

## Alteraciones hematológicas en sangre periférica de pacientes con COVID-19

### Hematological alterations in peripheral blood of patients with COVID-19

Wilfredo Roque García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9442-5792>

Ana María Simón Pita<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1818-4007>

Yaquima Hernández Rego<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0588-2631>

Katiuska Rodríguez García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1107-7199>

Rosa María Lam Díaz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1107-7199>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rhematologia@infomed.sd.cu](mailto:rhematologia@infomed.sd.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** Los primeros casos con neumonía atípica de etiología desconocida fueron reportados en Wuhan, China en diciembre de 2019. En enero 2020 se describió como agente causal un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, denominado SARS-CoV-2.

**Objetivo:** Evaluar la significación clínica de los cambios hematológicos y morfológicos en la sangre periférica de pacientes con COVID-19.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal que incluyó a los pacientes con COVID-19 que ingresaron en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Freyre de Andrade desde el 1<sup>o</sup> de junio hasta 31 de septiembre de 2021. Los pacientes fueron asignados a dos grupos según fueron admitidos, en las unidades de vigilancia intensiva o en la unidad de cuidados intensivos. Se les realizó hemograma completo y lámina periférica el día del ingreso para evaluar la significación clínica de estas variables en la evolución de estos pacientes.

**Resultados:** El sexo femenino predominó en los pacientes ingresados en unidades de vigilancia intensiva (67,36 %) y el masculino en los ingresados en unidades de cuidados intensivos (63,26 %). La media de edad fue mayor en el grupo de pacientes en cuidados intensivos (65,83 años). La leucocitosis y el menor recuento de plaquetas predominaron en los pacientes ingresados en cuidados intensivos, seguido de linfopenia. Las macroplaquetas, las vacuolas citoplasmáticas y las granulaciones tóxicas fueron más

frecuentes en el grupo de cuidados intensivos.

**Conclusiones:** El hemograma y el frotis de sangre periférica son útiles para diagnosticar y predecir la evolución de los pacientes y permiten un mejor manejo de la infección.

**Palabras clave:** COVID-19; sangre periférica; hemograma; morfología celular.

## ABSTRACT

**Introduction:** The first cases of atypical pneumonia of unknown etiology were reported in Wuhan, China in December 2019. In January 2020 a new virus from *Coronaviridae* family was described as causal agent and was named SARS-COV-2.

**Objectives:** To evaluate the clinical significance of numerical values of complete blood count (CBC) and morphologic changes on peripheral blood on patients with COVID-19.

**Methods:** A descriptive, observational, transversal study included patients with diagnosis of COVID-19 admitted in Freyre de Andrade Hospital in Havana, between June 1<sup>st</sup> and September 31<sup>st</sup> of 2022 was carried out. Patients were assigned to two groups according to their admission in intensive vigilance ward or intensive care unit. CBC test and peripheral blood smear were performed on admission day to evaluate the significance on clinical evolution.

**Results:** Female sex predominated on intensive vigilance group (67,36 %) and male in intensive care group (63,26 %). Media of age was superior in intensive care group (67,83 years). Leukocytosis and low level of platelets count were significantly more common in more severe group followed by lymphopenia. The presence of big platelets, cytoplasmic vacuoles and toxic granules were more common in intensive care unit group.

**Conclusions:** The CBC and peripheral blood smear are useful tools to diagnose and predict clinical evolution and allow a better management of infection.

**Keywords:** COVID-19; peripheral blood; complete blood count; cell morphology.

Recibido: 03/10/2022

Aceptado: 07/03/2023

## Introducción

Los primeros casos con neumonía atípica de etiología desconocida fueron reportados en Wuhan, China en diciembre de 2019. En enero 2020 se describió como el agente causal un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, que luego fue denominado SARS-Cov-2.<sup>(1)</sup>

Se demostró que la vía de transmisión ocurre entre los humanos a través de los aerosoles de secreciones respiratorias y que incluso las personas pueden diseminar el virus siendo totalmente asintomáticas, lo que garantiza una rápida transmisibilidad.<sup>(2,3)</sup>

