciones hematológicas del conteo de células sanguíneas en el hemograma de pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Describir las alteraciones morfológicas de los leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas en el frotis de sangre periférica de pacientes hospitalizados con COVID-19.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio no experimental de tipo descriptivo, transversal.

3.2 Unidad de análisis

Láminas periféricas y hemogramas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia entre los meses de enero a marzo del año 2021.

3.3 Población y lugar de estudio

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 que se encuentren hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia entre los meses de enero a marzo del año 2021.

3.4 Criterios de inclusión

- ✓ Láminas periféricas en buenas condiciones de sujetos varones y mujeres entre 18 y 60 años.
- ✓ Láminas periféricas con una coloración adecuada según lo reportado por el laboratorio y frotis.
- ✓ Resultado del hemograma y lámina periférica realizado durante los 4 primeros días de hospitalización.
- ✓ Confirmación al ingreso hospitalario de infección por SARS-CoV-2 por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR)

3.5 Criterios de exclusión

- ✓ Sujetos con antecedentes de enfermedades hematológicas documentadas en historia clínica.
- ✓ Sujetos con antecedentes de malignidad documentada en historia clínica.
- ✓ Sujetos con antecedente de enfermedad renal crónica documentada en historia clínica.
- ✓ Sujetos con enfermedades autoinmunes documentada en historia clínica.

3.6 Tamaño Muestral

El tamaño de la muestra fue calculado en el programa Open Epi versión 3.01 con un tamaño de efecto de 1 y una precisión del 5% considerando una población de 200 pacientes hospitalizados con infección SARS-CoV-2 (dato fue proporcionado en el Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica, basado en muestras que llegaban al laboratorio). Se realizó cálculos de tamaño muestral con diferentes alteraciones hematológicas según valores del estudio de Liu et al²² (ANEXO 1), obteniendo la mayor cantidad de población utilizando la alteración anemia con un 51% de frecuencia basándonos en el estudio de Liu et al²². Se obtuvo un tamaño muestral de 132 pacientes hospitalizados con COVID-19.

3.7 Muestreo

El muestreo de las láminas periféricas y hemogramas fue no probabilístico por conveniencia.

3.8 Instrumentos de investigación

Se usó una ficha de recolección de datos (ANEXO 2) con el fin de anotar los datos necesarios para el estudio. Dicha ficha usó un formato de codificación numérica para cada paciente para preservar la intimidad de los participantes. Cabe indicar que los datos se tomaron de las fichas de datos que llegan al servicio de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica y son subidas a la plataforma de resultados del hospital.

3.9 Procedimientos

3.9.1 Preparación

El estudio fue llevado por los investigadores principales bajo la supervisión de un médico del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica, los cuales estuvieron capacitados en la selección de participantes según lo estipulado en el protocolo. Se contó además con el apoyo del personal tecnólogo médico del Área de Hematología para el proceso de valoración del perfil hematológico y lámina periférica. Además, como técnica habitual, la validación de los resultados estuvo a cargo del médico patólogo clínico encargado del Área de Hematología del Hospital Cayetano Heredia.

3.9.2 Tamizaje y enrolamiento

Todo paciente con sospecha de COVID-19 que llega al hospital se le realiza la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) realizado por el Instituto Nacional de Salud (INS). El resultado se entrega 3 a 4 días posterior a su realización, confirmando con ello el diagnóstico. El paciente es evaluado por el médico, el cual según criterios de severidad puede indicar su alta u

hospitalización. Luego al ser hospitalizado se realizan exámenes de laboratorio; entre ellas; las pruebas hematológicas para valoración de células sanguíneas.

Se revisó las fichas de datos de los pacientes hospitalizados con COVID-19 para la selección de los participantes, cuyas muestras llegaron al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica en el Área de Hematología. Se seleccionó a los pacientes según criterios de inclusión y exclusión.

3.9.3 Datos clínicos

Los datos personales como edad y sexo de los participantes se obtuvieron de la ficha de datos que llega al Área de Hematología para el procesamiento de las muestras. Los resultados del conteo de células sanguíneas y de la morfología fueron obtenidos del Área de Hematología del Hospital Cayetano Heredia en donde se realizó un hemograma y la lámina periférica. Una vez procesadas las muestras, los resultados fueron registrados en la plataforma de resultados del hospital y en la historia clínica del paciente. Las imágenes de las láminas periféricas fueron obtenidas del banco de imágenes propio del servicio. Se incluyeron los exámenes hematológicos tomados durante los 4 primeros días de la hospitalización.

3.9.4 Muestras Biológicas

El procedimiento inicial de la toma de muestra se llevó a cabo por un personal técnico de laboratorio del hospital y son tomados durante la hospitalización del paciente. Esta se colectó en tubos al vacío con anticoagulante EDTA de 3 ml para la medición de la serie hematopoyética. Estas muestras son llevadas al laboratorio Área de Hematología para su procesamiento.

