

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Pichardo-Rodriguez R, Cordova-Cueva L, Peña-Oscuvilca W, Bracamonte-Hernández JJ, Carrasco-Vergaray C, Saavedra-Velasco M, Ruiz-Franco O. ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LAS MÉDULAS OSEAS EN PACIENTES CON COVID-19. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS. Rev. Cuerpo Med. HNAAA. 6 de octubre de 2022;15(Supl. 1). DOI:10.35434/rcmhnaaa.2022.15Supl.1.1479

Recibido / 01/09/2022

Aceptado / 04/09/2022

Publicación en Línea / 6/10/2022



Alteraciones morfológicas de las médulas óseas en pacientes con covid-

19. revision sistemática y meta-análisis

Morphological alterations of the bone marrow in patients with COVID-19.

Systematic review and meta-analysis

Rafael Pichardo-Rodriguez^{1,a}, Liz Cordova-Cueva^{1,b}, Willy Peña-Oscuvilca^{1,c}, Juan-Jesús Bracamonte-Hernández^{1,d}, Carlos Carrasco-Vergaray^{2,c}, Marcos Saavedra-Velasco^{3,e}, Oscar Ruiz-Franco^{2,f}

1. Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.
2. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
3. Centro de enfermedades Infecciosas (CEI), Lima, Perú.
- a. Médico Residente de Hematología. Máster en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud.
- b. Médico Residente de Nefrología.
- c. Médico especialista en Hematología.
- d. Estudiante de Medicina.
- e. Médico especialista en Enfermedades infecciosas y Tropicales.
- f. Médico especialista en Hematología. Doctor en Medicina.

Contribución de autoría:

R.P.R, L.C.C y WPO: conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final. También, gestionó el financiamiento y suministró los recursos para la investigación.

M.S.V y J.B.H: conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final.

C.C.V y O.E.R.F: conceptualizó, condujo la investigación, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final.

Financiamiento: Autofinanciado.

Declaración de conflictos de intereses: No se declaran conflictos de intereses.

Autor corresponsal

Nombre: Rafael Pichardo-Rodriguez

Celular: 989370702

Correo: rafael_martin1352@hotmail.com

ORCID:

Rafael Pichardo-Rodriguez <https://orcid.org/0000-0003-3316-4557>

Liz Cordova-Cueva <https://orcid.org/0000-0001-9213-0192>

Willy Peña-Oscuvilca <https://orcid.org/0000-0002-6301-0674>

Juan-Jesús Bracamonte-Hernández <https://orcid.org/0000-0002-6448-6404>

Carlos Carrasco-Vergaray <https://orcid.org/0000-0001-9806-8836>

Marcos Saavedra-Velasco <https://orcid.org/0000-0003-2977-1020>

Oscar Ruiz-Franco <https://orcid.org/0000-0002-7178-9673>

RESUMEN

Introducción: Pese a conocerse ampliamente las alteraciones hematológicas a nivel periférico, aún es poco lo que se conoce acerca de las alteraciones originadas por la COVID-19 a nivel de la médula ósea. **Objetivo:** Determinar las alteraciones morfológicas de la médula ósea causadas por la COVID-19. **Material y Métodos:** Revisión sistemática y meta-análisis. Se incluyeron estudios observacionales y reportes y series de caso y se excluyeron a editoriales, revisiones y cartas al editor. Se realizó una búsqueda estructurada en Pubmed, ScienceDirect y Scielo. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la escala NewCatell-Otawa y de Hassan Murad para los reportes y series de caso. Los desenlaces fueron los parámetros morfológicos de la médula ósea. Para la síntesis cuantitativa de la información se realizó un meta-análisis de proporción mediante efectos aleatorios en RStudio. **Resultados:** La hiper celularidad se presentó en el 65% (IC-95%: 51%-78%), la detención de la maduración de la serie mieloide se presentó en el 57% (IC-95%: 29%-83%) y la alteración de la relación M/E se presentó en el 60% (IC-95%: 46%-74%). **Conclusión:** Las alteraciones morfológicas en la médula ósea más frecuentes fueron la hiper celularidad, detención en la maduración mieloide y alteración de la relación M/E en los pacientes con COVID-19.

Palabras Clave: Médula Ósea; Hematopoyésis; COVID-19; SARS-CoV-2. (fuente: DeCS-BIREME)

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

ABSTRACT

Introduction: Despite the fact that hematological alterations at the peripheral level are widely known, little is known about the alterations caused by COVID-19 at the bone marrow level. **Objective:** To determine the morphological alterations of the bone marrow caused by COVID-19. **Material and methods:** Systematic review and meta-analysis. Observational studies and reports and case series were included and editorials, reviews, letters to the editor were excluded. A search was performed in Pubmed, ScienceDirect and Scielo. The risk of bias was assessed using the NewCatell-Ottawa and Hassan Murad scales for case reports and series. The outcomes were the morphological parameters of the bone marrow. For the quantitative synthesis of the information, a proportion meta-analysis was performed using random effects in RStudio. **Results:** Hypercellularity occurred in 65% (95% CI: 51%-78%), maturation arrest of the myeloid series occurred in 57% (95% CI: 29%-83%), and the alteration of the M/E ratio occurred in 60% (95% CI: 46%-74%). **Conclusion:** The most frequent morphological alterations in the bone marrow were hypercellularity, arrest in myeloid maturation and alteration of the M/E ratio in patients with COVID-19.