Luego de que la Organización Mundial de la Salud declarara el estado de pandemia, la enfermedad se reportó en más de 180 países y hasta el 1<sup>ro</sup> de junio de 2021 se reportaban 171 625 786 casos y más de 3 568 091 fallecidos.<sup>(4)</sup> En Cuba los primeros casos aparecieron en marzo de 2020 y hasta el 6 de junio de 2021 se reportó 148 918 casos positivos y 1 012 fallecidos.<sup>(4)</sup>

La mayoría de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas leves que incluyen manifestaciones respiratorias como tos, rinorrea y disnea; también puede ocurrir fiebre, pérdida del gusto y del olfato y diarreas. Sin embargo, un grupo de pacientes presentan neumonía por COVID-19 que se manifiesta por hipoxemia y puede progresar hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico y muerte.<sup>(5)</sup>

En Cuba el trabajo ha sido intenso y se ha caracterizado por la interacción del gobierno con los científicos, numerosas investigaciones biológicas, aparición de novedosos productos de biotecnología como los candidatos vacunales, concientización y participación activa de la comunidad en el enfrentamiento con el objetivo común de controlar la pandemia.<sup>(6)</sup> Como parte de este esfuerzo ha aparecido el protocolo de actuación nacional para la COVID-19 con sucesivas actualizaciones.

Una de las prioridades en el manejo del paciente con positivo a la COVID-19 es la identificación de factores de vulnerabilidad y la correcta estratificación en grupos de riesgo. Otra estrategia ha sido la identificación de marcadores pronósticos como el índice neutrófilos/linfocitos (INL) y el volumen medio plaquetario (VMP), marcadores de fase aguda como ferritina, PCR, dímero D y LDH. Sin embargo, para la mayoría de ellos se necesitan recursos como analizadores hematológicos automatizados, coagulómetros y reactivos, que no siempre están disponibles.

El análisis de la lámina de sangre periférica permite descubrir alteraciones morfológicas y numéricas en las tres líneas celulares y orienta el diagnóstico en muchas enfermedades hematológicas y no hematológicas. Es un análisis muy barato, no necesita de equipos o reactivos complejos y se puede realizar en cualquier escenario.

Existen estudios que analizan las alteraciones numéricas en el hemograma y las relacionan con la evolución clínica del paciente con COVID-19.<sup>(7,8)</sup> Otros autores han identificado cambios morfológicos en la sangre periférica de estos pacientes.<sup>(9,10)</sup>

Con este trabajo nos propusimos evaluar la significación clínica de los cambios hematológicos y morfológicos en la sangre periférica de pacientes con COVID-19.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal que incluyó todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de COVID-19 en las salas de unidad de vigilancia intensiva (UVI) y la de unidad de cuidados intensivo (UCI) del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Freyre de Andrade, de La Habana, desde el 1<sup>ro</sup> junio hasta el 31 de septiembre de 2021.

Se recogieron variables demográficas como edad, sexo y antecedentes patológicos personales. A cada paciente se le realizó hemograma completo y lámina periférica el día del ingreso en sala UVI o UCI.

El hemograma se realizó en un contador hematológico automatizado (Sysmex XS-1000i) en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) y las láminas periféricas fueron revisadas de forma independiente por dos especialistas en Laboratorio Clínico para el análisis de la morfología celular. Los cambios morfológicos tenían que estar presentes en más del 10 % de la línea celular analizada para ser considerada como displásica.

Además del conteo global y diferencial de glóbulos blancos se calculó el conteo absoluto de linfocitos (CAL), el conteo absoluto de monocitos (CAM) y el conteo absoluto de neutrófilos. Se confeccionó una base de datos en el paquete SPSS versión 21.0. La información se resumió en números absolutos, razón y porcentajes para variables cualitativas. Se utilizó la media aritmética como medida de resumen para variables cuantitativas y la desviación estándar como medida de dispersión. Para medir el impacto de estos parámetros en la evolución de los 2 grupos de pacientes se aplicó un modelo univariado de regresión logística con una significación estadística  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

En el grupo de los 48 pacientes ingresados en UVI predominó el sexo femenino con 35 (67,30 %), y la media de edad fue 37,9 años (rango 65 años).