3.9.5 Procesamiento de muestras biológicas

Para realizar la medición de los parámetros hematológicos se utilizó el equipo SYSMEX XN 1000 que emplea el método de citometría de flujo fluorescente, para lo cual se recolectó muestras sanguíneas en tubos con sistema al vacío con EDTA. Estas fueron analizadas durante las primeras 24 horas de haber sido extraídas. Luego del análisis se realizó la interpretación de los resultados (ANEXO 3). Cabe mencionar que el equipo SYSMEX XN 1000 recibe un control de calidad diario, se realiza las mediciones de los controles de nivel bajo, normal y alto, por consecuencia luego de realizar el control de calidad y mantenimiento del equipo, este estaba listo para su funcionamiento.

Para la observación de la morfología y diferenciación de las células se realizó un frotis de sangre periférica con la técnica de coloración de Wrigth.

3.9.6 Aspectos éticos del estudio

El protocolo de la presente investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CONSTANCIA 576 - 33 - 2; código de inscripción: 203679) y también por el Comité de Ética institucional del Hospital Cayetano Heredia (código 113-2020) previamente a su ejecución. Durante la implementación del estudio se respetó los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguió estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIE-UPCH. El presente estudio es un análisis de datos, por lo que se solicitó exoneración de consentimiento informado.

3.10 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante tablas de frecuencias y porcentajes, elaboración de cuadros según las variables estudiadas. Los datos se presentaron en

medianas con su respectivo rango intercuartil (RIC). Los rangos referenciales de los valores del hemograma de acuerdo al sexo se detallan en el ANEXO 4. Los datos se analizaron en el programa estadístico STATA 15 Copyright 1996- 2017 StataCorpLLc, 4905 Lakeway Drive, College Station, Tx 77845 USA.

IV. RESULTADOS

4.1 Parámetros hematológicos del conteo de células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19

Se revisaron 133 hemogramas y láminas periféricas de la plataforma de datos del Área de Hematología perteneciente a pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 por prueba de RT-PCR en el Hospital Cayetano Heredia entre los meses de enero a marzo del 2021. Se encontró que el 60.9% (N=81) de las láminas periféricas y hemogramas eran del sexo masculino. La mediana (primer cuartil-tercer cuartil) para la edad fue de 58 (47-68) años.

Se observó que los pacientes con COVID-19 tuvieron valores alterados en el conteo celular. La mediana (primer cuartil- tercer cuartil) de los niveles de hemoglobina y plaquetas fueron 12.4 gr/dl y 30610^3 /UI respectivamente. En la serie blanca, la mediana (primer cuartil-tercer cuartil) de los niveles de leucocitos fue de 12.410^3 /UI, neutrófilos $9.5 10^3$ /UI e índice neutrófilo-linfocito $11.5 10^3$ /UI siendo más elevados que los valores referenciales. La mediana (primer cuartil-tercer cuartil) de la concentración de linfocitos fue 0.8 (0.8-1.4) 10^3 /UI (Tabla 1).

4.2 Alteraciones hematológicas del conteo de células sanguíneas en el hemograma de pacientes hospitalizados con COVID-19

La alteración hematológica más frecuente observada en los glóbulos rojos de los pacientes hospitalizados con COVID-19 fue anemia (64.7%); mientras que la neutrofilia (65.4%), leucocitosis (60.9%) y linfopenia (59.4%), eosinopenia (51.9%) fueron lo más frecuente encontrado en la serie blanca. En menor proporción se encontró monocitosis (33.8%). A nivel plaquetario se encontró la trombocitosis (27.8%) como alteración frecuente en los pacientes. (Tabla 2)

4.3 Alteraciones morfológicas en el frotis de sangre periférica de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el hospital Cayetano Heredia.

La lámina periférica para observar la morfología de los glóbulos rojos reveló alteraciones en el tamaño predominantemente anisocitosis (18.8%). En menor proporción se observaron equinocitos (1.5%) e hipocromía (1.5%). (tabla 3)

En la morfología de los glóbulos blancos la característica más frecuentes en la lámina periférica fueron granulaciones tóxicas (51.1%). Otras alteraciones encontradas fueron hipersegmentación de neutrófilos (32.3%), linfocitos atípicos (15%), anomalías de Pelger Hüet adquirido (9%) y mieloblastos (9%). (tabla 4).

Macroplaquetas (33.8%) fue la alteración más frecuente observada a nivel plaquetario (tabla 5). Cabe mencionar que en algunos casos una lámina periférica podría tener diferentes alteraciones hematológicas.

Algunas de las alteraciones morfológicas evidenciadas en la lámina periférica se pueden observar en la figura 1.

V. DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe las alteraciones hematológicas tanto cuantitativas como cualitativas encontradas en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se muestra que los pacientes cursan principalmente con elevación de leucocitos y de neutrófilos, así como una disminución de linfocitos, eosinófilos y de eritrocitos en la estancia hospitalaria siendo consistente con lo reportado por otros estudios¹⁵.

