



DIAGNÓSTICO IN VITRO

No. 15 - junio 2020

ria@ifcc.org

rinconiberoamericanoifcc@gmail.com

Communications and Publications Division (CPD) of the IFCC
Ibero-American Nomenclature and Translations (WG-IANT)



EDITOR

Dr. Raúl Girardi.
Chair del Grupo de Trabajo de
Iberoamérica de Nomenclatura y
traducciones. (WG-IANT).
Director General Revista
Diagnostico In Vitro.
Rincón Ibero-Americano.
La Plata, Buenos Aires. Argentina

 rincon iberoamericano ifcc

 @RIA_IFCC

**GRUPO DE TRABAJO DE IBEROAMÉRICA
DE NOMENCLATURA Y TRADUCCIONES**

CONTRIBUCIONES ANALÍTICAS PARA EL ESTUDIO DE PACIENTES CON INFECCIÓN COVID-19

AUTORES

Gonzalo Callejón Martín G; Javier Caballero Villarraso; Joaquín Bobillo Lobato; Jacobo Díaz Portillo. Comité Científico de la SANAC.

CONTRIBUCIÓN DE:



Contribuciones analíticas
COVID-19; Mayo-2020

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (COVID-19) es un nuevo virus con capacidad infectiva en humanos que puede causar neumonías graves con probabilidades no despreciables de desencadenar un síndrome de dificultad respiratoria grave (SDRA) en adultos. Se trata de un betacoronavirus (denominado en un principio de forma provisional 2019-nCoV) que se describió mediante análisis de secuenciación en muestras del tracto respiratorio inferior en enero de 2020. SARS-CoV-2 es el séptimo miembro de la familia *Coronaviridae* que puede infectar a los humanos. Posee un genoma de ARN de sentido positivo de cadena sencilla de 32 Kb que codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (*spike protein*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*) (1).

Ya desde el año 2003 el carácter virulento y capacidad de difusión de esta familia de virus queda recogida en la literatura (2-4). Cuatro años más tarde, Cheng *et al* lo señalan como "responsable de la mayor pandemia del milenio" en un trabajo en el que describen la filogenia de estos virus, así como el cuadro clínico que posteriormente le daría nombre, cuando hablan del SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome-corona-Virus*) (5).

Desde que a principios de diciembre de 2019 se identificó al primer paciente con neumonía por COVID-19 en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China), la enfermedad se ha extendido a todo el mundo originando una pandemia que afecta a más de 2 millones de personas, con más de 160.000 fallecidos a mediados de abril de 2020.

PUESTA EN VALOR DEL LABORATORIO

El Laboratorio clínico desempeña un papel esencial en la pandemia mundial desatada por este virus, contribuyendo a su detección, así como a la recuperación y vigilancia epidemiológica mediante la determinación de marcadores serológicos. El seguimiento bioquímico de estos pacientes a través de pruebas de laboratorio es fundamental para evaluar la gravedad y progresión de la enfermedad, así como para seguimiento de la intervención terapéutica. El avance en el conocimiento sobre el papel de biomarcadores (conocidos y nuevos) sigue siendo necesario para proporcionar orientación clínica y ayudar a los profesionales de laboratorio a que establezcan el valor y la relevancia adecuados (6).

OBJETIVOS

El presente documento consiste en una revisión de la bibliografía actual que pretende poner a disposición de los profesionales clínicos y de laboratorio el conocimiento más relevante y actualizado con relación a los biomarcadores y análisis clínicos más útiles y eficientes en el manejo de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) según la evidencia actual disponible.

Con el objetivo de no sobrecargar la demanda de los laboratorios clínicos y conseguir una mejora de la gestión de los recursos en términos de eficiencia y operatividad, la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos y Medicina de Laboratorio (SANAC) ha propuesto una serie de recomendaciones a los profesionales clínicos destinadas a optimizar las solicitudes de los distintos marcadores de utilidad en la monitorización de estos pacientes. Con ello, se pretende trazar la logística más rentable mediante la indicación de perfiles analíticos útiles en la infección por COVID-19.

PERFILES DE LABORATORIO PARA COVID-19

Los perfiles de trabajo en el Laboratorio Clínico permiten centrar el proceso clínico en torno a la hipótesis diagnóstica garantizando que el proceso se desarrolle de una forma más eficiente.

Las principales ventajas de su uso son optimizar el número de determinaciones solicitadas, centrando la sospecha diagnóstica en torno a los estudios de mayor rendimiento y reducir los tiempos de respuesta al ejecutar en un acto único todos los análisis relevantes para confirmar/descartar la sospecha clínica.

Así, presentamos los perfiles analíticos más relevantes en el estudio de la infección por COVID-19:

Función Renal

El riñón es uno de los órganos extrapulmonares más afectados en la infección por COVID-19. El receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina-2 (ECA-2), se expresa en una gran cantidad de células del riñón, fundamentalmente de los túbulos proximales. Como ocurre con el SARS-COV, se ha demostrado que es el receptor celular a través del cual SARS-COV-2 entra en las células. Esto

Perfil de sospecha	Perfil de ingreso	Perfil de evolución/tratamiento
Glucosa	Glucosa	Glucosa
Proteínas totales	Proteínas totales	Proteínas totales
Creatinina	Albumina	Albumina
Urea	Creatinina	Creatinina
Sodio	Urea	Urea
Potasio	Sodio	Sodio
ALT	Potasio	Potasio
AST	ALT	ALT
GGT	AST	AST
Bilirrubina total	GGT	GGT
LDH	Fosfatasa alcalina	Fosfatasa alcalina
PCR	Bilirrubina total	Bilirrubina total
Ferritina	LDH	LDH
Dímero D/Estudio de coagulación	PCR	PCR
Hemograma completo	Ferritina	Ferritina
Ig A	PCT	IL-6
Ig G	Troponina	PCT
Ig M	Dímero D/Estudio de coagulación	Troponina
Ac Hepatitis C	Hemograma completo	Dímero D/Estudio de coagulación
Ac Citomegalovirus (IgM)		Fibrinógeno
		Hemograma completo
		Amilasa
<p>En paciente inmunodeprimido* incluir: CD4 CD4/CD8 Células NK</p>		
<p>(*) En diagnóstico confirmado y/o sospecha de inmunosupresión</p>		

ARTÍCULO CIENTÍFICO

explica por qué estos pacientes pueden desarrollar lesión renal aguda (LRA) (7).

La incidencia de LRA es muy variable en función de la bibliografía consultada debido tanto a las diferentes cohortes de pacientes estudiados como a los tratamientos, posiblemente nefrotóxicos, utilizados. Además de la posible lesión directa del virus, la afectación renal en pacientes con COVID-19 puede ser producida por los mediadores inflamatorios, el shock séptico y la hipovolemia. La insuficiencia renal aguda (IRA) se explica por factores prerrenales y renales en el contexto del fracaso multiorgánico tras la conocida como "tormenta de citoquinas".