En el grupo ingresado en UCI, el sexo predominante fue el masculino con 31 pacientes (63,26 %) y la media de edad fue de 65,83 años (rango 76 años). En ambos grupos la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus* fueron los antecedentes patológicos personales más frecuentes (tabla 1).

**Tabla 1** - Comparación de variables demográficas entre el grupo de pacientes ingresados en unidad de vigilancia intensiva (UVI) y unidad de cuidados intensivos (UCI)

Variables	UCI (n = 47)	UVI (n = 48)
Edad años (media)	65,83	37,9
Sexo F/M	16/31	35/13
Antecedentes patológicos personales	-	-
Hipertensión arterial	19	12
<i>Diabetes mellitus</i>	13	16
Cardiopatía isquémica	14	6
Asma bronquial	6	4

En relación a los valores numéricos del hemograma, los pacientes ingresados en la UCI presentaron leucocitosis (media conteo global de leucocitos 11,66 vs. 9,6  $\times 10^9/L$ ) con desviación a la izquierda (media CAN 24,96 vs 8,64,  $p = 0,00001$ ) y linfopenia (media CAL 1,14,  $\pm 71$ , vs 6,85  $\pm 40,71$ ;  $p = 0,007$ ), en comparación con los pacientes en UVI. El recuento de plaquetas, aunque en valores normales fue significativamente menor (media 214,72  $\pm 10130$  vs 284,40  $\pm 148,43$ ;  $p = 0,009$ ) (tabla 2).

**Tabla 2** - Comparación de los valores numéricos del hemograma entre el grupo de pacientes ingresados unidad de vigilancia intensiva (UVI) y unidad de cuidados intensivos (UCI)

Parámetros	UCI (n= 47)	UVI (n= 48)	p
Hemoglobina (g/L)	11,21 $\pm$ 2,14	11,56 $\pm$ 2,0	0,41
Conteo absoluto de linfocitos (CAL) ( $\times 10^9/L$ )	6,85 $\pm$ 40,71	1,14 $\pm$ 7,1	0,077
Conteo absoluto de neutrófilos (CAN) ( $\times 10^9/L$ )	24,96 $\pm$ 68,22	8,64 $\pm$ 10,64	0,000
Conteo absoluto de monocitos (CAM) ( $\times 10^9/L$ )	0,91 $\pm$ 71	0,74 $\pm$ 40	0,482
Volumen corpuscular medio (VCM) (fL)	90,64 $\pm$ 14,76	89,22 $\pm$ 10,69	0,320
Hemoglobina corpuscular medio (MCH) (pg)	28,33 $\pm$ 2,82	27,73 $\pm$ 4,65	0,849
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dL)	30,84 $\pm$ 1,69	31,29 $\pm$ 1,29	0,15
Índice de distribución eritrocitaria (RDW) (%)	47,36 $\pm$ 6,75	45,31 $\pm$ 6,83	0,14
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	214,72 $\pm$ 101,3	284,40 $\pm$ 148,43	0,009
Volumen medio plaquetario (fL)	11,14 $\pm$ 1,01	11,32 $\pm$ 3,65	0,75

Tanto en el grupo de pacientes ingresados en UVI como en los ingresados en UCI, la alteración morfológica más frecuente fue la presencia de macroplaquetas (63,82 % vs 29,16 %,  $p = 0,002$ ) respectivamente. Las vacuolas citoplasmáticas aparecieron en más de un tercio de los pacientes UCI, fundamentalmente en los monocitos (36,17 % vs 6,25 %,  $p = 0,001$ ) seguido de las granulaciones tóxicas (31,91 % vs 12,5 %,  $p = 0,04$ ) (tabla 3).