La mediana (primer cuartil-tercer cuartil) del conteo de linfocitos fue 0.8 (0.8-1.4) 10^3 /UI en nuestro estudio, esto es observado en diferentes reportes mencionando incluso que valores menores de 0.6×10^9 es un predictor para ingreso a UCI y puede asociarse con un mayor riesgo de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo y mayor gravedad, esto puede ser debido a la apoptosis de linfocitos promovido por la tormenta de citoquinas²³⁻²⁸. Se observó también un incremento en las poblaciones de leucocitos, neutrófilos y granulocitos inmaduros. Estudios recientes indican que un aumento de estos marcadores podría ser predictor de mortalidad, estando asociado a infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19; sin embargo, la ocurrencia de estos eventos no fue documentado en este estudio²⁹⁻³².

Anormalidades hematológicas han sido descritas como hallazgos comunes en pacientes con COVID-19¹⁵. Estudios realizados muestran alteraciones en la serie blanca siendo la anomalía más frecuente la linfopenia entre un 30-75%¹⁵ y puede manifestarse a pesar de que el conteo de leucocitos sea normal²². Es llamativa la frecuencia elevada observada en nuestros datos de leucocitosis, neutrofilia y linfopenia esto podría deberse a los cambios hematológicos producidos por la severidad de la enfermedad, siendo estos parámetros predictores de progresión de enfermedad³³⁻³⁶, El índice neutrófilo linfocito juega un papel esencial en COVID-

19, siendo un marcador de mortalidad y severidad^{20,37}, nuestros resultados reportan un incremento de este biomarcador lo cual podría deberse al estado inflamatorio sistémico severo en los pacientes aumentando el número de neutrófilos y generando apoptosis de los linfocitos. Otro hallazgo importante es la eosinopenia, siendo similar a lo reportado por Zhang et al¹⁷ y Outh et al³⁸ los cuales mencionan frecuencias de 52.9% y 89% respectivamente, siendo observado frecuentemente en casos severos y podría ser usado como herramienta de ayuda al diagnóstico al inicio de la enfermedad³⁸⁻⁴⁰. A nivel plaquetario, la alteración más frecuente es trombocitopenia la cual ha sido reportada entre 5-21% de los pacientes con COVID-19 variando según la gravedad del cuadro^{29,41}, este estudio encontró un alto porcentaje de recuentos normales de plaquetas, este hallazgo es interesante, ya que a pesar de esto; estudios muestran alteraciones en el perfil procoagulante debido a una mayor hiperreactividad de las plaquetas y ha sido observado en pacientes con COVID-19 severo⁴²⁻⁴⁵. La anemia fue un cuadro observado frecuentemente en nuestros resultados y principalmente es visto en cuadros de mayor severidad³⁶. Chen et al²⁴ reportó hasta un 51% de disminución de la hemoglobina en pacientes hospitalizados y esto estuvo asociado a mal pronóstico, ya que la anemia podría debilitar la capacidad de suministrar oxígeno y agravar la enfermedad. Nuestros hallazgos en conjunto de las alteraciones hematológicas observadas en los pacientes podrían sugerir que una proporción elevada de pacientes hospitalizados podría cursar con un cuadro severo por el desarrollo de complicaciones por COVID-19, ya que estas personas llegan de manera tardía a una atención hospitalaria, lamentablemente no se contó con la información de datos de severidad de estos pacientes.

A nivel morfológico la literatura aún es limitada. En nuestro estudio se encontraron cambios en las diferentes estirpes celulares, esto podría deberse a la hiperinflamación y tormenta de citoquinas, la cual puede generar trastornos en la mielopoyesis^{8,15}. El hallazgo más característico en los glóbulos rojos es la anisocitosis, el cual estudios indican que podría ser un marcador de mortalidad a corto plazo⁴⁶, por lo que podría ser usado como parte de la estratificación de estos pacientes⁴⁷. Alteraciones morfológicas en los glóbulos blancos principalmente en el linaje de los neutrófilos son observados en nuestro estudio, como la presencia de granulaciones oscuras (granulaciones tóxicas) en el citoplasma, formas anormales a nivel del núcleo como hipersegmentación de neutrófilos y anomalía de Pelger Hüet adquirida (APHA), concordando con el reporte de Zini et al²¹ el cual encuentra una presencia notoria de APHA, aunque su asociación aún no ha sido clarificada. Granulocitos inmaduros como mieloblastos y presencia de linfocitos atípicos con formas plasmacitoides también se observaron, estos últimos han sido reportados hasta un 15% siendo similar a nuestro estudio⁴⁸. La morfología plaquetaria también mostró anomalías peculiares y frecuentes principalmente en la presencia de plaquetas gigantes inmaduras ya que estos responden a un mayor consumo de plaquetas y esto puede ser observado tanto en pacientes con trombocitopenia como trombocitosis⁸.