Cheng et al. informaron recientemente que entre 710 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 44% tenía proteinuria y hematuria, y 26,7% al menos hematuria al ingreso, con una prevalencia de creatinina sérica elevada y urea en sangre del 15,5% y 14,1% respectivamente. Durante el período de estudio, un 3,2% de los pacientes desarrollaron IRA (8).

Los estudios apuntan a la idea de que el daño renal es común en los pacientes de COVID-19 y puede ser una de las principales causas de gravedad de la enfermedad producida por el virus, contribuyendo al fallo multiorgánico y la muerte (9). Por consiguiente, la monitorización de la función renal es fundamental en el manejo clínico del paciente infectado, como lo es también el inicio de tratamiento continuo y precoz del fallo renal con terapias continuas.

Las pruebas de función renal también sirven para contraindicar el tratamiento con algunos fármacos de potencial efecto nefrotóxico que se están empleando, como el remdesivir (contraindicado si filtrado glomerular ≤ 30 mL/min/1.73 m²) (10).

Además, el estudio de Bo Diao *et al.* detectó antígeno de nucleocápside en orina el mismo día del diagnóstico y, por tanto, la prueba de antígeno N en orina podría tener cierto valor diagnóstico (11).

Función Hepática

Cada vez más pruebas han puesto de relieve la estrecha relación entre la alteración de los parámetros bioquímicos del hígado con la severidad de COVID-19. Según una breve revisión, hasta el 54% de los pacientes con COVID-19 desarrollan anomalías en las enzimas hepáticas durante la progresión de la enfermedad, aunque la lesión hepática es más frecuente en los casos graves que en los leves. Los pacientes graves parecían tener tasas más

altas de disfunción hepática, y los pacientes sintomáticos tenían más probabilidades de tener enzimas hepáticas elevadas en comparación con los pacientes con enfermedad subclínica, según el estudio publicado por Zhang *et al* en *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* (12).

Dicho daño podría estar causado directamente por la infección viral de los hepatocitos. Se ha informado que las células epiteliales de los conductos biliares también expresan el receptor ECA2 en una concentración 20 veces superior a los hepatocitos y estos hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 también podría causar daño en estas células. La gamma-glutamil transferasa (GGT), biomarcador de lesión de colangiocitos, se elevó en más de la mitad de los pacientes con COVID-19 hospitalizados en el *Fifth Medical Center*, mientras que sólo un paciente presentó niveles elevados de fosfatasa alcalina (el otro marcador clásico de patrón colestásico).

Aun así, los exámenes histopatológicos del hígado de estos pacientes no suelen mostrar daños significativos en los hepatocitos o las células de conductos biliares, por lo que es posible que el deterioro hepático se deba más a la hepatotoxicidad de los tratamientos utilizados que a la acción directa del virus, lo que explicaría la elevada variabilidad observada entre las diferentes cohortes. Además, la inflamación mediada por el sistema inmunológico, como respuesta inflamatoria sistémica, así como la hipoxia asociada a la neumonía, también podrían contribuir a la lesión hepática que puede evolucionar a insuficiencia hepática en pacientes graves.

Por tanto, dado que el hígado es el órgano extrapulmonar que con mayor frecuencia se afecta en la infección por COVID-19, se precisa una vigilancia más estrecha en los casos graves, especialmente entre los pacientes con enfermedad hepática avanzada (13).

Las pruebas de función hepática también son útiles para contraindicar tratamiento con algunos fármacos de potencial efecto hepatotóxico empleados contra COVID-19, como tocilizumab (contraindicado si AST y/o ALT presenta valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad) o remdesivir (contraindicado si AST > 5 veces el límite superior) (14,10).

Biomarcadores de respuesta inflamatoria

Se recomienda estudiar proteína C-reactiva (PCR), ferritina e Interleucina-6 (IL-6), ya que su evaluación conjunta puede ayudar en el manejo clínico inicial y en el seguimiento del paciente,

alertando sobre la progresión a formas graves y críticas, y proporcionar una base para la formulación de estrategias terapéuticas.

En los pacientes con neumonía severa, el cuadro infeccioso inicial precede (entre 5 y 9 días) a un estado de hiperreactividad inflamatoria sistémica que parece vehiculizada por la anteriormente aludida "tormenta de citoquinas" o síndrome de activación macrofágica (SAM), que típicamente ocurre en sujetos con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). La baja supervivencia del SDRA se ha relacionado con la elevación mantenida de IL-6 e IL-1 (15).

Este estado hiperinflamatorio se caracteriza por reactantes de fase aguda aumentados (PCR y ferritina) y claramente asociados a incrementos exacerbados de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 o la IL-1. También se produce trombopenia, linfopenia y un aumento del dímero D. Todos estos cambios biológicos, en los que predomina el aumento de ferritina, se pueden extrapolar a los que ocurren en el síndrome de activación macrofágica (SAM) o síndrome hemofagocítico asociado o no a enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Still del adulto, el síndrome antifosfolípido catastrófico o la sepsis (16).

La hiperferritinemia es un parámetro independiente asociado con un incremento de mortalidad y disfunción orgánica múltiple en pacientes con SAM y aquellos con infección por COVID-19 que desarrollan *SAM-like* (16).

Parámetros de laboratorio como una PCR altamente elevada e hiperferritinemia (este último puede desempeñar un papel complejo en la enfermedad) son claves para el diagnóstico de SAM y están elevados en muchos casos graves de neumonía COVID-19 (Figura 1).

El cuadro de SAM está asociado a infecciones virales y a otras infecciones que no tienen un tropismo especial por los tejidos pulmonares. La hiperactivación de las células T se asocia con la hiperplasia de órganos linfoides, hepatoesplenomegalia y adenopatías. La excesiva actividad del sistema reticuloendotelial subsecuente se manifiesta como hemofagocitosis de la médula ósea y pruebas de función hepática y perfil lipídico alteradas, como resultado de la disfunción de las células de Kupffer en el hígado. Los macrófagos activados contribuyen a la coagulación intravascular diseminada (CID). Hay pruebas de la aparición de SAM en el entorno de COVID-19 que se apoyan en los parámetros anormales de laboratorio, pero la hiperreactividad inmunitaria

parece estar más confinada al parénquima pulmonar y al tejido linfático alveolar bronquial inmediatamente adyacente y está asociada con el desarrollo de SDRA. Se cree que la inflamación alveolar e intersticial severa y generalizada se extiende a la vascularización pulmonar estrechamente yuxtapuesta. Esta inflamación intrapulmonar similar a la del SAM, podría influir en la propensión a la disfunción vascular local grave, incluida la microtrombosis y la hemorragia que se produce en casos de coagulopatía intravascular pulmonar (CIP) centrada en el pulmón en lugar de desarrollarse una CID.