Keywords: Bone Marrow; Hematopoiesis; COVID-19; SARS-CoV-2. (Source: MeSH-NL)

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

INTRODUCCIÓN

La infección originada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), agente causal de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), representa una amenaza grave y continua para la salud pública en todo el mundo⁽¹⁾.

Durante el curso de la pandemia, el enfoque fisiopatológico y clínico de la COVID-19 se dirigió principalmente al sistema respiratorio, específicamente a nivel pulmonar⁽²⁾. Sin embargo, esta enfermedad ha demostrado afectar a múltiples sistemas, comprometiendo también al sistema hematopoyético con una amplia variedad de manifestaciones clínicas^(3,4).

Una expresión del compromiso hematológico de la COVID-19 se observa en los reportes de las alteraciones en sangre periféricas que abarcan desde neutropenias aisladas de diversas severidades, trombocitopenias, leucopenias, linfopenias entre otras^(3,4). Pese a conocerse ampliamente las alteraciones hematológicas a nivel periférico, aún es poco lo que se conoce acerca de las alteraciones originadas a nivel de la médula ósea, sobre todo a nivel morfológico.

En un estudio realizado por Pichardo-Rodríguez *et al*⁽⁵⁾, en pacientes con COVID-19 de la primera ola, la alteración más frecuente fue la hiper celularidad así como la detención de la maduración y citofagocitosis con plasmocitosis reactiva. Adicionalmente se encontró eosinofilia. Por otro lado, Swoboda *et al*⁽⁶⁾, en autopsias de pacientes que fallecieron por COVID-19, las alteraciones medulares más frecuentes fueron la hiper celularidad a predominio de la línea mieloide con presencia de mielocitos y metamielocitos. Por otro lado, también se ubicaron alteraciones en los megacariocitos. Y de manera similar Harris *et al*⁽¹⁾, hallaron hiper celularidad, alteración de la relación mielo/eritroide (relación M/E, detención de la maduración mieloide y desviación izquierda al igual que en otros estudios⁽⁷⁻⁹⁾.

Sin embargo, las investigaciones aún son escasas con un tamaño de muestra pequeño y no lográndose establecer un patrón de las alteraciones morfológicas a nivel de la médula ósea por lo que es importante llevar a cabo un estudio secundario de la evidencia publicada hasta la fecha. Por lo que el objetivo fue determinar las alteraciones morfológicas de la médula ósea en paciente con COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño general: se llevó a cabo una revisión sistemática con meta-análisis. Se siguieron los lineamientos de la declaración PRISMA⁽¹⁰⁾.

Criterios de elegibilidad: se incluyeron cohortes prospectivos, retrospectivos, casos y controles, estudios transversales, reportes y series de casos. No hubo restricción por idioma, raza ni país y se excluyeron a los artículos de revisión, editoriales, experimentos clínicos y aquellos con datos incompletos.

Fuentes de información: se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: PUBMED, SCIEDIRECT Y SCIELO. El periodo de búsqueda estuvo comprendido entre los años 2020 y 2022. La última búsqueda se realizó el 12 de abril del año 2022.

Estrategia de búsqueda: se realizó utilizando como palabras clave:

- DeCS (fuente: BIREME): Médula Ósea, Hematopoyésis, COVID-19, SARS-CoV-2.
- MESH: Bone Marrow, Bone Marrow Examination, Hematopoietic Stem Cells, Bone Marrow Cells, Myeloid Progenitor Cells, COVID-19, SARS-CoV-2.

En el anexo 1 se presenta la estrategia de búsqueda utilizada en las bases de datos (ver material suplementario).

Selección de los estudios: dos autores (RPR y WPO) revisaron y seleccionaron independientemente los estudios. Se eliminaron estudios duplicados, aquellos que presentaban datos incompletos para la síntesis cuantitativa. Al haber alguna discordancia entre los autores (RPR y WPO), un tercer autor tomó la decisión final (PR y ORF). Posteriormente los artículos seleccionados para la síntesis cualitativa fueron evaluados nuevamente para su inclusión en la síntesis cuantitativa.

Proceso de extracción de los datos: dos autores (RPR y WPO) revisaron y extrajeron independientemente los datos de los estudios. Al haber alguna discordancia entre los autores (RPR y WPO), también un tercer autor tomó la decisión final (PR y ORF). Se registraron los datos extraídos en una base de datos elaborada en base a los objetivos, en donde se introdujo la siguiente información: primer autor y año, diseño de estudio, lugar de estudio, ola de casos, total de individuos incluidos en cada estudio, así como el número de eventos por cada alteración de la médula ósea descrita y si el estudio fue realizado en pacientes vivos o fallecidos.