Como posible mecanismo de estas alteraciones hematológicas se ha postulado una sobreactivación sistémica por el estado inflamatorio ocasionado por el virus^{49,50}. Los linfocitos expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) lo que lo hace más susceptible a la infección⁵¹, además, la producción de

citoquinas debido al proceso inflamatorio y la atrofia de órganos linfoides provocarían apoptosis de estas células provocando linfopenia^{15,27}. Igualmente, la neutrofilia y leucocitosis podría ser provocado por el cuadro inflamatorio generado por el virus o por la sobreagregación de una infección bacteriana la cual puede darse en un 10% de los pacientes^{20,35,36}. La expresión de ACE2 en las células madre hematopoyéticas afectaría la hematopoyesis alterando el recuento y la función de las plaquetas^{52,53}, otras causas son destrucción autoinmune y por una linfocitosis hematofagocítica secundaria generando aumento de citoquinas y reduciendo la producción de plaquetas^{15,21}. La reducción de la hemoglobina quizás sea debido al ataque del virus a la cadena beta de la hemoglobina, generando un aumento de la oxidación de las proteínas estructurales o a los cambios inflamatorios causados por el SARS-CoV-2 que podría interferir con la eritropoyesis^{22,55}.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, la naturaleza de recolección de los datos la cual fue retrospectiva, ya que no se evaluaron algunas características que puedan influenciar en las alteraciones hematológicas encontradas en el hemograma y lámina periférica. En segundo lugar, no se logró evaluar todas las condiciones médicas que podrían tener efecto sobre los parámetros hematológicos, tal es el caso de un paciente que tenga una coinfección o sobreinfección bacteriana pudiendo afectar los resultados de la respuesta inmunitaria por lo que no se puede asegurar si sea causa directa de alguna patología subyacente o de la infección. Además, este estudio incluyó pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia únicamente, por lo que nuestros resultados no son extrapolables, ni representativos a toda la población peruana en general. No obstante, la fortaleza de este estudio es que nuestros resultados son

relevantes y proporcionan información valiosa sobre el perfil hematológico de estos pacientes.

El COVID-19 provoca anomalías en los parámetros de rutina de células sanguíneas. Los mecanismos exactos del desarrollo de estas alteraciones aún no están bien esclarecidos, por lo que se deben realizar más estudios sobre las alteraciones hematológicas en COVID-19 para identificar sus causas reales. Nuestro estudio identifica y describe una variedad de alteraciones en el conteo y morfología de células sanguíneas periféricas en pacientes hospitalizados con COVID-19.

VI. CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio reporta alteraciones a nivel hematológico en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Los principales hallazgos en el conteo celular son anemia, leucocitosis, linfopenia y eosinopenia.
2. A nivel morfológico la anisocitosis fue la alteración más frecuente en los glóbulos rojos. Las granulaciones tóxicas, hipersegmentación de neutrófilos, linfocitos reactivos y anomalía de Pelger Hüet adquirida fueron lo más observado en los glóbulos blancos, mientras que a nivel plaquetario las macroplaquetas fue la característica que se reportó con mayor frecuencia en la lámina periférica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New Engl J Med.* 2020; 382:727-733.
2. World Health Organization. *Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 1.* Geneve: World Health Organization; 2020. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4. Accessed June 26, 2021.
3. Wan W. WHO declares a pandemic of Coronavirus disease COVID-19. *The Washington Post.* <https://www.washingtonpost.com/health/2020/03/11/who-declares-pandemic-coronavirus-disease-covid-19/>. Published March 11, 2020. Accessed June 29, 2021.
4. MINSA. COVID-19 Comunicado N° 147. MINSA <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/189091-minsa-casos-confirmados-por-coronavirus-covid-19-ascienden-a-272-364-en-el-peru-comunicado-n-147>. Accessed June 26, 2021.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, 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- 513

6. Nazarullan A, Liang C, Villareal A, et al. Peripheral blood examination findings in SARS-COV-2 infection. *Am J Clin Pathol.* 2020; 154: 319-329
7. Bloomgarden Z. Diabetes and COVID-19, *J. Diab* 2020;12 (4): 347–348
8. De Oliveira S, Sousa L, Das Gracas M, Alves D, De Barros M. ; 510:170–176
9. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health, *Cytometry A* 2020; 97 (4) :340–343.
10. She J, Jiang J, Ye L, Hu L, Bai C, Song Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies, *Clin. Transl. Med.* 2020; 9 (1): 19.
11. Nath, D., Madan, U., Singh, S., Tiwari, N., Madan, J., & Agrawal, R. . CBC parameters and morphological alterations in peripheral blood cells in COVID-19 patients: Their significance and correlation with clinical course. *International Journal of Health and Clinical Research* 2020; 3(10), 95–108.
12. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Qian H et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol.* 2021 ;109(1):13-22.
13. Debuc B, Smadja D. Is COVID-19 a New Hematologic Disease?. *Stem Cell. Rev. Rep.* 2020;17(1):4-8