En pacientes con SDRA (generalmente no debido a neumonía viral, sino a otras causas) elevaciones en el suero de IL-6 predicen menor supervivencia. La posibilidad de existir perfiles de citoquinas superpuestos entre SDRA severo y SAM pueden limitar la utilidad de la elaboración de perfiles de citoquinas para diferenciar entre ambas situaciones y muchos de los cambios de laboratorio reportados en COVID-19 podrían reflejar predominantemente SDRA. Es decir, niveles elevados de citoquinas están asociados con la actual infección por COVID-19, pero también se encuentran elevados independientemente en pacientes con SAM y muchos otros escenarios, incluyendo la sepsis, y pueden estar sustancialmente elevados en el SDRA aislado. La concentración de citoquinas por sí sola no permite diferenciar a la infección por SARS-CoV-2 de otras causas que también la elevan, como la infección grave o la destrucción de tejidos, y no existen puntos de corte fiables con fines diagnósticos. Las sobreinfecciones virales o bacterianas en cualquiera de los dos escenarios, pueden impulsar aún más la respuesta sistémica de citoquinas. Por lo tanto, la fase 3 basada en niveles elevados de IL-6 puede abarcar un grupo de casos de SDRA sin el fenotipo de SAM.

En consecuencia, muchos casos que reciben anticuerpos contra la IL-6R o terapias con otros inhibidores de citoquinas pueden tener una infección severa relacionada con SDRA sin haber un SAM superpuesto (15) (Figura 2).

Interleucina 6 (IL-6)

La infección por COVID-19 puede dividirse aproximadamente en tres etapas: primera, un período de incubación asintomático con o sin virus detectable; segunda, un período sintomático no grave con la presencia del virus; y tercera, una etapa respiratoria sintomática severa y alta carga viral (Figura 2). El SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales alveolares y con ello activa el sistema inmunológico

ARTÍCULO CIENTÍFICO

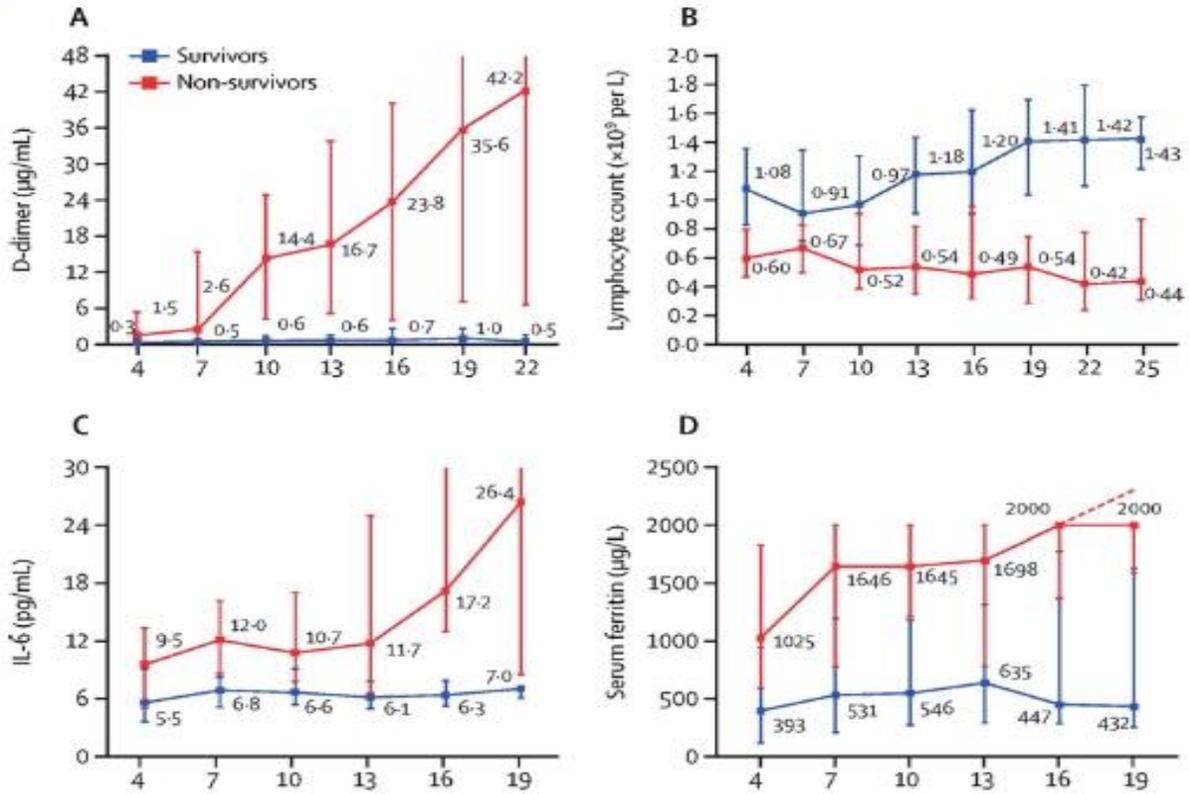


Figura 1. Evolución de los biomarcadores dímero D, linfocitos, IL-6 y ferritina en la progresión de la infección por COVID19 a un estado de Síndrome de activación macrofagocítica (SAM). Tomada de Zhou et al. (16).



Figura 2. Solapamientos de hipercitocinemias entre el SDRA y el SAM. Modificada de McGonagle D et al. (14).

innato y el sistema inmunológico adaptativo, lo que da lugar a la liberación de un gran número de citoquinas, incluida la IL-6. Además, debido al papel de estos factores pro-inflamatorios, la permeabilidad vascular aumenta y una gran cantidad de líquido y células sanguíneas entran en los alvéolos, edematizando estos tejidos y dando así lugar a un cuadro de disnea que puede llegar incluso a una insuficiencia respiratoria capaz de comprometer la vida.

Como ya hemos indicado la IL-6 juega un papel importante en el síndrome de liberación de citoquinas. Se espera que el bloqueo de la vía de transducción de señales de la IL-6 se convierta en un nuevo método de tratamiento para pacientes graves. El tocilizumab es un bloqueador del receptor de IL-6 (IL-6R) que puede bloquear eficazmente esta vía de transducción de señales. Por lo tanto, puede ser un fármaco eficaz para los pacientes con COVID-19 en situación grave (17). Así, el tratamiento de dicha tormenta de citoquinas se ha convertido en una parte importante del rescate de estos pacientes, pero debería restringirse a pacientes críticos de COVID-19 con IL-6 significativamente elevada. El seguimiento de los niveles séricos de IL-6 está indicado antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab, habiéndose establecido unos niveles >40 pg/mL como requisito previo para iniciar esta terapia. En la monitorización de este fármaco la concentración sérica de IL-6 aumenta tras la administración al bloquear tocilizumab el IL-6R e incrementarse los niveles de IL-6 libre de forma compensatoria. Son criterios de exclusión, basados en parámetros de laboratorio: AST o ALT con valores superiores a 5 veces los límites de normalidad, leucopenia o trombopenia y sepsis documentada por otros patógenos (PCT elevada) (14).

Ferritina

En las últimas décadas, la ferritina, una proteína ubicua clave en el metabolismo del hierro, se ha demostrado que presenta una paradoja. Se reconoce ampliamente como reactante de fase aguda inespecífico y marcador inflamatorio, pero sigue siendo incierto y es discutible si en sí misma es un elemento responsable de la inflamación.