Lista de los datos

Parámetros (desenlaces) evaluados de la médula ósea⁽⁵⁾:

- Celularidad: de 1 (hipocelularidad) a 4 (hipercelularidad).
- Relación mielo/eritroide (relación M/E): 3/1 (relación normal)
- Hemosiderina: de 0 (ausencia) a 4+ (presencia).
- Alteraciones en la serie eritroide
- Alteraciones en la serie mieloide
- Alteraciones en la serie megacariocítica
- Células plasmáticas

Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios observacionales se utilizó la escala NewCastell-Otawa (NOS) adaptada para estudios transversales^(11,12). Esta escala se

conforma por tres dominios: selección, comparabilidad y desenlace. La NOS califica por número de puntos de acuerdo con los ítems evaluados; se consideró artículo de alta calidad aquel que tenga entre 7 a 9 puntos, moderada entre 4 y 6 puntos y pobre entre 1 y 3 puntos. Para los reportes y series de casos se utilizó la NOS modificada de Hassan Murad *et al*⁽¹³⁾ que consta de 4 dominios: selección, comprobación, causalidad e informe.

Medidas de resumen: proporción de las alteraciones morfológicas halladas en las médulas óseas (alteración morfológica/Total de pacientes).

Síntesis de resultados: la heterogeneidad fue evaluada mediante la prueba Q de Cochran (se consideró estadísticamente significativo a un valor de $p < 0,05$) e I^2 ($>75\%$: alta heterogeneidad; $25-50\%$: moderada heterogeneidad; $<25\%$: baja heterogeneidad). La síntesis cuantitativa se obtuvo mediante meta-análisis de proporción bajo un modelo de efectos aleatorios por el método de DerSimonian & Laird. Los datos fueron procesados en el lenguaje de programación R en la interfaz gráfica RStudio utilizando el paquete meta.

Análisis adicionales: se conformaron subgrupos según el estado del paciente al momento de la toma de muestra de la medula ósea (vivo o fallecido).

Evaluación del sesgo de publicación: por la escasa cantidad de estudios incluidos en la síntesis cuantitativa, no se llevaron a cabo la evaluación del sesgo de publicación tanto por métodos gráficos ni estadísticos.

Aspectos éticos: al incluir y analizarse estudios originales publicados e indexados en diferentes bases de datos y no individuos, no se han trasgredido aspectos éticos relacionados con los principios de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Selección de los estudios

Se encontraron un total de 1946 artículos, de los cuales 21 fueron elegibles para el estudio y estuvieron disponibles a texto completo y finalmente se incluyeron 11 artículos (5 reportes de caso y 6 estudios observacionales) para la síntesis cualitativa y 4 para la cuantitativa (ver figura 1).

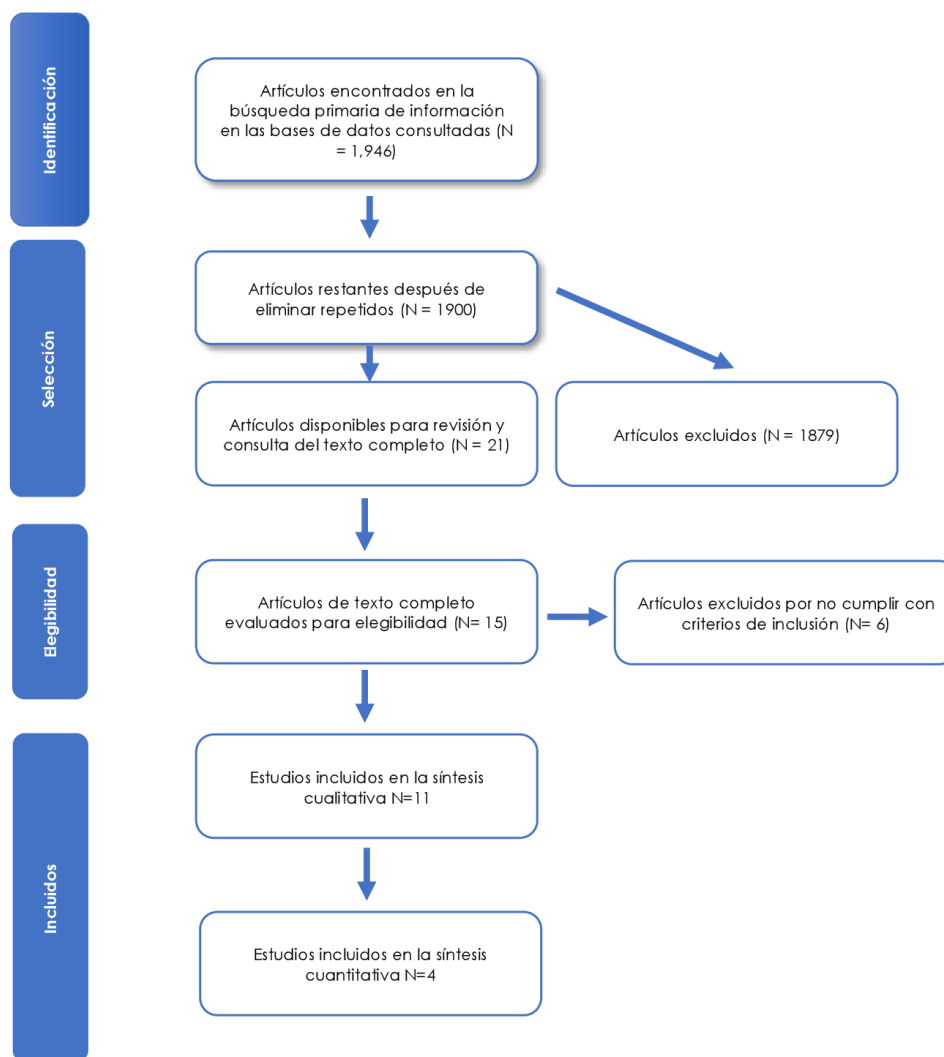


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de la información para la revisión