14. Pozdnyakova O, Connell NT, Battinelli E, Connors JM, Fell G, Kim AS. Clinical Significance of CBC and WBC Morphology in the Diagnosis and Clinical Course of COVID-19 Infection. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(3):364-375
15. 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.* 2021 ;104(4):1188–201
16. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*2020; 8: 36.
17. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75: 1730–1741.
18. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720
19. Holshue M, De Bolt C, Lindquist S, Lofy K, Wiesman J, Bruce H et al. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team .First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382(10):929–936
20. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1063-1069

21. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, et al; Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95(7):870-872
22. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1421-1428.
23. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020;42: 116–117.
24. Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395: 507–513
25. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71: 769–777
26. Qian G et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM* 2020; 113: 474–481
27. 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.* 2020;95(7):834–47.
28. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):16–8

29. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46: 846–848.
30. Wang D et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323: 1061–1069.
31. Daix, T., Jeannet, R., Hernandez Padilla, A.C. et al. Immature granulocytes can help the diagnosis of pulmonary bacterial infections in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J intensive care* 2021; 9:58
32. Carissimo G, Xu W, Kwok I, Abdad MY, Chan YH, Fong SW, et al. Whole blood immunophenotyping uncovers immature neutrophil-to-VD2 T-cell ratio as an early marker for severe COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):5243
33. Sayad, B., Afshar, Z. M., Mansouri, F., & Rahimi, Z. Leukocytosis and alteration of hemoglobin level in patients with severe COVID -19: Association of leukocytosis with mortality. *Health Science Reports* 2020; 3(4):e194
34. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1839-1841.
35. 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 [published online ahead of print, 2020 Jun 29]. *SN Compr Clin Med.* 2020;1-5.

36. 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
37. Yan X et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross-sectional study. *J Med Virol* 2020;92: 2573–2581.
38. Outh R, Boutin C, Gueudet P, Suzuki M, Saada M, Aumaître H. Eosinopenia <math><100/\mu\text{L}</math> como marcador de COVID-19 activo: un estudio prospectivo observacional. *J Microbiol Immunol Infect* . 2021;54(1):61-68. doi:10.1016/j.jmii.2020.12.005
39. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, Chen C, Pan Y, Hu X, Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China, *Clin. Chim. Acta* 2020;507: 174–180
40. Fraissé, M., Logre, E., Mentec, H. et al. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care* 2020;24, 635-638
41. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease, (COVID-19) infections: A meta-analysis, *Clin. Chim. Acta* 2020;506 (2019): 145–148
42. Lucijanac, M., Krecak, I., Soric, E. *et al.* Thrombocytosis in COVID-19 patients without myeloproliferative neoplasms is associated with better prognosis but higher rate of venous thromboembolism. *Blood Cancer J*. **11**, 189 (2021)

43. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (7): 1747–51.
44. Barrett T,Bilaloglu S,cornwell M,Burgess H,Virginio V,Drenkova K et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2021; 19(12): 3139-3153
45. Mao, J., Dai, R., Du, RC. *et al.* Hematologic changes predict clinical outcome in recovered patients with COVID-19. *Ann Hematol* 2021; 100:675–689
46. Hornick A, Tashtish N, Osnard M, et al. Anisocytosis is Associated with Short-Term Mortality in COVID-19 and May Reflect Proinflammatory Signature in Uninfected Ambulatory Adults. *Pathog Immun.* 2020;5(1):312-326.
47. Soni M. and Gopalakrishnan R. Significance of RDW in predicting mortality in COVID-19—An analysis of 622 cases. *International Journal of Laboratory Hematology* 2021; 3(4):O221-O223
48. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348:1986-1994
49. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm and immunosuppression. *LANCET.* 2020;395(10229):1033–4
50. Giamarellos-Bourboulis E, Netea M, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Clinical*

- and Translational Report. Online Now. Cell Host and Microbe. 2020;27(6): 992-1000e2
51. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020;63(3):457–60
52. Park T, Zambidis E. A role for the renin-angiotensin system in hematopoiesis. Haematologica 2009; 94: 745–747.
53. Jarajapu Y. Targeting ACE2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis in the vascular progenitor cells for cardiovascular diseases. Mol Pharmacol 2020; 99: 29–38.
54. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID19 patients. Ann Hematol. 2020;15:1–4.
55. Liu W, Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>.
56. Curry C. Differential Blood Count. Medscape. 2019[citado el 15 de enero 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2085133-overview#a2>
57. Merry B. Hemoglobin concentration (Hb). Medscape. 2019[citado el 15 de enero 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2085614-overview#showall>

58. Curry C. Mean corpuscular volume (MCV). Medscape. 2019[citado el 15 de enero 2022]. Disponible en:
<https://emedicine.medscape.com/article/2085770-overview#showall>
59. Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Mosby's Diagnostic & Laboratory Test Reference*. 14th ed. St. Louis, Mo: Elsevier; 2019.
60. Moosazadeh M, Maleki I, Alizadeh-Navaei R, et al. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: results of Tabari cohort. *Casp J Intern Med*. 2019;10:320-325

VIII. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características de perfil hematológico del conteo de células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia.