**Tabla 3** - Comparación de alteraciones morfológicas entre el grupo de pacientes ingresados unidad de vigilancia intensiva (UVI) y unidad de cuidados intensivos (UCI)

Alteraciones morfológicas	UCI (n=47)	UVI (n=48)	p
Vacuolas	17	3	0,001
Granulaciones tóxicas	15	6	0,04
Cuerpos de Howell-Jolly	0	1	0,99
Linfocitos atípicos	1	1	0,43
Linfocitos grandes granulares	0	2	0,48
Macroplaquetas	30	14	0.002
Punteado basófilo	1	1	0,43
Hipersegmentación nuclear	4	1	0,34

## Discusión

La pandemia de COVID-19 ha provocado como nunca antes un enorme caudal de investigaciones para conocer sobre la etiología, la patogénesis, la afectación del virus sobre diferentes sistemas de órganos y sobre la posibilidad de encontrar una vacuna que detenga la transmisión.

Existen estudios que han encontrado que el virus provoca cambios en la morfología de las células de la sangre periférica y en los valores numéricos del hemograma y que esto se asocia a la evolución y pronóstico de la enfermedad.<sup>(11)</sup>

Se encontró un ligero predominio del sexo femenino en esta serie. Realmente la tendencia en Cuba ha variado en el tiempo, en algunos momentos ha predominado el sexo masculino y en otros la distribución ha sido casi igual. La distribución por sexo difiere de un país a otro. En cifras absolutas, China contabiliza más casos en hombres,<sup>(12)</sup> mientras que Corea del Sur notifica una mayor frecuencia en las mujeres.<sup>(13)</sup> En España, la frecuencia de casos es similar en ambos sexos.<sup>(14)</sup>

Entre los pacientes ingresados en UCI existe un marcado predominio del sexo masculino. Algunos investigadores han encontrado que la mortalidad es mayor entre los varones,<sup>(15)</sup> y han propuesto causas genéticas, hormonales y moleculares como el predominio en hombres de la enzima convertidora de angiotensina 2 para explicar este comportamiento. El hábito del tabaquismo, más frecuente en hombres, parece contribuir a esta tendencia.<sup>(14)</sup>

En el grupo de UCI, los pacientes presentaron diferencias significativas en cuanto al recuento global de leucocitos (leucocitosis) y el CAN (neutrofilia), asimismo el recuento de plaquetas fue significativamente menor al igual que el CAL en comparación con los pacientes de UVI. Estos hallazgos se corresponden con los de otros trabajos publicados y se deben al efecto directo del virus, la desregulación del sistema inmune y los mecanismos inflamatorios sobre

la hematopoyesis.

Un meta análisis que incluyó 21 estudios y 3377 pacientes encontró que los pacientes con enfermedad grave o fatal tenían incremento significativo de leucocitos y menores recuentos de linfocitos y plaquetas que los pacientes con enfermedad menos grave o sobrevivientes, lo cual coincide con nuestros resultados.<sup>(16)</sup> En estudio realizado por *Pozdnyakova* y otros se encontró que la presencia de leucocitosis y desviación a la izquierda incrementaba 3,7 veces la posibilidad de ingresar en UCI.<sup>(17)</sup>

Aunque la enfermedad afecta fundamentalmente el tracto respiratorio, el virus puede causar trastornos en varios sistemas de órganos. Se ha demostrado que la afectación del sistema hematopoyético es muy prominente en los casos más graves y que la leucocitosis, la trombocitopenia y la linfopenia están asociados a mayor mortalidad.<sup>(18)</sup>

Otros estudios coinciden en que los pacientes con COVID-19 grave tienen recuentos más altos de leucocitos y más bajos de plaquetas y linfocitos. La leucocitosis es expresión de inflamación sistémica y de la tormenta de citoquinas característica de los casos más graves de la enfermedad.<sup>(19,20)</sup> Varias hipótesis señalan como causa de linfopenia la acción tóxica directa del virus provocado por la expresión del receptor ACE-2 que provoca apoptosis de los linfocitos T y la acción de citoquinas.<sup>(21,22)</sup>