Características de los estudios

Los reportes de caso y estudios observacionales incluidos en la revisión fueron publicados entre los años 2020 al 2021 representando a pacientes de la primera y segunda ola^(1,5-9,14,14-17). Solo se ubicó a una serie de caso que incluyó a 3 pacientes⁽¹⁸⁾. El país que reportó la mayor cantidad de reportes de caso fue EEUU, sin embargo, fue Alemania quien reportó la mayor cantidad de estudios observacionales^(6,8,15,17). La mayoría de estudios observacionales fueron realizados a partir de necropsias de pacientes que fallecieron por la COVID-19 o complicaciones asociadas, solo el estudio realizado por Pichardo-Rodriguez *et al* fue realizado en pacientes vivos en su mayoría con cuadro moderado quien es el que cuenta con el mayor número de pacientes estudiados^(1,5-8). Todos los estudios observacionales fueron transversales retrospectivos^(1,5-9). En ningún reporte de caso se realizó necropsias, todas las muestras se obtuvieron de los pacientes vivos.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

En la evaluación del riesgo de sesgo de los reportes de caso, el reporte realizado por Klass *et al*⁽¹⁷⁾ fue el que presentó mayor riesgo de sesgo. Por otro lado, en los estudios observacionales, el promedio de la puntuación de la NOS estuvo por debajo de 6, siendo el de menor riesgo de sesgo el estudio de Duarte-Neto *et al*⁽⁷⁾ y el de mayor riesgo de sesgo el de Roncati *et al*⁽⁹⁾ (ver figura 2).

Resultados de los estudios individuales

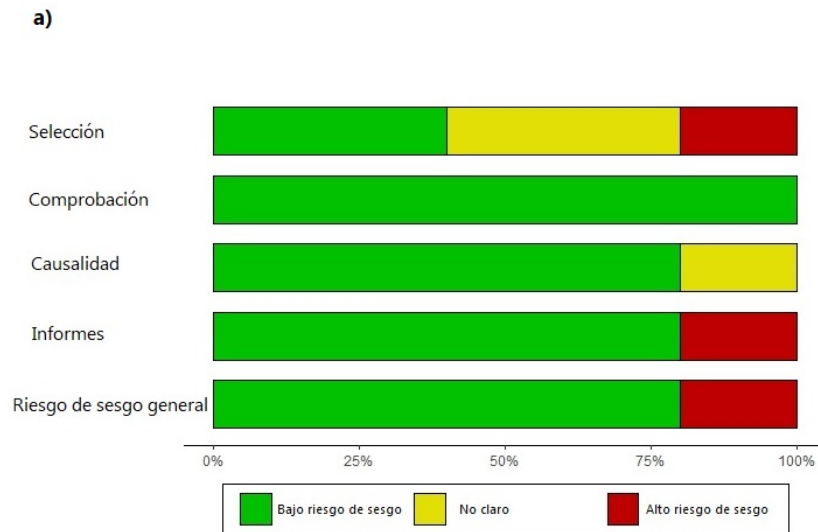
El sexo más frecuente fue el masculino tanto en los reportes de caso como en los estudios originales^(1,5-9,14-17). Tanto en los estudios observacionales como en los reportes de caso, la edad más frecuente superaba los 60 años y la mayoría presentó un cuadro severo de la COVID-19^(1,5-9,14,14-17). Duarte-Neto *et al*⁽⁷⁾ solo realizaron estudio de médula ósea en 2 pacientes y de igual manera Roncati *et al*⁽⁹⁾ a solo un paciente, por lo que solo aquellos fueron incluidos posteriormente para la síntesis cuantitativa. Solo tres alteraciones morfológicas (hipercelularidad, detención en la maduración de la línea mieloide y alteración en la relación M/E) se reportaron adecuadamente para poder realizar la síntesis cuantitativa. En la tabla 1 y 2 se presentan las características generales de los reportes de caso y estudios observacionales.

Resultados de la síntesis

La hipercelularidad se presentó en el 65% (IC-95%: 51%-78%), la detención de la maduración de la serie mieloide se presentó en el 57% (IC-95%: 29%-83%) y la alteración de la relación M/E se presentó en el 60% (IC-95%: 46%-74%) (ver figura 3).

Análisis por subgrupos

Los pacientes fallecidos presentaron hipercelularidad en un 65% (IC-95%: 45%-83%; $I^2=0\%$; $p=0,74$) y detención en la maduración de la serie mieloide en un 50% (IC-95%: 11%-88%; $I^2=80\%$; $p=0,03$). Al haber un solo estudio realizado en pacientes vivos, no se pudo realizar el análisis en este subgrupo.



b)

DOMINIO	ITEM	AUTORES					
		Pichardo-Rodríguez et al (2021)	Harris et al (2020)	Duarte-Neto (2021)	Lhlow et al (2020)	Roncati et al (2020)	Swoboda et al (2020)
1. Selección	a) Representatividad de la muestra	⊗	⊗	⊕	⊗	⊗	⊗
	b) Tamaño de muestra	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕
	c) No respondedores	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
	d) Determinación de la exposición	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
2. Comparabilidad	a) Los sujetos en diferentes grupos de resultados son comparables, según el diseño del estudio o el análisis. Los factores de confusión están controlados.	⊖	⊖	⊖	⊖	⊗	⊖
3. Desenlace	a) Evaluación del resultado	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
	b) Prueba estadística	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗	⊕
PUNTUACIÓN TOTAL:		5	5	6	5	2	5

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (a) riesgo de sesgo de los reportes de caso, b) riesgo de sesgo de los estudios observacionales).

