



- REVISTA DE -

MEDICINA DE LABORATORIO

**COVID-19. Perspectiva desde el
laboratorio clínico**

**COVID-19. Perspective from the
clinical laboratory**

10.20960/revmedlab.00013

00013 Imagen/Infografía

COVID-19. Perspectiva desde el laboratorio clínico

COVID-19. Perspective from the clinical laboratory

Asociación Española de Biopatología Médica – Medicina de Laboratorio (AEBM-ML)

Daniel Pineda Tenor^{1,6}, Enrique Rodríguez Borja^{2,6}, Félix Gascón Luna^{1,6}, María Pacheco Delgado^{2,6}, María Carmen Lorenzo Lozano^{1,3,6}, Enrique Prada de Medio^{1,6}, Fernando Bandrés Moya⁶, Verónica Cámara Hernández⁴, Verónica Marcos de la Iglesia^{4,6}, María García-Alcalá Hernández⁵, Santiago Prieto Menchero^{1,2,6}

¹Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia de la AEBM-ML.

²Comité de Informe de Laboratorio Clínico de la AEBM-ML. ³Comité de Recertificación. ⁴Comité de Formación Continuada. ⁵Comité de Residentes y Nuevos Especialistas. ⁶Junta Directiva de la AEBM-ML

Correspondencia: Daniel Pineda Tenor. UGC Laboratorios del Área de Gestión Sanitaria Norte de Málaga. Avenida Poeta Muñoz Rojas, s/n. 29200 Antequera, Málaga
e-mail: dpinedatenor@gmail.com

Palabras clave: SARS-CoV-2. 2019-NCoV. COVID-19. Laboratorio clínico.

El nuevo SARS-CoV-2 (2019-NCoV) pertenece a la familia de los coronavirus. Se caracterizan por ser virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta, y ARN monocatenario de polaridad positiva. El cuadro clínico asociado a este virus se denomina COVID-19, y se caracteriza por la presencia de fiebre y síntomas respiratorios como disnea y tos, pudiendo desarrollarse neumonía. Su periodo de incubación medio es de 5-6 días (rango 1-14 días). El tiempo medio

desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas en caso de infecciones leves, pudiendo alcanzar las 4-6 semanas en casos de mayor gravedad. Sus vías de contagio son las gotas respiratorias de más de 5 micrómetros, así como el contacto directo con pacientes infectados, sus secreciones, o superficies contaminadas.

La presente infografía constituye un resumen de los principales aspectos a considerar desde el laboratorio clínico, abordando aspectos tales como su diagnóstico mediante RT-PCR (*real time reverse-transcription polymerase chain reaction*), las principales alteraciones que se reflejan en las pruebas de laboratorio clínico, los predictores de mortalidad más representativos, el transporte de muestras biológicas (sustancias infecciosas categoría B en triple envase P650) y los procedimientos de seguridad en el laboratorio recomendados para proteger la seguridad de los profesionales, basados en el manual de bioseguridad de la Organización Mundial de la Salud.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Documentos técnicos para profesionales - Coronavirus [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
2. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198. [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119647>
3. 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. DOI: 10.1515/cclm-2020-0240. [Epub

- ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>
4. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25(3).
 5. The COVID-19 Pandemic: A Summary. (n.d.). Retrieved March 30, 2020. Available from: <https://thepathologist.com/subspecialties/the-covid-19-pandemic-a-summary>
 6. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
 7. 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.
 8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England) [Internet]* 2020;6736(20):1-9.
 9. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2004973. [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32182409>
 10. Lippi G, Simundic A-M, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med* 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0285. [Epub ahead of print]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+preanalytical+and+analytical+vulnerabilities+in+the+laboratory+diagnosis+of+coronavirus+disease+2019+\(COVID-19\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Potential+preanalytical+and+analytical+vulnerabilities+in+the+laboratory+diagnosis+of+coronavirus+disease+2019+(COVID-19))

11. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa344. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>
12. Coronavirus - semFYC. (n.d.). Retrieved March 30, 2020. Available from: <https://www.semfyec.es/coronavirus/>
13. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786 [Epub ahead of print]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32159775>
14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
15. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal - The Journal of Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2020. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012. [Epub ahead of print]. Available from: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/abstract)
16. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25727. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
17. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020.

- DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
18. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25770. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
 19. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;505:190-1. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>
 20. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25774. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
 21. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Research* 2014;194:175-83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.03.018>
 22. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0272. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0272>
 23. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England) 2020;395(10229):1033-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 24. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020. DOI:

- 10.1016/j.pcad.2020.03.001. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
25. 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. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z. [Epub ahead of print]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
26. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
27. IFCC Information Guide on COVID-19 - IFCC. (n.d.). Retrieved April 3, 2020. Available from: <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/>
28. Pineda D, Prieto S. Interpretación de la Gasometría en el laboratorio clínico. 2ª ed. AEBM-ML. Disponible en: <https://www.aebm.org/images/activos/publicaciones/Manual-Gasometria-AEBM-ML-2ed-2017.compressed.pdf>
29. Organización Mundial de la Salud. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. 3ª ed. Disponible en: https://www.who.int/topics/medical_waste/manual_bioseguridad_laboratorio.pdf
30. Recomendaciones de la SANAC para los laboratorios de análisis clínicos/bioquímica clínica relativas al manejo de muestras de pacientes con sospecha de infección por coronavirus 2019-ncov. Disponible en: https://sanac.org/images/site/RECOMENDACIONES_SANAC_MANEJO_MUESTRAS_COVID-19.pdf

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (2019-NCoV) pertenece a una familia de virus que causan infección en seres humanos y animales, incluyendo aves y mamíferos. Se trata de una enfermedad zoonótica, cuyo reservorio es el murciélago. Los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta, y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El cuadro clínico asociado a este virus se denomina COVID-19, y se caracteriza por la presencia de fiebre y síntomas respiratorios como disnea o tos, pudiendo desarrollarse neumonía. Su periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas en caso de infecciones leves, pudiendo alcanzar las 4-6 semanas en casos de mayor gravedad. Sus vías de contagio son las gotas respiratorias de más de 5 micrómetros o el contacto directo con pacientes infectados, sus secreciones, o superficies contaminadas. No existe evidencia suficiente acerca de la transmisión vertical del virus, aunque los escasos datos actuales sugieren ausencia de virus en líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna. La presente infografía constituye un resumen de los principales aspectos a considerar desde el laboratorio clínico, abordando aspectos tales como su diagnóstico, las principales alteraciones que se reflejan en las pruebas de laboratorio clínico, los predictores de mortalidad más representativos, el transporte de muestras biológicas y los procedimientos de seguridad recomendados en el laboratorio.

RESUMEN Guía



SOSPECHA DE INFECCIÓN

Cuadro clínico compatible con **Infección Respiratoria Aguda**

Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda que se encuentre hospitalizada o que cumpla criterios de ingreso hospitalario



A

B

Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de cualquier gravedad que pertenezca a alguno de los siguientes grupos:

- Personal sanitario o sociosanitario
- Otros servicios esenciales

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Documentos técnicos para profesionales. Coronavirus / Zhou et al. Lancet 2020 Mar 11 28;395(10229):1054-1062/ Huang et al. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506 / Guan et al. N Engl J Med. 2020 Feb 28

Clínica asociada

Expectoración: 27-34%
Mialgias: 11-44%
Cefalea: 7-14%
Diarrea: 2-10%
Anosmia / disgeusia: descrito

Fiebre: 77-98%
Tos seca: 46-82%
Disnea: 3-31%
Fatiga: 11-52%

Evolución de la enfermedad

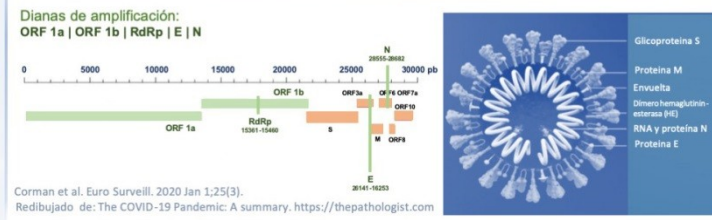
Redibujado de: WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020 <https://chic.incademia.com/>



DIAGNÓSTICO

rRT-PCR

La técnica de confirmación de casos COVID-19 se basa en la detección de secuencias únicas de RNA viral mediante amplificación de material genético por rRT-PCR (real time reverse-transcription polymerase chain reaction), siendo necesario para alcanzar un diagnóstico la realización de una PCR de screening y una PCR de confirmación en un gen alternativo.