Así mismo, una investigación concluyó que existía diferencia significativa ( $p = 0,001$ ) entre los pacientes ingresados en UCI y los ingresados en UVI respecto al conteo absoluto de linfocitos con una media y un rango de 574 (67,6–7596) células/L y 1 278 (238–3773) células/L, respectivamente. Este mismo estudio reveló que, los pacientes con mejoría y que fueron dados de alta tenían conteos globales de leucocitos y de CAN más bajos que los pacientes que fallecieron, lo que indica que la recuperación de estos valores hematológicos precede a la mejoría de la enfermedad y pueden ser tomados en cuenta para el seguimiento evolutivo de los pacientes.<sup>(22)</sup>

En casi todos los pacientes se encontraron anomalías morfológicas en el frotis de sangre periférica, aunque se observaron diferencias según la gravedad. La presencia de macroplaquetas se encontró en ambos grupos de pacientes, aunque fue mucho más común en el grupo de los ingresados en UCI. Otros autores han encontrado similares resultados.<sup>(23,24)</sup>

La liberación por la médula ósea de plaquetas inmaduras como respuesta a infección grave o inflamación pudiera ser la causa de este hallazgo. Otra teoría plantea que los pulmones son una fuente de megacariocitos y que la afectación por el virus es la causa de esta producción de plaquetas displásticas.<sup>(25)</sup>

La excesiva liberación de citoquinas inflamatorias provoca activación de las plaquetas con la consiguiente liberación por los gránulos densos alfa de GpIIb/IIIa, fibrinógeno y factor de von Willebrand, activación de la cascada de la coagulación y coagulación intravascular diseminada, lo cual ensombrece el pronóstico.<sup>(26)</sup>

Los neutrófilos con hipersegmentación nuclear e hipergranulación predominaron en el grupo de enfermos graves, al igual que las vacuolas en el citoplasma de los monocitos, hallazgos que han sido asociados a mayor gravedad y letalidad de la infección. En dos artículos recientes se compararon los cambios morfológicos atendiendo a la gravedad del cuadro de COVID-19 comunican que en los pacientes más graves se encontraron cambios nucleares en los neutrófilos y vacuolas en el citoplasma de los monocitos entre otras anomalías morfológicas, lo que coincide con lo encontrado en este estudio.<sup>(27,28)</sup>

En sendos estudios, *Schapkaitz* y *Pezeshki* encontraron que las alteraciones morfológicas más frecuentes asociadas a casos graves fueron linfocitos atípicos, linfocitos grandes granulares, reacción leucoeritroblástica, fragmentocitos, neutrófilos displásicos y macroplaquetas o plaquetas gigantes, coincidiendo los dos últimos hallazgos con las alteraciones morfológicas más frecuentes en este estudio.<sup>(29,30)</sup>

Los resultados del trabajo confirmaron la utilidad del hemograma y el frotis de sangre periférica para evaluar la gravedad y la evolución clínica de la enfermedad, lo que contribuyó a un mejor manejo de la enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. Huang C, Huang Y, Li X, Ren L, Zhao Jet, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. Chan JF, Yuan S, Kok HK, To KK, Chu H, Yang J, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
3. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, *et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323(14):1406-7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
4. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Worldometers.info. 2021; June 1, Dover, Delaware, USA. [acceso 23/12/2021]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>



5. Lipman M, Chambers CR, Mervyn S, Brown JS. SARS-COV-2 pandemic: clinical picture of COVID-19 and implications for research. *Thorax* 2020;75(8):614-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215024>
6. Velázquez-Pérez L. La ciencia cubana en el enfrentamiento a la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2021 [acceso 23/8/2022];11(1) Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/964>
7. Sigaroodi AP, Bashas D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *ClinChim Acta*.2020; 510:475-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.019>
8. Tanni F, Akker E, Zaman MM; Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. *Jam Osteopath Assoc*. 2020;120(8):504-8. DOI: <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.091>
9. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):870–2. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25824>
10. Yarali N, Akcabelen MY, Unal Y, Parlakay NA. Hematological parameters and peripheral blood morphologic abnormalities in children with COVID-19. *Pediatr Blood Cancer* 2020;68(2):e28596. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.28596>
11. Kaur G, Sandeep F, Olayinka O, Gupta G. Morphologic Changes in Circulating Blood Cells of COVID-19 Patients. *Cureus*. 2021; 13(2):e13416. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.13416>
12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
13. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci*. 2020;35(10):e112. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e112>
14. Cantero MT. Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y género durante la epidemia de COVID-19. *Gac Sanit* 2021;35 (1):95-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.008>
15. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Lian Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*.