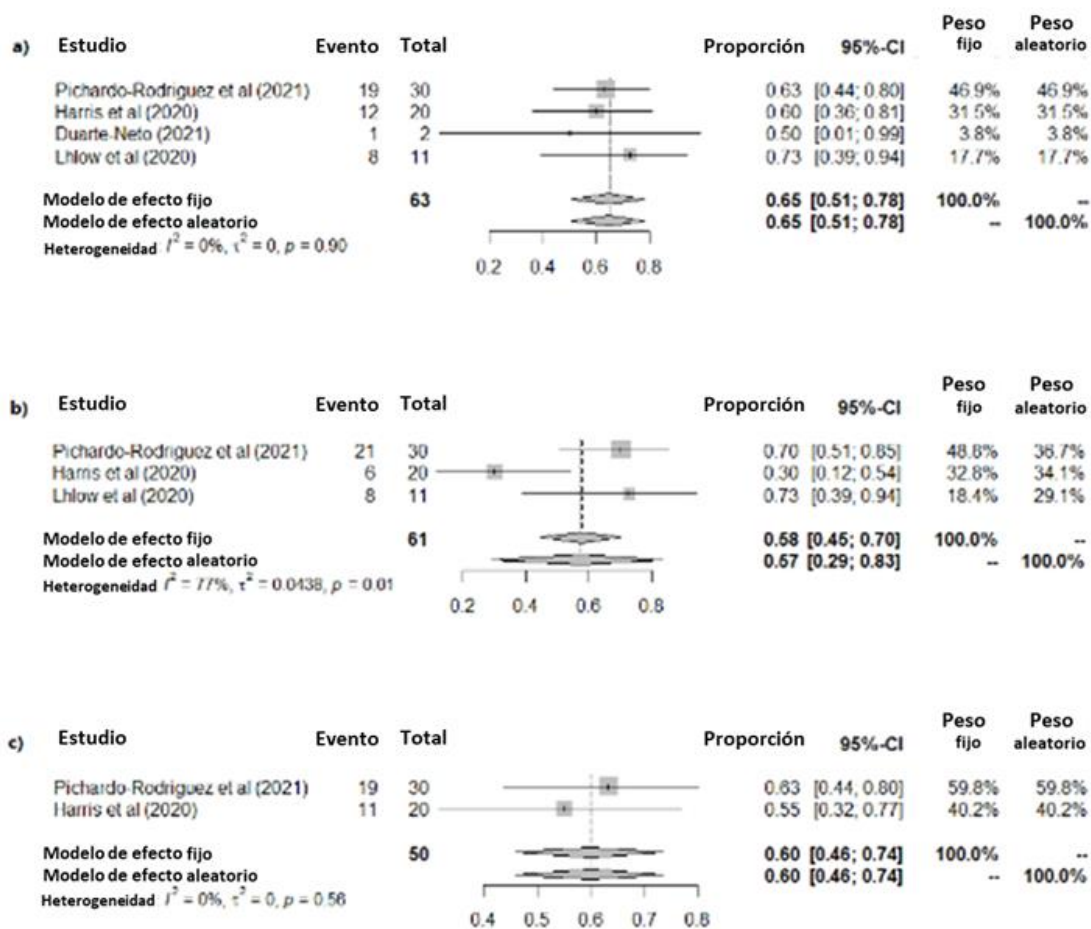


Figura 3. Meta-análisis de proporción de las alteraciones morfológicas de la médula ósea (a) síntesis de la proporción de hiperplasia, b) síntesis de la proporción de la detención de la maduración de la serie mielóide y c) síntesis de la proporción de la alteración de la serie M/E.

Tabla 1. Características generales de los reportes de casos incluidos en la revisión.

Autor y año	País	Diseño	Sexo	Edad	Comorbilidad	Severidad	Estado del paciente a la toma de la muestra	Tipo de muestra	Motivo de solicitud para el estudio de la médula ósea
Hernandez et al (2021)	USA	Reporte de Caso	Masculino	44	Leucemia linfocítica aguda en remisión, infección crónica por hepatitis B	Severo	Vivo	Biopsia de médula ósea	Pancitopenia
Issa et al (2020)	Francia	Reporte de Caso	Masculino	53	Linfoma de células del manto en remisión completa post trasplante autólogo	Severo	Vivo	Aspirado de médula ósea	Pancitopenia
Klaas Dewaele et al (2020)	USA	Reporte de Caso	Mujer	55	Sin antecedentes	Severo	Vivo	Aspirado de médula ósea	Bicitopenia
Sibel et al (2020)	Turquía	Serie de caso	Masculino (75%)	3, 4 y 17 años	Enfermedad de Kawasaki en 1 caso	Severo	Vivo	Aspirado de médula ósea	Pancitopenia
Velier et al (2021)	Francia	Reporte de Caso	Mujer	61	Macroglobulinemia de Waldstrom	Severo	Vivo	Biopsia de médula ósea	Pancitopenia

*Relación Mielo/Eritroide.