Característica	Valores Normales	Total
Edad (años)		58 (68 - 47)
Sexo*		
Masculino		60.9%
Femenino		39.1%
Hematíes($10^6/uL$)	4.0 - 6.0	4.2(3.6 – 4.7)
Hemoglobina(g/dL)	12.0 – 18.0	12.4 (10.5 – 13.8)
Hematocrito (%)	40.0 – 45.0	37.5 (32.2 – 41.4)
VCM (fL)	80.0 – 95.0	88.7 (85.2 – 91.4)
HCM (pg)	27 – 31	29.5 (28.4 - 30.1)
CHCM (g/dL)	32 – 36	33 (32.4 – 33.9)
RDW (%)	11.5 – 14.5	13.7 (13 – 14.6)
Leucocitos($10^3/uL$)	4.0 – 11.0	12.4 (8.9 – 16.5)
Eosinófilos (%)	1 - 4	0.3 (0.1 – 1.3)
Basófilos (%)	0.5 - 1	0.1 (0.1 - 0.2)
Linfocitos (%)	20 - 40	7.2 (4.1 – 13.8)
Monocitos (%)	2 - 8	5.1 (3.1 - 7.4)
Neutrófilos segmentados (%)	55 - 70	85.2 (74.8 - 89.8)
Eosinófilos($10^3/uL$)	0.05 – 0.5	0 (0– 0.1)
Basófilos ($10^3/uL$)	0.02 – 0.1	0.02 (0.01 – 0.03)
Linfocitos ($10^3/uL$)	1.0 - 4.0	0.8 (0.6 – 1.4)
Monocitos ($10^3/uL$)	0.1 – 0.7	0.6 (0.4 - 0.8)
Neutrófilos segmentados($10^3/uL$)	2.5 – 8.0	9.5 (6.9 - 13.9)
Índice neutrófilo/ linfocito	1.7	11.5 (5.4 - 21.7)
IG ($\times 10^3/mm^3$)	0.0 – 0.03	0.1 (0.1 - 0.3)
IG (%)	<1	1.2 (0.6 – 2.1)

Plaquetas (10 ³ /uL)	150 - 450	306 (225 - 411)
VPM (fL)	6.9 -10.6	10.2 (9.5- 10.8)

Datos son presentados como mediana (RIC). VCM: volumen corpuscular medio. HCM: Hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración hemoglobina corpuscular media. RDW: ancho de distribución eritrocitaria. IG: granulocitos inmaduros. VPM: volumen plaquetario medio. * expresado en porcentajes.

Tabla 2. Alteraciones hematológicas del conteo de células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia.

Variables (n:133)	n	%
Hemoglobina		
Anemia	86	64.7
Normal	6	34.6
Poliglobulia	1	0.7
Leucocitos		
Leucopenia	1	0.8
Normal	51	38.3
Leucocitosis	81	60.9
Neutrófilos		
Neutropenia	5	3.8
Normal	41	30.8
Neutrofilia	87	65.4
Linfocitos		
Linfopenia	79	59.4
Normal	51	38.3
Linfocitosis	3	2.3
Monocitos		
Monocitopenia	1	0.8
Normal	87	65.4
Monocitosis	45	33.8
Eosinófilos		
Eosinopenia	69	51.9
Normal	59	44.4
Eosinofilia	5	3.8
Basófilos		

Basopenia	91	68.4
Normal	41	30.8
Basofilia	1	0.8
Plaquetas		
Trombocitopenia	12	9.0
Normal	84	63.2
Trombocitosis	37	27.8

Tabla 3: Características morfológicas de los glóbulos rojos en el frotis de sangre periférica de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia

Alteraciones en los glóbulos rojos	n	(%)
Alteraciones del tamaño		
Anisocitosis	25	18.8
Microcitosis	5	3.8
Macrocitosis	12	9.0
Alteraciones de la forma		
Equinocitos	2	1.5
Eliptocitos	1	0.8
Esquistocitos	1	0.8
Alteraciones de la coloración hemoglobínica		
Hipocromía	2	1.5

Tabla 4: Características morfológicas de los leucocitos en el frotis de sangre periférica de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia.