La ferritina es una molécula transportadora que almacena hierro en forma biodisponible. La apoferritina (ferritina sin hierro) está compuesta por 24 subunidades que están dispuestas por su peso molecular en subunidades pesadas (H) y ligeras (L). La proporción entre las subunidades H y L varía dependiendo ampliamente del tipo

de tejido y el estado fisiológico de la célula. Se sabe que la producción de ferritina se regula bajo preciso control a varios niveles y por diversos factores, entre los que se encuentran las citoquinas, el estrés oxidativo, los factores de crecimiento, la hipoxia-isquemia y otros (18).

En los últimos años, la ferritina está destacando por su papel como molécula de señalización y mediador directo del sistema inmunológico. La hiperferritinemia está asociada con multitud de situaciones clínicas y supone un peor pronóstico en pacientes críticos. La ferritina es un mediador que induce expresión de moléculas pro-inflamatorias, pero tiene también una acción ambivalente como inmunosupresor. Estos efectos contrapuestos probablemente dependen de la activación de diferentes vías, a través de diferentes receptores, posiblemente empleando diferentes efectores (es decir, L- vs H-ferritina), y tal vez en diferentes contextos.

Las cifras elevadas de ferritina sérica constituyen un marcador inespecífico de numerosos procesos clínicos. En determinadas enfermedades inflamatorias, como la infección por SARS-CoV-2, puede ser un importante factor orientador de su pronóstico. Se ha propuesto que los niveles excepcionalmente altos de ferritina observados en pacientes COVID-19 no son sólo el producto de la inflamación, sino que pueden contribuir al desarrollo de la tormenta de citoquinas.

Cada vez hay más pruebas de que la ferritina circulante puede no sólo reflejar una respuesta de fase aguda, sino también puede jugar un papel crítico en la inflamación. Aunque en general se desconoce la explicación de por qué y cómo se eleva la ferritina sérica, sí es sabido que los hepatocitos, macrófagos y las células de Kupffer la secretan.

La hiperferritinemia está asociada con varias enfermedades inflamatorias como la sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) y SAM. En pacientes críticos, la hiperferritinemia está asociada con la gravedad de la enfermedad subyacente.

El SAM, como otras formas de linfocitosis hemofagocítica, se caracteriza por una fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, citopenias, altos niveles de ferritina, triglicéridos, transaminasas y bilirrubina, y fibrinógeno bajo. Es un prototipo de una activación importante del sistema inmunológico caracterizado por enormes niveles de ferritina e hipercitocinemia grave: IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-6, IL-18, IL-2 y IL-12. TNF- α , IL-10, IL-6, IL-18, IL-2 y IL-12.

ARTÍCULO CIENTÍFICO

Así se postula que los altos niveles de ferritina en estas condiciones clínicas no son sólo el producto de la inflamación sino que pueden suponer un papel patógeno. Posiblemente, en el ambiente inflamatorio de estas enfermedades, los enormes niveles de ferritina pueden estar involucrados en algún tipo de mecanismo de retroalimentación donde las propiedades inflamatorias de la ferritina se exacerbaban, lo que conlleva a la expresión extrema de los mediadores inflamatorios adicionales característicos en la tormenta de citoquinas (19).

En la última década, la investigación ha aportado una gran cantidad de conocimientos sobre el papel de la ferritina en el sistema inmunológico. Se ha descrito el papel de la ferritina tanto como una molécula de señalización como de mediadora directa del sistema inmunológico. Se ha demostrado que la inflamación y el estrés oxidativo aumentan la síntesis de ferritina en múltiples células, incluyendo macrófagos.

Otro concepto establecido es su papel inmunosupresor. El mecanismo de inmunosupresión requiere más aclaraciones, pero se cree que probablemente se produce a través del inhibidor de estimulación de los linfocitos (CD2) o bloqueo de receptores de quimiocina involucrados en la proliferación celular (18). Una desregulación en estos procesos probablemente contrarrestaría el papel inmunosupresor de la ferritina. Tal suposición llevó a Recalcati et al. a formular la hipótesis del intrincado papel de la ferritina para inducir autoinmunidad (20).

Es necesario realizar más estudios para comprender el posible papel patogénico de la ferritina en estas condiciones. Hay muchas preguntas sin resolver en este tema, como por qué y cómo se eleva la ferritina del suero, cuál es la composición de ferritina en las diferentes enfermedades y si hay más receptores para la ferritina y cómo interactúa con ellos.

Marcadores de sobreinfección bacteriana

Los niveles de procalcitonina (PCT) sérica son típicamente normales en pacientes con infecciones virales (o sepsis viral), mientras que su aumento gradual probablemente refleja una sobreinfección bacteriana, lo que puede conllevar un curso clínico desfavorable. La frecuencia de los niveles elevados de PCT (>0,5 µg/L) en pacientes con COVID-19 en el momento del ingreso suele ser muy baja (en torno al 5%). La síntesis de este biomarcador se inhibe por interferón gamma (INF-γ) cuya concentración aumenta durante las infecciones

virales. Parece clínicamente relevante indicar la cuantificación de PCT en pacientes ingresados, ya que puede ser útil para la evaluación inicial de coinfecciones bacterianas e identificar futuras infecciones, así como para monitorizar su progresión a estados más severos (sepsis y shock séptico) (21, 22).

Marcadores de daño cardíaco

La lesión miocárdica es una afección común entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocia a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. El COVID-19 impacta de manera directa sobre el músculo cardíaco, por lo que los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) previa están predispuestos a la infección por SARS-CoV-2 y a un mayor riesgo de efectos adversos. Además, la infección por sí misma se asocia a complicaciones cardiovasculares.

Los factores de riesgo para que se produzcan eventos cardíacos durante el COVID-19 incluyen una edad avanzada, enfermedades cardiovasculares preexistentes y una mayor gravedad en la presentación de la neumonía. Los elementos por los cuales se producen estos eventos incluyen: 1) mecanismos sistémicos, como respuestas pro-inflamatorias de las citoquinas mediadoras de la aterosclerosis (IL-6, IL-7, IL-22, CXCL10) que contribuyen directamente a la ruptura de la placa a través de la inflamación local; 2) la inducción de factores procoagulantes; y, 3) cambios hemodinámicos que predisponen a isquemia y trombosis. Además, el receptor de ECA2 al cual se une preferentemente el SARS-CoV-2, se expresa en miocitos y células endoteliales vasculares, por lo que hay al menos una potencial posibilidad de la participación directa del virus a nivel cardíaco (16) (Figura 3).

Se han descrito valores elevados de troponina I (TnI) al cuarto día desde el inicio de los síntomas, presentando niveles inferiores los pacientes recuperados respecto de los fallecidos, en los que se observó un incremento gradual importante en el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el séptimo día, lo que sugiere que el daño miocárdico es una complicación frecuente entre los pacientes más graves (23) (Figura 4).