2020;92(6):573-83. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>

16. Brandon MH, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019(covid-19): a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1021-8. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>

17. Pozdnyakova O, Connell T, Battinelli EM, 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):364-75. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa231>

18. Mina A, van Besien K, Plataniias LC. Hematological manifestations of covid-19. Leuk Lymphoma. 2020;61(12):2790-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>

19. Usul E, San I, Bekgoz B, Sahin A. Role of hematological parameters in covid-19 patients in the emergency room. Biomarkers Med. 2020;14(13):1207- 5. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0317>

20. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities in peripheral blood system in patients with covid-19 in Wenzhou, China. Clin Chem Act. 2020;507:174-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>

21. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(7):834-47. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>

22. Pontelli MC, Castro IA, Martins RB, La Serra L, Veras FP, Nascimento DC, et al. SARS-CoV-2 productively infects primary human immune system cells in vitro and in COVID-19 patients. J Mol Cell Biol. 2022;14(4):mjac021. DOI: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac021>

23. Gabr. H, Bastawy S, Asmaa A, Aal A, Khalil NM, Fateen M. Changes in peripheral blood cellular morphology as diagnostic markers for COVID-19 infection. Int J Lab Hematol. 2022; 44(3):454-60. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13799>

24. Sadigh S, Massoth LR, Christensen BB, Stefely JA, Keefe J, Sohani AR. Peripheral blood morphologic findings in patients with covid -19. Int J Lab Hematol.2020;42(6):e248-51. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>

25. Ahnach M, Ousti F, Nejjari S, Houssaini MS, Dini N. Peripheral blood smear findings in covid-19. Turk J Hematol. 2020;37(4):286-309. DOI: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0262>

26. Lefrancais E, Muñoz GO, Caudrillier A, Malavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelets biogenesis and a reservoir for hematopoietic progenitors. Nature. 2017;544(7648):105-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21706>

27. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet  $\alpha$ -granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 2009;23(4):177–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.04.001>
28. Gafoor N, Shetty A, Murhalidar A, Minal J, Nikhil PV, Edupuganti HS. White Blood Cells in COVID-19: A Study on Viral Induced Cytopathic Changes in the Peripheral Smear. *J Clin Diagn Res.* 2022;16(3):8-11. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/53011.16074>
29. Berber I, Cagazar O, Sarici A, Berber NK, Aydogdu I, Ulutas O, *et al.* Peripheral Blood Smear Findings of COVID-19 Patients Provide Information about the Severity of the Disease and the Duration of Hospital Stay. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021009. DOI: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2021.009>
30. Schapkaitz E, de Jager T, Levy B. The characteristic peripheral blood morphology features of hospitalized patients infected with covid-19. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(3):e130-4. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13417>
31. Pezeshki A, Vaezi A, Nematollahi P. Blood cell morphology and covid-19 clinical course, severity and outcome. *J Hematol* 2021;14(3):221-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12308-021-00459-3>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Wilfredo Roque García.

*Curación de datos:* Yaquima Hernández Rego, Ana María Simón Pita, Rosa María Lam Díaz.

*Análisis formal:* Wilfredo Roque García, Ana María Simón Pita, Rosa María Lam Díaz.

*Investigación:* Wilfredo Roque García, Yaquima Hernández Rego, Ana María Simón Pita, Katuska Rodríguez García.

*Metodología:* Wilfredo Roque García, Rosa María Lam Díaz.

*Supervisión:* Wilfredo Roque García.

*Redacción – borrador original:* Wilfredo Roque García, Rosa María Lam Díaz.

*Redacción – revisión y edición:* Wilfredo Roque García.