Característica leucocitos	n	(%)
Granulaciones tóxicas	76	51.1
Hipersegmentación de neutrófilos	43	32.3
Linfocitos atípicos o reactivos	20	15.0
Anomalía de Pelger Hüet	13	9.8
Mieloblastos	12	9.0
Monocitos vacuolados	8	6.0
Neutrófilos vacuolados	7	5.3
Linfocito grande granular	6	4.5
Normoblasto	1	0.8

Tabla 5. Características morfológicas de las plaquetas en el frotis de sangre periférica de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Cayetano Heredia

Características plaquetas	n	(%)
Macroplaquetas	45	33.8
Satelitismo plaquetario	1	0.8

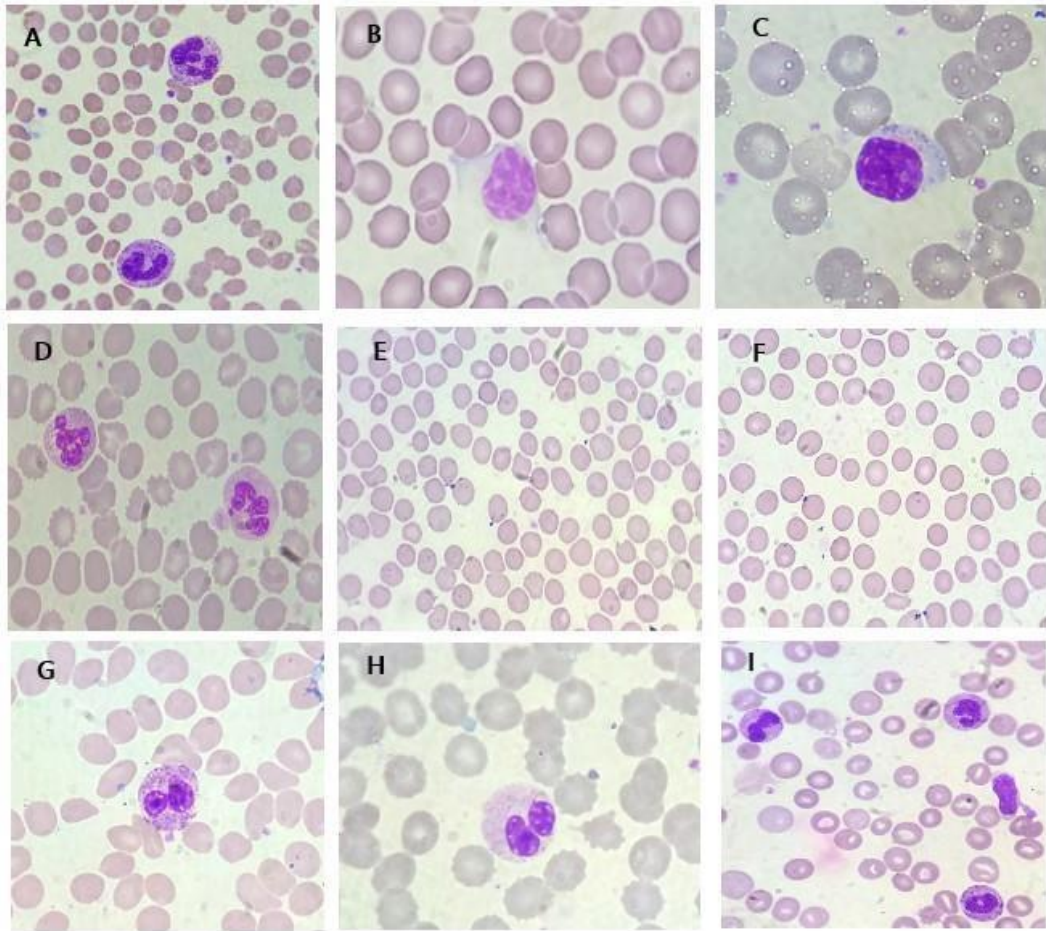


Figura 1. Alteraciones morfológicas en el frotis de sangre periférica en pacientes con COVID-19. A. Neutrófilos hipersegmentados y granulaciones tóxicas. B. Linfocito reactivo. C. Linfocito grande granular. D. Neutrófilos hipersegmentados. E. Anisocitosis. F. presencia de Equinocitos. G. Anomalía Pelger Hüet y granulaciones tóxicas. H. Anomalía Pelger Hüet. I. Granulaciones tóxicas.

ANEXOS

ANEXO 1: CÁLCULO MUESTRAL²²

Anemia 51%

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	200
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	51% +/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo- $EDFF$):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	132
80%	91
90%	116
97%	141
99%	154
99.9%	169
99.99%	177

Linfopenia: 69,6%

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	200
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	69% +/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo- $EDFF$):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	125
80%	83
90%	108
97%	134
99%	149
99.9%	165
99.99%	174

Leucopenia: 33,9%

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	200
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	33% +/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo- $EDFF$):	1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	127
80%	85
90%	110
97%	136
99%	150
99.9%	166
99.99%	175

Neutrofilia: 34,5 %

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	200
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	34% +/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%

Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):

1

Tamaño muestral (n) para Varios Niveles de Confianza

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	127
80%	86
90%	110
97%	136
99%	150
99.9%	167
99.99%	175

Trombocitopenia: 36,2%

tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población

200

finita o fcp)(N):

frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):