Ya que los valores de TnI se incrementan significativamente en pacientes con infección severa de SARS-CoV-2 (Figura 4), es razonable la cuantificación inicial de los biomarcadores de daño cardíaco en la hospitalización por infección por SARS-CoV-2, así como durante la estancia, ya que puede ayudar a identificar un subconjunto

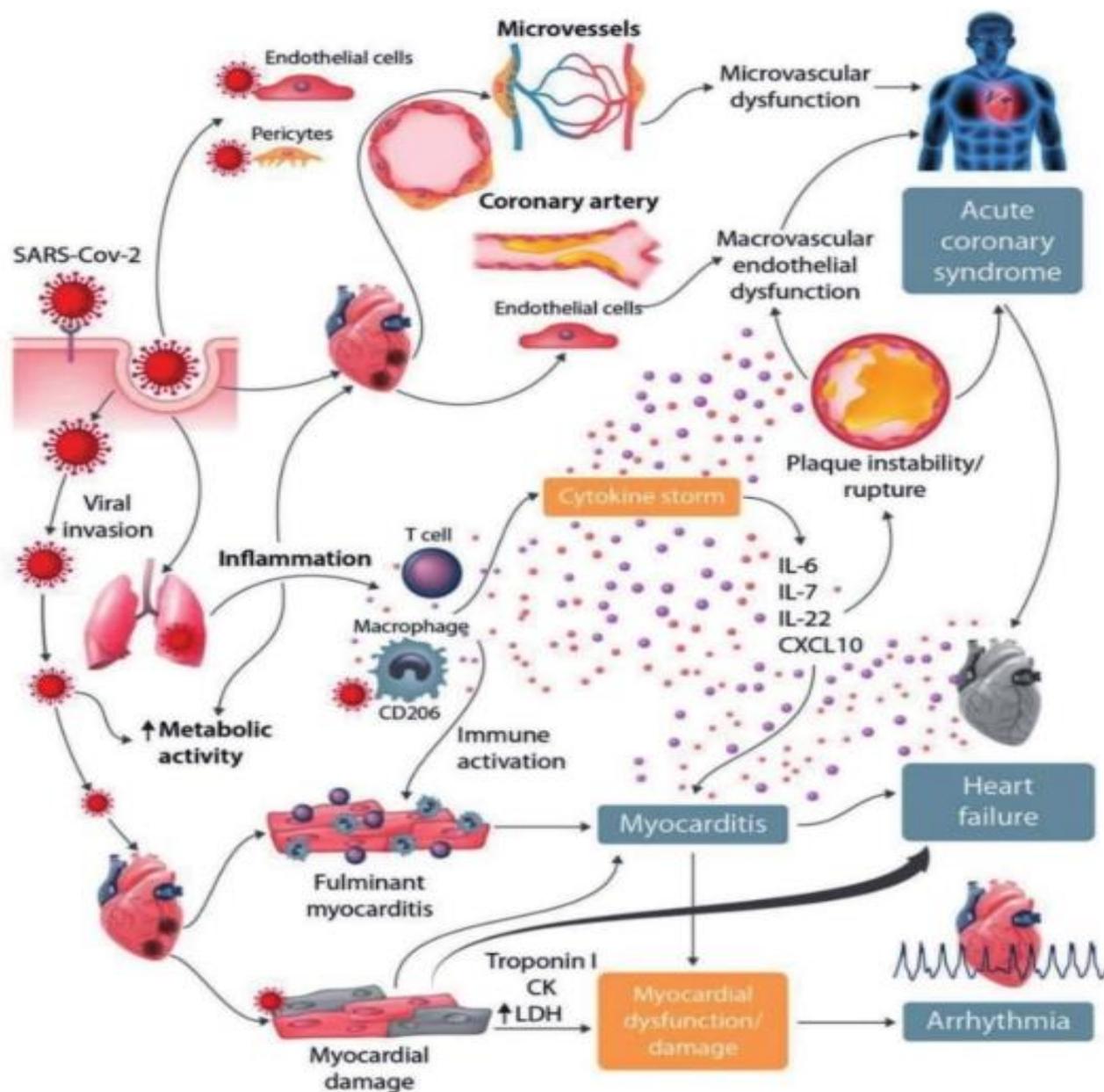


Figura 3. Implicación cardiovascular en COVID-19: Manifestaciones y mecanismos fisiopatológicos hipotéticos. Tomada de Guzik et al., COVID-19 and the cardiovascular system-implications for risk assessment, diagnosis and treatment options.

ARTÍCULO CIENTÍFICO

de pacientes con posible lesión cardíaca y así predecir la progresión de COVID-19 hacia un peor cuadro clínico (16, 24).

Marcadores de coagulación

La sepsis es una complicación de las enfermedades infecciosas, sobre todo bacterianas, que se puede asociar a una activación de la coagulación, caracterizada por aumento de la generación de trombina y disminución de las defensas naturales (anticoagulantes) del organismo. La trombina es un enzima de la coagulación que convierte el fibrinógeno en fibrina, la cual es degradada por otro sistema de defensa, el sistema fibrinolítico, con formación del dímero D como producto de degradación. De esta forma, existe una interacción entre el sistema inmune y el sistema de coagulación como respuesta a la infección por microorganismos para evitar su propagación. En este contexto analítico de la coagulación, los parámetros recomendados en la infección por COVID-19, en orden de importancia, son: dímero-D, tiempo de protrombina y recuento de plaquetas.

En todos los estudios consultados, los valores del dímero D y fibrinógeno (FIB) fueron sustancialmente más altos en todos los casos de SARS-CoV-2 comparados con controles sanos. En nuestro país, se está viendo una alta incidencia de fenómenos tromboticos en pacientes con COVID-19 no descritos en China, que ocasionalmente se relacionan con empeoramientos respiratorios inexplicados ocasionados por tromboembolismo pulmonar.

El dímero D, constituye además un indicador pronóstico relevante de mortalidad, siendo su aumento más frecuente en pacientes con enfermedades graves previas y suponiendo una mayor tasa de mortalidad. Muchos estudios indican que niveles de superiores a 1000 ng/mL son un factor de riesgo independiente de mal pronóstico, hasta el punto de que en la actualidad se incluyen en el cribado de todo paciente sospechoso de COVID-19. El hecho de que una coagulopatía esté presente en estos pacientes, ha promovido que se planteen estrategias antitrombóticas. Si bien aún no se ha establecido el mejor protocolo terapéutico, parece que las heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas o intermedias deberían indicarse en estos pacientes tras su ingreso en UCI o cuando los valores de dímero D sean 4 veces superiores a los normales, reservándose la anticoagulación terapéutica para casos en los que se objetiva una clara patología trombotica local o sistémica.

Además, deben monitorizarse el fibrinógeno así como la prolongación de los tiempos de protrombina, aunque sean alteraciones ligeras y menos frecuentes que el incremento del dímero D. La trombocitopenia también constituye un importante indicador de enfermedad grave en los pacientes con COVID-19; de hecho el recuento de plaquetas es utilizado por sistemas de puntuación, como la escala de disfunción orgánica múltiple (MODS), puntuación de fisiología aguda simplificada (SAPS-II) y el sistema de clasificación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas. Crónica (APACHE II) empleados en la Unidades de Cuidados Intensivos (25-27).