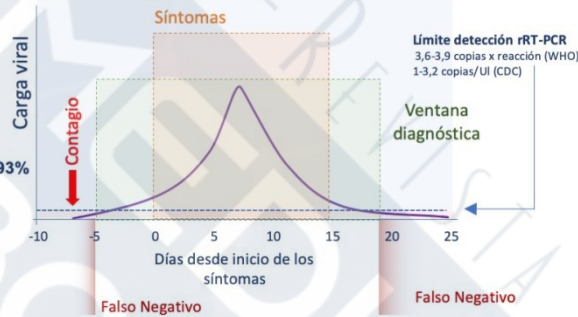


Corman et al. Euro Surveill. 2020 Jan 1;25(3). Redibujado de: The COVID-19 Pandemic: A summary. <https://thepathologist.com>

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Documentos técnicos para profesionales. Coronavirus

Rendimiento diagnóstico

- Lavado broncoalveolar **93%**
- Espujo **72%**
- Exudado nasal **63%**
- Cepillado **46%**
- Exudado faríngeo: **32%**
- Heces: **29%**
- Sangre: **1%**
- Orina: **0%**



Wang et al. JAMA. 2020 Mar 11

Redibujado de Lippi et al. Clin Chem Lab Med. 2020 Mar 15;0(0)

Muestras recomendadas

- 1 **Tracto superior**
exudado nasofaríngeo y/o orofaríngeo en pacientes ambulatorios.
- 2 **Tracto inferior**
preferentemente lavado broncoalveolar, esputo (si es posible) y/o aspirado endotraqueal, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.



Se recomienda que las pruebas rápidas presenten valores de sensibilidad y especificidad superiores al 70%

Prueba rápida Antígenos virales

Tipo de muestra: exudado nasofaríngeo o esputo profundo

- ✓ Detección de antígenos proteicos del virus. **Válida para cribado inicial**
- ✗ Menor rendimiento diagnóstico que rRT-PCR

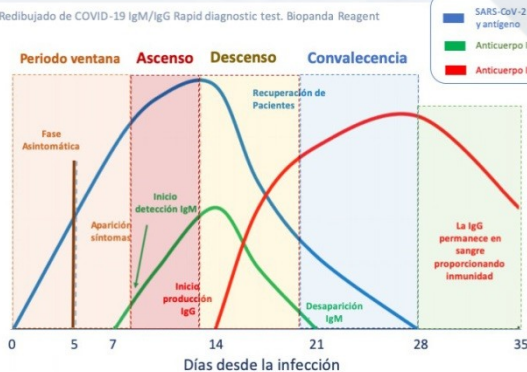
Inmuncromatografía

Prueba rápida Anticuerpos IgM/IgG

Tipo de muestra: suero, plasma o sangre total

- ✓ Detección de anticuerpos IgM (5-7 días tras inicio síntomas) e IgG (14 días tras inicio de los síntomas) **Válida para evaluar el estado inmunológico del paciente**
- ✗ No es adecuada para un cribado inicial de la enfermedad, debido al periodo ventana (tiempo desde la infección hasta la aparición de anticuerpos)

Redibujado de COVID-19 IgM/IgG Rapid diagnostic test. Biopanda Reagent



Resultado			Significado Clínico Probable
PCR	IgM	IgG	
-	-	-	Negativo
+	-	-	Periodo ventana
+	+	-	Estadio temprano de la infección
+	+	+	Fase activa de la infección
+	-	+	Fase final o infección recurrente
-	+	-	Estadio temprano con falso negativo PCR
-	-	+	Infección pasada
-	+	+	Fase de recuperación