36.2%+/-

5

Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(*d*): 5%

Efecto de diseño (para encuestas en grupo-*EDFF*): 1

Tamaño muestral (*n*) para Varios Niveles de Confianza

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	129
80%	87
90%	112
97%	138
99%	151
99.9%	167
99.99%	176

ANEXO 2: FICHA DE EVALUACIÓN

Nº: ____

Código del paciente: _

Edad: _ Sexo: M F Raza ____

Datos absolutos del hemograma:

Eritrocitos	
Leucocitos	
Neutrófilos	
Eosinófilos	
Linfocitos	
Monocitos	
Plaquetas	

Leucopenia linfopenia eosinopenia neutrofilia monocitosis
trombocitopenia trombocitosis

Datos del frotis sanguíneo:

Granulaciones tóxicas APHA linfocitos reactivos plaquetas gigantes

Hipersegmentación en neutrófilos polilobulación

Datos extras:

ANEXO 3: DEFINICIÓN DE VARIABLES

Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo y escala de medición
Sexo	Característica biológica y genética que divide a los seres humanos en hombre o mujer.	Femenino o Masculino	% de pacientes con SARS COV 2 de sexo femenino % de pacientes con SARS COV 2 de sexo masculino o	Categoría dicotómica nominal

Edad	Tiempo cronológico devida que ha vivido una persona.	Edad en años	Años cumplido s	Cuantitativa discreta de razón
------	---	--------------	-----------------------	-----------------------------------

<p>Alteraciones hematológicas en hemograma</p>	<p>Alteraciones en los glóbulos rojos, blancos y plaquetas.</p>	<p>Anemia: $Hb \leq 12$ gr/dl en mujeres $Hb \leq 13$ gr/dl varones. Policitemia: $Hb \geq 16$ gr/dl en mujeres $Hb \geq 18$ gr/dl varones. Leucocitosis: $\geq 11 \times 10^3/uL$. Leucopenia: $\leq 4.5 \times 10^3/uL$. Neutropenia: ≤ 1800 uL Neutrofilia: ≥ 7800 uL Linfocitosis: ≥ 4800 uL Linfopenia: ≤ 1000 uL</p>	<p>Si No</p>	<p>Categoría politómica nominal.</p>
--	---	---	------------------	--------------------------------------

		<p>Trombocitosis: $\geq 450 \cdot 10^3/uL$</p> <p>Ttrombocitopenia \leq $150 \cdot 10^3/uL$</p>		
<p>Alteraciones hematológicas en lámina periférica.</p>	<p>Alteraciones en la forma, tamaño y cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.</p>	<p>Alteraciones de los glóbulos rojos: microcitosis, macrocitosis, hipocromía, anisocitosis, fenómeno de roleux, formas inmaduras.</p> <p>Alteraciones de glóbulos blancos: granulaciones tóxicas, hipersegmentación, linfocitos atípicos, reacción</p>	<p>Si No</p>	<p>Catagórica politómica nominal.</p>

		leucoeritroblastica, cuerpos de Dhöle. Alteraciones de las plaquetas: agregados plaquetarios, trombocitosis, trombocitopenia, plaquetas gigantes		
Hemoglobina	Es una proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno.	g/dl	g/dl	Cuantitativo
Leucocitos	Células del sistema inmunitario que ayudan a combatir infecciones y	$10^3/uL$	$10^3/uL$	Cuantitativo

	otras enfermedades.			
Plaquetas	Célula sanguínea que realiza la coagulación.	$10^3/\mu\text{L}$	$10^3/\mu\text{L}$	Cuantitativo

ANEXO 4: RANGOS REFERENCIALES ⁵⁶⁻⁶⁰

Parámetro	Valores normales
Hematíes($10^6/uL$)	4.0 - 6.0
Hemoglobina(g/dL)	12.0 – 18.0
masculino	13-18 gr/dl
femenino	12-16 gr/dl
Hematocrito (%)	40.0 – 45.0
VCM (fL)	80.0 – 95.0
HCM (pg)	27 – 31
CHCM (g/dL)	32 – 36
RDW (%)	11.5 – 14.5
Leucocitos($10^3/uL$)	4.0 – 11.0
Eosinófilos (%)	1 - 4
Basófilos (%)	0.5 - 1
Linfocitos (%)	20 - 40
Monocitos (%)	2 - 8
Neutrófilos segmentados (%)	55 - 70
Eosinófilos($10^3/uL$)	0.05 – 0.5

Basófilos ($10^3/\text{uL}$)	0.02 – 0.1
Linfocitos ($10^3/\text{uL}$)	1.0 - 4.0
Monocitos ($10^3/\text{uL}$)	0.1 – 0.7
Neutrófilos segmentados($10^3/\text{uL}$)	2.5 – 8.0
Índice neutrófilo/ linfocito	1.7
IG ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.0 – 0.03
IG (%)	<1
Plaquetas ($10^3/\text{uL}$)	150 - 450
VPM (fL)	6.9 -10.6