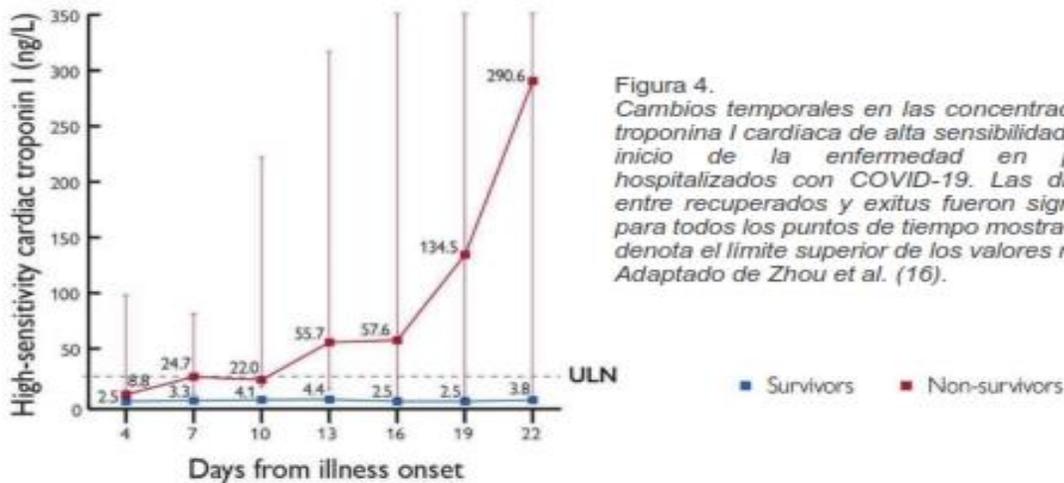


Figura 4. Cambios temporales en las concentraciones de troponina I cardíaca de alta sensibilidad desde el inicio de la enfermedad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Las diferencias entre recuperados y exitus fueron significativas para todos los puntos de tiempo mostrados. ULN denota el límite superior de los valores normales. Adaptado de Zhou et al. (16).

Recuento celular

La linfopenia, es una de las anomalías más típicas encontradas en los estudios de laboratorio, está presente en el 85% de los pacientes infectados por COVID-19, con una proporción aún mayor en las formas graves en comparación con pacientes recuperados, sugiriendo que existe un estado de inmunodeficiencia celular en estos pacientes. La linfopenia ocurre a expensas de un descenso de los linfocitos T CD4+ y CD8+, así como una disminución de la producción de IFN-gamma por parte de los linfocitos T CD4+; ambas circunstancias son más marcadas en los casos graves (28,29).

El recuento medio de linfocitos de pacientes con COVID-19 en UCI es inferior a 800 por mm³ y la persistencia de esta linfopenia en estos pacientes graves es un signo de mal pronóstico en términos de supervivencia. La leucocitosis, independientemente de que represente una neutrofilia, una linfocitosis o ambas, se observa en una minoría de pacientes infectados con COVID-19, y parece anunciar una infección bacteriana o una superinfección (23,30).

En el meta-análisis publicado por Henry et al. se indica que los pacientes que fallecen tienen niveles de leucocitos significativamente mayores que los que presentan enfermedad severa y sobreviven. Un incremento de leucocitos en un paciente con enfermedad severa tiene mal pronóstico (21).

Otras pruebas de laboratorio

Existen otras muchas pruebas de laboratorio que pueden ser utilizados en el seguimiento de pacientes COVID-19. Algunas de ellas se resumen a continuación:

La LDH es una enzima que está presente en casi todos los tejidos del organismo, corazón, riñones, cerebro, pulmones y cuando se produce daño en estos tejidos se libera al torrente sanguíneo. A pesar de su baja especificidad se utiliza como marcador de daño tisular pulmonar. Su elevación es una de las anomalías bioquímicas más frecuentes encontrados en los pacientes COVID-19 al ingreso (6) y además cuando se combina con otros hallazgos de laboratorio pueden predecir una lesión pulmonar aguda más grave (30) y supervivencia (9,16). Fei Zhou et al. hallaron sobre un total de 191 pacientes valores promedios de 521 UI/L para los pacientes que fallecían frente a 253,5 UI/L para los pacientes que sobrevivían (31).

También se encuentra entre las anomalías más frecuentes las bajas concentraciones de Albúmina (6), esta proteína sintetizada en el hígado y que representa alrededor del 60% de

las proteínas plasmáticas, refleja el estado de la función hepática y el estado nutricional. Un menor nivel de proteínas totales y albúmina se han correlacionado con una mayor severidad de la neumonía por coronavirus. Esta disminución refleja un estado de desnutrición, lo que sugeriría necesidad de vigilar/tratar la posible desnutrición en estos pacientes durante la hospitalización y el alta domiciliaria (9). Además se ha visto que las concentraciones de albúmina fueron significativamente menores en pacientes fallecidos que en los pacientes recuperados (30,32).

El ácido láctico, es un metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de oxígeno, es de suma importancia para el seguimiento de pacientes en shock. Permite evaluar el estado de hipoxia tisular y monitorizar la reanimación de los pacientes graves. Los pacientes graves infectados por COVID-19 desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, por lo que es importante tener presente las alteraciones en la gasometría arterial en esta patología para poder realizar una rápida y correcta validación de los resultados y de esta manera disminuir los tiempos de respuesta del laboratorio. Los principales cambios que veremos en la gasometría arterial en un paciente sin patología de base serán: una PaO₂ disminuida (menor o igual a 60 mmHg), un aumento de la PaCO₂ y acidosis respiratoria, que puede presentarse junto a acidosis metabólica por presencia de ácido láctico. Además el cociente entre la PaO₂ y la FIO₂, que evalúa de forma independiente el pronóstico de la lesión pulmonar cuando está comprometida la relación ventilación/ perfusión, es de mal pronóstico cuando es superior a 300 mmHg (32).

Los receptores ECA2 se expresan en islotes pancreáticos y se ha observado que la infección con SARS CoV- 2 causa hiperglucemia en personas sin diabetes preexistente. El control glucémico es importante en cualquier paciente que tenga COVID-19. Aunque actualmente hay datos limitados sobre la asociación de los niveles de glucosa en sangre con el curso de la enfermedad en COVID-19, los datos de otras infecciones como el SARS y la gripe H1N1 han demostrado que los pacientes con un control glucémico deficiente tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte (33).

Se ha reportado lesión pancreática leve en algunos pacientes con COVID-19 y al igual que ocurre en otros órganos, se desconoce si se trata de efecto viral o secundario a la respuesta inmune, por lo que la determinación de enzimas pancreáticas como Amilasa o lipasa puede ser

ARTÍCULO CIENTÍFICO

de utilidad en el seguimiento de estos pacientes (34).

Otras anomalías de laboratorio encontradas y que se pueden relacionar con supervivencia son alteraciones electrolíticas (hiperpotasemia e hipernatremia) y elevación de triglicéridos (32).

Virus SARS-COV-2 y presencia de anticuerpos

Siendo los parámetros bioquímicos y hematológicos anteriormente descritos de gran ayuda en la orientación diagnóstica, evolutiva y pronóstica de la infección por SARS-CoV-2, el diagnóstico de confirmación viene dado por la detección de fragmentos genómicos de este RNA-virus mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR). Junto a ésta, la determinación de anticuerpos (Ac) específicos puede orientarnos al estadio evolutivo en que se halla en paciente (tabla 1) (35).