Continuación de la tabla 1.

Celularidad	Relación M/E*	Hemosiderina	Alteraciones en serie eritroide	Alteraciones en serie mieloide	Alteraciones en serie megacariocítica	Células plasmáticas	Hallazgo adicional
Normocelular	No reporta	No reporta	No reporta	No citofagocitosis	No reporta	No reporta	Se halló en la muestra de la médula ósea positividad para material genético de citomegalovirus y SARS-COV-2
No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No citofagocitosis	No reporta	No reporta	No reporta
No reporta	No reporta	No reporta	Hiperplasia eritroide	Hemofagocitosis	Inmersión de un núcleo megacariocítico	No reporta	No reporta
No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	Hemofagocitosis presente en todos los casos	No reporta	No reporta	Todos los pacientes desarrollaron síndrome inflamatorio multisistémico
No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	No reporta	Linfocitos pequeños y linfocitos plasmocitoides. Fibras de reticulina.

Tabla 2. Características generales de los estudios originales incluidos en la revisión.

Autor y año	País	Diseño	Total	Sexo	Edad	Severidad	Estado de desarrollo	Estado del paciente a la toma de la muestra	Tipo de muestra
Pichardo-Rodriguez et al (2021)	Perú	Transversal retrospectivo	30	Masculino (77%)	55,6 ±16,3 años	Moderado	Adultos	Vivo	Aspirado de médula ósea
Harris et al (2020)	USA	Transversal retrospectivo	20	Masculino (60%)	63 (32-89) años	Severo	Adultos	Fallecidos	Autopsia de médula ósea
Duarte-Neto (2021)	Brasil	Transversal retrospectivo	2	Masculino (50%)	<1-8 años	Severo	Niños	Fallecidos	Autopsia de médula ósea
Lhlow et al (2020)	Alemania	Transversal retrospectivo	11	Masculino (55%)	68 (62-74) años	Severo	Adultos	Fallecidos	Autopsia de médula ósea
Roncati et al (2020)	Italia	Transversal retrospectivo	1	Masculino (100%)	49 (44-67) años	Severo	Adultos	Vivo	Biopsia de médula ósea
Swoboda et al (2020)	Alemania	Transversal retrospectivo	15	Masculino (67%)	80 (53-87) años	Severo	Adultos	Fallecidos	Autopsia de médula ósea

*Relación Mielo/Eritroide

Continuación de la tabla 2.

Celularidad	Relación M/E*	Hem sideriana	Alteraciones en serie eritroide	Alteraciones en serie mieloide	Alteraciones en serie megacariocítica	Células plasmáticas	Hallazgo adicional
Hiper celular (n=19)	4/1 (n=19)	3-4+ (n=14)	Maduración megaloblástica (n=8), hipoplasia eritroide (n=1)	Citofagocitosis (n=26), hiperplasia y detención en la maduración (n=21), eosinofilia (n=26). Dismielopoyesis (n=3)	Hiperplasia megacariocítica (n=4), poca o nula formación de plaquetas (n=17)	Plasmocitos reactiva (n=12)	No reporta
Hiper celular (n=12), Hipocelular (n=1)	4/1 (n=11)	No reporta	Hiperplasia eritroide (n=1)	Desviación izquierda (n=13), detención en la maduración (n=6)	Hiperplasia megacariocítica (n=3), Hipoplasia megacariocítica (n=3)	No reporta	Necrosis de médula ósea
Hiper celular (n=1)	No reporta	No reporta	No reporta	Hemofagocitosis (n=1)	Atipia nuclear (n=1), Emperipolesis (n=1)	No reporta	No reporta
Hiper celular (n=8)	No reporta	No reporta	No reporta	Detención en la maduración (n=8), monocitos y macrófagos estelares (n=9), ausencia de citofagocitosis (n=11)	Detención en la maduración megacariocítica (n=6), Núcleo hipolobulado (n=6)	No reporta	Depleción de linfocitos b
No reporta	No reporta	Presente	No reporta	No reporta	No reporta	Plasmocitos reactiva (n=1)	No presencia del genoma viral en la médula ósea
Hiper celular (n=?)	4/1 (n=?)	No reporta	No reporta	Hemofagocitosis (n=10), incremento de mielocitos y metamielocitos	Formación de pequeños grupos, microformas e hiperlobulados	No reporta	Ausente