INFORME DE LABORATORIO

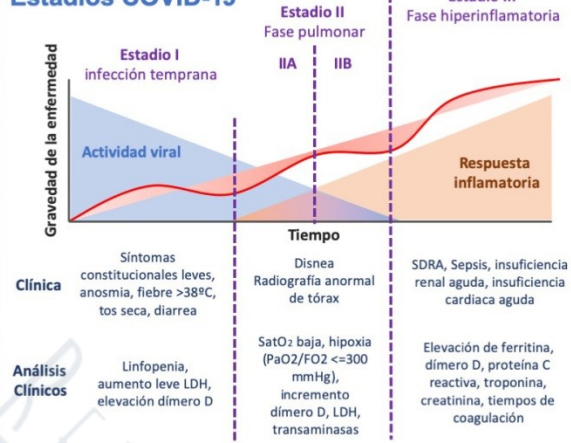
Alteraciones Analíticas frecuentes

Parámetro	Significado clínico
↑ Leucocitos	(Sobre) Infección bacteriana
↑ Neutrófilos	
↓ Linfocitos	Respuesta inmunológica disminuida
↓ Hemoglobina	Anemia
↓ Plaquetas	Consumo por coagulopatía diseminada
↑ Tiempo de protrombina	Activación de la coagulación y/o coagulopatía diseminada
↑ Dímero D	
↓ Albumina	
↑ Aspartato aminotransferasa	Afectación hepática
↑ Alanina aminotransferasa	
↑ Bilirrubina total	
↑ Creatinina	Afectación renal
↑ Lactato deshidrogenasa	Afectación pulmonar / afectación orgánica
↑ Velocidad de sedimentación globular	Inflamación
↑ Troponina	Afectación cardíaca
↑ Proteína C reactiva	Infección viral / sepsis viral
↑ Procalcitonina	(Sobre) Infección bacteriana
↑ Ferritina	Inflamación severa
↑ Citoquinas (Interleuquina 6)	Síndrome de tormenta de citoquinas



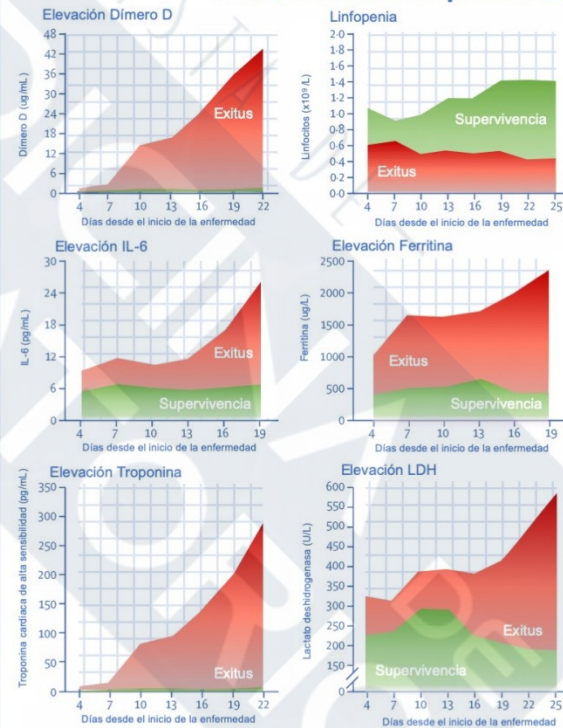
Se recomienda tratamiento Tocilizumab con valores de IL-6 >40 pg/mL

Estadios COVID-19



Redibujado de Siddiqi et al Jhealun 2020 Mar 12

Predictores de mal pronóstico



Redibujado de Zhou et al. Lancet 2020; 395: 1054-62

Evaluación SDRA

(síndrome de distrés respiratorio agudo)
 PaO₂ / FiO₂ <= 300
 SatO₂ / FiO₂ <= 315