La cronología en la síntesis y detección de dichos anticuerpos frente al virus, así como la relación de estos frente a la carga viral no es bien conocida. Ha sido estudiada la presencia de Ac anti-SARS-CoV-2, pero no todos los autores analizan los mismos antígenos o el mismo tipo de pacientes. Sin embargo, la mayoría de estudios señalan que los Ac tipo IgM podrían detectarse a partir del 7° día tras aparición de síntomas y que los Ac tipo IgG, empezarían a ser detectables a partir del día 14-15, aunque algunos autores apuntan a que IgG podría ser detectable con antelación (36).

Por otro lado, la especificidad de la detección de anticuerpos es alta y un resultado positivo indica la existencia de una respuesta inmune producida por contacto con el virus. Según propugnan Zhao et al., realizar la técnica de rRT-PCR además de la determinación de anticuerpos específicos, incrementa el porcentaje de detección hasta un 100% a partir de los 15 días del inicio de síntomas. En este estudio (en el que se incluyen 172 pacientes) la sensibilidad de la técnica de rRT-PCR para detectar el virus durante los primeros días post-infección es del 67%, descendiendo a un 54% a partir del 8° día tras el inicio de síntomas y hasta un 45,5% en los días 15 al 39 (37).

No se puede excluir que la calidad de las pruebas de rRT-PCR para detectar SARS-CoV-2 pueda verse comprometida por una serie de factores preanalíticos, como errores de identificación, obtención, manejo y almacenamiento de la muestra, así como la calidad de la muestra. También puede verse condicionada por factores de la fase analítica.

Algunos de éstos son comunes a otras áreas de diagnóstico, mientras que otros son muy específicos (ventana de diagnóstico específica del virus, incorporación incorrecta de nucleótidos, etc) (38).

Se ha desarrollado una amplia gama de inmunoensayos serológicos que complementan los ensayos moleculares para el diagnóstico de COVID-19. Los más extendidos se basan en inmunocromatografía ("lateral-flow") y son denominados "test rápidos" por su reducido tiempo de respuesta (15-20 minutos) y porque pueden ser utilizados como prueba a la cabecera del paciente (POCT, de sus siglas en inglés Point-Of-Care Testing). Pueden detectar inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) por separado, o bien anticuerpos totales, producidas por el individuo en respuesta a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, estos dispositivos de inmunocromatografía han sido cuestionados por presentar un rendimiento inadecuado en términos de sensibilidad y especificidad. Otros inmunoensayos serológicos con mayor sensibilidad y especificidad son los de quimioluminiscencia (CLIA) y ELISA.

Estos ensayos serológicos son sumamente importantes para determinar la seroprevalencia en una población determinada y definir la exposición anterior al virus, así como para proporcionar información sobre los pacientes asintomáticos que pueden haber desempeñado un papel importante en la transmisión de COVID-19 al haber actuado como posibles vectores de transmisión (39,40).

Monitorización analítica del tratamiento

Los corticosteroides han sido ampliamente utilizados durante los brotes del síndrome respiratorio agudo severo SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) y también ahora en pacientes con SARS-CoV-2. Los corticoides por una parte pueden reducir la inflamación pulmonar, pero al mismo tiempo también la inmunidad. En un principio, la administración de glucocorticoides en pacientes con SARS se había cuestionado porque los que los recibieron mantuvieron la viremia durante más tiempo o evolucionaron peor en algún estudio puntual. Sin embargo, en un contexto clínico de complicaciones vs beneficios, parece razonable que mantener una viremia más prolongada probablemente no tenga impacto en una situación ultra-aguda y grave durante la tormenta de citoquinas, en la que puede ser beneficioso el efecto

antiinflamatorio intenso y rápido de los glucocorticoides (Figura 5). Estos resultados preliminares estaban sesgados porque los que recibieron los corticoides fueron los pacientes más graves (41-43). Por otro lado, en los cuadros de SAM asociados a enfermedades autoinmunes refractarios a glucocorticoides se ha informado una buena respuesta, tanto con tocilizumab (Ac anti IL-6R) como con anakinra (antagonista IL-1R) (44-46). También, en otras

enfermedades caracterizadas por una liberación de citoquinas como el "Síndrome de liberación de citoquinas secundario al uso de terapia con receptor de antígeno quimérico de células T" (terapia CAR-T) (46,47). Así mismo, tocilizumab ha demostrado mejoría de los parámetros clínicos, biológicos y radiológicos en pacientes chinos con cuadros críticos de COVID-19 (44,46).

Tabla 1. Diagnóstico de infección por SARS-Cov-2: interpretación de los resultados. *Cardiovasc Res.2020, doi: 10.1093/cvr/cvaa106.*

rRT-PCR	Ig M	Ig G	DIAGNÓSTICO
-	-	-	Negativo
+	-	-	Fase inicial de la infección
+	+	-	Fase temprana de la infección
+	+	+	Fase activa de la infección
+	-	+	Fase avanzada de la infección
-	+	-	Estado temprano / Posible falso negativo en PCR
-	+	+	Enfermedad en evolución
-	-	+	Fase de resolución de la infección

Tabla 2. Progresión de la infección por COVID-19 vs manifestaciones clínicas y analíticas.

	Casos asintomáticos	Casos leves	Casos moderados "probable neumonía"	Neumonía con buen pronóstico	Neumonía con mal pronóstico (entre el 5° y 9° día)	Neumonía grave (SARS)	Neumonía muy grave con criterios de ingreso en UCI
SINTOMATOLOGÍA	Sin síntomas	Leve: Olinofagia Fos seca Artralgias Diarrea Sin fiebre	Moderada: Dificultad respiratoria TA >90/60 mmHg Fiebre <38,5 °C	Neumonía con buena radiología limitada	Moderada: Dificultad respiratoria FR <30 rpm Fiebre >38,5°C	Grave: FR >30 rpm	Fallo respiratorio: Se predice intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva FR >30 rpm Fallo multiorgánico
PRUEBAS DE IMAGEN	Sin evidencias de neumonía	Sin evidencias de neumonía	Neumonía sin evidencias de infiltrados	Neumonía radiológica unilateral limitada	Neumonía con infiltrados bilaterales y/o progresión de las lesiones.		
ESTADO DE OXIGENACIÓN	-	-	SpO ₂ basal >95%	-	SpO ₂ basal <93% PaO ₂ /FIO ₂ <300 mmHg	SpO ₂ basal <90% PaO ₂ /FIO ₂ <270 mmHg	PaO ₂ /FIO ₂ <300 mmHg
ÍNDICES CLÍNICOS	-	-	CURB-65 ≤ 1	-	CURB-65 >1	CURB-65 ≥2	SOFA ≥3
HEMOGRAMA	-	-	-	Linfopenia <1000/mm ³	Linfopenia <800/mm ³	-	-
FUNCIÓN HEPÁTICA	-	-	-	Enzimas hepáticas ↑	Enzimas hepáticas ↑↑		Enzimas hepáticas ↑↑↑
FUNCIÓN RENAL	-	Filtrado Glomerular estimado (eGFR) normal	-	FGD disminuido	FGD gravemente disminuido		Insuficiencia renal
SOBREINFECCIÓN BACTERIANA	-	-	-	-	PCT >0,5 ng/mL	PCT 0,5 - 10 ng/mL	PCT >10 ng/mL
REACTANTES DE FASE AGUDA Y MARCADORES INFLAMATORIOS	-	DD ↑ Ferritina ↑	DD ↑↑ Ferritina ↑	DD ↑↑↑ Ferritina ↑↑↑ PCR ↑	DD ↑↑↑/24 h ó >1000 ng/mL Ferritina >500 µg/mL PCR ↑↑/2da LDH ↑↑	DD >1500 ng/mL Ferritina >1000 µg/mL PCR ↑↑↑	Fibrinógeno <200 mg/dL
CITOQUINAS	-	-	-	-	-	-	IL6 >40 pg/mL