DISCUSIÓN

Las alteraciones hematológicas producidas por la COVID-19 a nivel de sangre periférica pueden ser una expresión del daño a nivel de la médula ósea encontrándose en nuestra revisión como las más frecuentes a la hiper celularidad, la detención en la maduración en la serie mieloide y la alteración de la relación M/E^(1,5-9,14,14-17). Se conoce que la médula ósea es susceptible a la infección por el SARS-COV-2 debido a la presencia de receptores de la angiotensina tipo 2 a nivel de los precursores hematopoyéticos, siendo una posible puerta de entrada para el virus y el origen de los cambios morfológicos observados en nuestra revisión⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, las alteraciones en la médula ósea originada por la COVID-19 son similares a las alteraciones causadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁽²⁰⁻²²⁾. La hiper celularidad, eosinofilia, cambios megaloblásticos y plasmocitosis reactivas además de necrosis a nivel de la médula ósea son similares entre el VIH y la COVID-19⁽²⁰⁻²²⁾. Así mismo, una diferencia importante entre los resultados de los pacientes vivos con los fallecidos es la presencia de citofagocitosis y hemofagocitosis, siendo probable que al fallecer estas características desaparezcan, por lo que se necesitan mayores estudios para poder confirmar esta hipótesis. Es preciso mencionar que la citofagocitosis y hemofagocitosis observadas en los reportes de caso incluidos y en el estudio realizado por Pichardo-Rodriguez *et al*, podrían también ser parte de una linfocitosis hemofagocítica o estar asociado a la severidad de la COVID-19, por lo que es relevante el estudio medular en aquellos pacientes con citopenias persistentes o de aparición posterior al cuadro agudo de la COVID-19^(23,24). Reconocer tempranamente esta patología en los pacientes con COVID-19 es vital debido a que se reporta una mortalidad de 54% de los casos afectados⁽²⁵⁾. Sin embargo, se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras causas virales de Linfocitosis hemofagocítica como el VIH, virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus⁽²⁶⁾. Todo ello nos abre dudas acerca de la posible evolución a largo plazo de las alteraciones medulares causadas por la COVID-19 y su probable relación a futuro con el COVID-19 prolongado. La hiper celularidad y la detención en la maduración se observa de manera similar en otras enfermedades como en las anemias carenciales originadas por el déficit de la vitamina B12 y el ácido fólico, por lo que recomendamos también realizar el dosaje de estas vitaminas en todo paciente con COVID-19 y citopenias⁽²⁷⁾.

La principal limitación de la evidencia incluida en la revisión ha sido el escaso número de pacientes incluidos en los diferentes estudios, lo que limita de manera sustancial la

posibilidad de evaluar las diferentes alteraciones morfológicas observadas en los diferentes estudios y reportes de caso. Por otro lado, solo un estudio fue realizado en pacientes vivos, el resto fueron realizados a partir de necropsias de pacientes fallecidos por la COVID-19 o por complicaciones asociadas a ella, lo que posiblemente nos lleve a tener diferencias por el estado de las médulas óseas posterior al deceso de los pacientes explicando en parte la heterogeneidad entre los estudios. Así mismo, las técnicas para las obtenciones y procesamientos de las muestras han sido diferentes entre los diferentes estudios y reportes de caso. Sin embargo, una fuente importante de heterogeneidad y muy difícil de controlar ha sido la variabilidad entre los profesionales que realizaron la lectura de las médulas óseas, por lo que es necesario estudios prospectivos con un amplio número de muestra para seguir confirmando nuestras hipótesis y utilizar los presentes resultados con cautela y en función a las características clínicas de los pacientes.

Se tuvo dificultad al momento de extraer la información debido a la alta heterogeneidad entre los reportes de caso y entre estudios originales, así como la falta de información de parámetros morfológicos básicos necesarios para nuestra síntesis cuantitativa de la información. La detención en la maduración mielóide presentó una alta heterogeneidad en comparación a los otros parámetros evaluados, tanto en la síntesis total como en el análisis por subgrupos.

En la práctica clínica es importante determinar cuándo un paciente con COVID-19 con alteraciones hematológicas en sangre periférica requiere un estudio medular, por lo que recomendamos que en todo paciente que curse con citopenia, bicitopenia o pancitopenia persistente o de nueva aparición posterior al cuadro agudo se realice un estudio medular por aspirado de médula ósea o biopsia de ser necesario. Por otro lado, también es pertinente solicitar el dosaje de vitamina B12 y ácido fólico previo aspirado de médula ósea^(27,28). Se debe reconocer a la COVID-19 como una infección multisistémica que no solo incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso, sino que también puede originar cambios a nivel de la médula ósea y que algunos casos pueden indicarnos la presencia de linfocitosis hemofagocítica que puede comprometer la vida del paciente^(3,4). Así mismo, es importante llevar a cabo futuras investigaciones debido a que las alteraciones morfológicas observadas en los diferentes artículos incluidos en la revisión podrían tener un papel importante a la hora de evaluar la severidad de la infección, así como la posibilidad de una persistencia crónica y posiblemente nos ayude a predecir desenlaces

clínicamente relevantes tanto en pacientes con el cuadro agudo o en aquellos que desarrollen el COVID-19 prolongado.

Las alteraciones morfológicas en la médula ósea más frecuentes fueron la hiper celularidad, detención en la maduración mieloide y alteración de la relación M/E en los pacientes con COVID-19. Se requiere mayores estudios en pacientes vivos y determinar su asociación a desenlaces adversos durante la infección o en el COVID-19 prolongado.

Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales: los datos y códigos para el análisis (ver anexo 2) estarán disponibles en el material suplementario del artículo.