Evaluación neumonía

Leve: SatO₂ > 90%
 Grave: SatO₂ < 90%

BIOSEGURIDAD

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Documentos técnicos para profesionales. Coronavirus / Manual de bioseguridad en el laboratorio. OMS

Muestras rutinarias de Laboratorio Clínico

Bioquímica, hematología, inmunología, anatomía patológica, microbiología

El personal que manipule muestras clínicas rutinarias (bioquímica, hemograma, orina, serología) de pacientes diagnosticados o bajo sospecha de infección por SARS-CoV-2 deberán seguir las pautas estándar y recomendaciones generales de bioseguridad establecidas para los **laboratorios de nivel BSL-2**. Los detalles de estas normas pueden ser consultadas en el manual de bioseguridad en el laboratorio de la Organización Mundial de la Salud.

Equipo de protección individual estándar

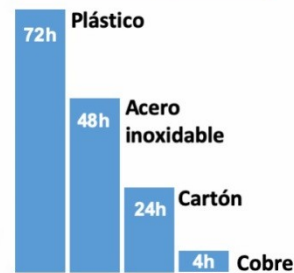
- Guantes desechables
- Bata de protección
- Gafas antisalpicaduras (si riesgo de salpicadura)
- Mascarilla (si riesgo de aerosoles o contacto cercano con personal/pacientes)

Campana de seguridad biológica (BSC) de clase II

- Cualquier muestras susceptible de generar aerosoles de partículas finas (vortex, sonicación de muestras en tubo abierto). Emplear en estos casos dispositivos de contención física adecuados (rotores de centrifuga adecuados, cubetas de seguridad para la centrifuga, rotores sellados). Los rotores serán cargados y descargados dentro de la cabina de seguridad
- Alicuotar y/o diluir muestras
- Inactivación de muestras
- Inoculación de medios de cultivo bacterianos o micológicos
- Preparación y fijación química o térmica de frotis para análisis microscópico.

Después de procesar las muestras, se descontaminarán las superficies de trabajo y el equipo con los desinfectantes hospitalarios habituales

Vida media en aerosol 2,7h



Viabilidad y capacidad infecciosa sobre diversas superficies (horas)

Doralemen et al. N Engl J Med. 2020 Mar 17

TRANSPORTE DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Categorización

Las muestras biológicas procedentes de pacientes infectados o con sospecha de infección por el SARS-CoV-2 son clasificadas como **sustancias infecciosas de categoría B**

Embalaje de las muestras

Seguir la **instrucción de embalaje P650** del Acuerdo ADR que se aplica a la norma **UN 3373** para el embalaje de sustancias peligrosas:

Triple envase robusto y a prueba de fugas, con capacidad del recipiente primario no superior a 1 litro y un volumen enviado que no exceda los 4 litros o Kg por paquete. No computa el peso del hielo seco para refrigerar las muestras

El triple envase constará de:

1. Recipiente primario estanco
2. Embalaje secundario estanco
3. Embalaje exterior rígido

El hielo o hielo seco empleado para refrigerar la muestra nunca debe ir en el interior del embalaje secundario.

La información que acompaña a las muestras debe colocarse entre el embalaje secundario y el embalaje exterior.



Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Documentos técnicos para profesionales. Coronavirus

Tipo de muestra	Medio de Transporte de Virus	Condiciones de transporte: Muestra biológica categoría B
Muestras respiratorias		
Exudado nasofaríngeo/orofaríngeo	Sí	Refrigerado a 4°C en 24-48h
Aspirado/lavado nasofaríngeo	No	Refrigerado a 4°C en 24h
Lavado broncoalveolar	No	Refrigerado a 4°C en 24h
Aspirado endotraqueal	No	Refrigerado a 4°C en 24h
Espuito	No	Refrigerado a 4°C en 24h
Otras muestras		
Suero (2 muestras en fases aguda y convaleciente a los 14-30 días respectivamente)	No	Refrigerado a 4°C
Biopsia/Necropsia de pulmón	No	Refrigerado a 4°C en 24h
Sangre completa	No	Refrigerado a 4°C
Orina	No	Refrigerado a 4°C
Heces	No	Refrigerado a 4°C