PPA
PUBLICACIÓN ANTICIPADA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris CK, Hung YP, Nielsen GP, Stone JR, Ferry JA. Bone Marrow and Peripheral Blood Findings in Patients Infected by SARS-CoV-2. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(5):627–37. doi:10.1093/ajcp/aqaa274
2. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
3. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, Mel SD, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;104(4):1188–201. doi:10.4269/ajtmh.20-1536
4. 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:10.1002/ajh.25829
5. Pichardo-Rodriguez R, Peña-Oscuvilca W, Diaz-Robles D, Mendoza-Sanchez D, Carrasco-Vergaray C, Garcia-Perdomo HA, et al. Características morfológicas de las médulas óseas en pacientes con infección por SARS-Cov2 del Hospital 2 de Mayo, Perú. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2021;14(3):352–6. doi:10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1256
6. Swoboda J, Wittschieber D, Sanft J, Kleemann S, Elschner S, Ihle H, et al. Bone marrow haemophagocytosis indicates severe infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Histopathology*. 2021;78(5):727–37. doi:10.1111/his.14281
7. Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvêa MS, Kanamura CT, Monteiro RA de A, Ferranti JF, et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2021 [citado el 14 de abril de 2022];35. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100850
8. Ihlow J, Michaelis E, Greuel S, Heynol V, Lehmann A, Radbruch H, et al. B cell depletion and signs of sepsis-acquired immunodeficiency in bone marrow and spleen of COVID-19 deceased. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;103:628–35. doi:10.1016/j.ijid.2020.12.078
9. Roncati L, Ligabue G, Nasillo V, Lusenti B, Gennari W, Fabbiani L, et al. A proof of evidence supporting abnormal immunothrombosis in severe COVID-19: naked megakaryocyte nuclei increase in the bone marrow and lungs of critically ill patients. *Platelets*. 2020;31(8):1085–9. doi:10.1080/09537104.2020.1810224
10. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2021 [citado el 6 de agosto de 2021]; doi:10.1016/j.recesp.2021.06.016
11. Norris JM, Simpson BS, Ball R, Freeman A, Kirkham A, Parry MA, et al. A Modified Newcastle-Ottawa Scale for Assessment of Study Quality in Genetic Urological Research. *Eur Urol*. 2021;79(3):325–6. doi:10.1016/j.eururo.2020.12.017

12. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0147601. doi:10.1371/journal.pone.0147601
13. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2018;23(2):60–3. doi:10.1136/bmjebm-2017-110853
14. Issa N, Lacassin F, Camou F. First case of persistent pancytopenia associated with SARS-CoV-2 bone marrow infiltration in an immunocompromised patient. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1418–9. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.016
15. Hernandez JM, Quarles R, Lakshmi S, Casanas B, Eatrides J, McCoy E, et al. Pancytopenia and Profound Neutropenia as a Sequela of Severe SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) With Concern for Bone Marrow Involvement. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(2):ofab017. doi:10.1093/ofid/ofab017
16. Velier M, Priet S, Appay R, Atieh T, Lepidi H, Kaplanski G, et al. Severe and Irreversible Pancytopenia Associated With SARS-CoV-2 Bone Marrow Infection in a Patient With Waldenstrom Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(6):e503–5. doi:10.1016/j.clml.2021.01.005
17. Dewaele K, Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;135(25):2323. doi:10.1182/blood.2020006505
18. Lacinel Gurlevik S, Aksu T, Ozen S, Kesici S, Gumruk F, Ozsurekci Y. Hemophagocytosis in bone marrow aspirates in multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(6):e28931. doi:10.1002/pbc.28931
19. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45. doi:10.1186/s40249-020-00662-x
20. Dhurve SA, Dhurve AS. Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1):e2013033. doi:10.4084/MJHID.2013.033
21. Khalil SH, Nounou RM, Frayha H, Halim MA, Ellis M, Black FT. Bone Marrow Morphologic Findings in Patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. *Annals of Saudi Medicine*. 1996;16(1):16–9. doi:10.5144/0256-4947.1996.16
22. Naidoo S, Naicker VL. Retrospective comparison of cytological and histological bone marrow morphology in adult antiretroviral-naïve and antiretroviral experienced human immunodeficiency virus-infected patients with peripheral blood cytopaenias. *Southern African Journal of Infectious Diseases*. 2016;31(2):50–6. doi:10.4102/sajid.v31i2.90
23. Wiseman D, Lin J, Routy J-P, Samoukovic G. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult with postacute COVID-19 syndrome. *BMJ Case Reports CP*. 2021;14(9):e245031. doi:10.1136/bcr-2021-245031

24. Dandu H, Yadav G, Malhotra HS, Pandey S, Sachu R, Dubey K. Hemophagocytic histiocytosis in severe SARS-CoV-2 infection: A bone marrow study. *Int J Lab Hematol.* 2021;10.1111/ijlh.13619. doi:10.1111/ijlh.13619
25. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas M-J, Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1233–44. doi:10.1007/s10067-020-05569-4
26. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383(9927):1503–16. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X
27. Antony AC. Chapter 39 - Megaloblastic Anemias. En: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editores. *Hematology (Seventh Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [citado el 14 de abril de 2022]. p. 514-545.e7. doi:10.1016/B978-0-323-35762-3.00039-1
28. Randhawa J, Ondrejka SL, Setrakian S, Taylor H. What should I know before ordering a bone marrow aspiration/biopsy in patients with vitamin B12 deficiency? *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013010200. doi:10.1136/bcr-2013-010200

PUBLICACIÓN ANTICIPADA