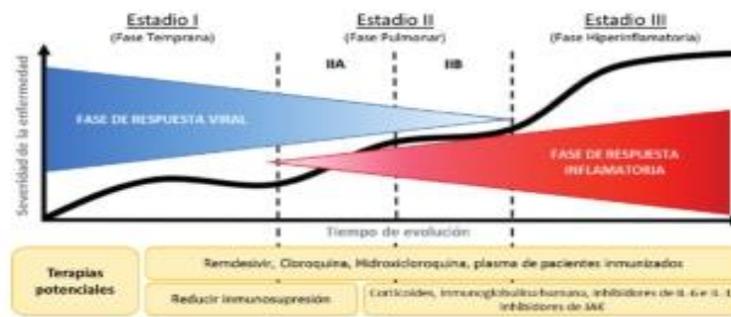


Figura 5. Clasificación de los estadios patológicos de COVID-19 y posibles objetivos terapéuticos. Adaptada de Hasan K. Siddiqi. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, *Journal of Heart and Lung Transplantation* (2020).

Por otra parte, la IL-1 también participa de forma marcada en la tormenta de citoquinas ya que la infección por el MERS-CoV causa piroptosis con liberación de IL-1 β . A nivel fisiopatológico, el anakinra ejerce parte importante de su efecto mediante el bloqueo del inflammasoma NLRP3, que a través de la inactivación de la caspasa frena la liberación de IL-1 β activa y la respuesta inflamatoria sistémica derivada de este inflammasoma (45-48) (Figura 6). En este contexto se han iniciado una serie de ensayos clínicos con estos inhibidores de IL-6 y IL-1, aunque de forma independiente, sin comprobar su posible teórico potencial sinérgico en SARS-CoV-2.

Aunque se han propuesto puntos de corte de algunos marcadores analíticos como referencia para iniciar o no el tratamiento con corticoides antes del inicio de la cascada de citoquinas (tabla 2), lo más adecuado podría ser un seguimiento analítico periódico de sus niveles, basado en el estudio de los cambios individuales de los pacientes con SARS-CoV-2 ponderados mediante criterios objetivos. Esta metodología debería estar fundamentada en el valor del cambio, la diferencia crítica y la variación biológica de los marcadores inflamatorios de fase aguda (49). Aunque está descrita la posibilidad de aumentar la potencia de predicción con el cambio combinado de varias magnitudes analíticas independientes (50), no hemos encontrado estudios dirigidos a conocer el comportamiento cinético de estos marcadores. Así, resultaría de gran interés estudiar el valor de referencia del cambio de la ferritina en este delicado contexto clínico, ya que podría tener un elevado valor predictivo de la aparición potencial de la fase inflamatoria en

pacientes subclínicos o pausintomáticos SARS-CoV-2. De esta forma se lograría el beneficio temprano de la terapia de corticoides en su ventana terapéutica más eficiente. En este sentido el laboratorio clínico, estudiando y aplicando la teoría del valor de referencia del cambio y el cálculo de las diferencias críticas, podría jugar un papel primordial, con ese valor añadido en el informe analítico, en el manejo terapéutico futuro e inmediato de esta infección.

Marcadores analíticos de interés pronóstico

Como se ha expuesto anteriormente, la infección por el SARS-CoV-2 puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citoquinas inducida por la invasión de virus, la activación de la coagulación podría estar relacionada con la respuesta inflamatoria y la lesión renal y hepática aguda con los efectos directos del virus, la hipoxia y el shock. Los tres mecanismos patológicos pueden estar asociados con la muerte de los pacientes con COVID-19.

Hay estudios donde el descenso de albúmina y linfocitos y el aumento de LDH, neutrófilos y PCR están altamente correlacionados con la lesión pulmonar aguda, pudiendo postularse como predictores de severidad (31).

Además, los niveles de LDH y CK correlacionan con la eliminación del mRNA viral, en pacientes positivos COVID-19 después de tratamiento con antivirales, lo que sugiere que podrían predecir una respuesta favorable al tratamiento (51).

Se establecen como criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave los siguientes parámetros de laboratorio: IL-6 >40 pg/mL, dímero-D elevado (>1000 ng/mL), ferritina > 500 ng/mL, y SOFA (un sistema de puntuación basado en PaO₂/FIO₂, escala de coma de Glasgow, presión arterial media, bilirrubina sérica, plaquetas y creatinina) o qSOFA elevado.

Por su parte, son predictores de mortalidad la linfopenia y la disminución de albúmina, así como la neutrofilia, LDH, aminotransferasas, marcadores cardíacos, dímero D, PCT y PCR. En el metanálisis realizado por Henry et. al se recomiendan como marcadores potenciales de progresión hasta enfermedad crítica al recuento de leucocitos y linfocitos, plaquetas, IL-6 y ferritina (22).

Las anomalías de laboratorio más comúnmente observadas en el estudio de Wang et al. (23) en 138 pacientes con neumonía COVID-19 hospitalizados, fueron la linfopenia con presencia de linfocitos activados, la prolongación del tiempo de protrombina y la LDH elevada. Comparando los pacientes ingresado en UCI con respecto a los que no necesitaron dicho ingreso, estos últimos presentaron sistemáticamente un mayor número de linfocitos y una disminución del resto

de parámetros analíticos. Estas anomalías indican que la infección puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. Estas alteraciones analíticas fueron muy similares a las observadas previamente en pacientes con infección por MERS-CoV y SARS-CoV-1 (2-5).

En este estudio se pudo estudiar longitudinalmente el perfil evolutivo de los resultados de laboratorio en 33 pacientes con neumonía (28 recuperados y 5 finalmente fallecidos). En el grupo de mal pronóstico, el recuento de neutrófilos, dímero D, niveles de urea y creatinina en sangre continuaron aumentando, mientras que los recuentos linfocitarios disminuyeron significativamente hasta el exitus. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citoquinas inducida por la invasión de virus; la activación de la coagulación puede ser desencadenada por una respuesta inflamatoria intensa y sostenida; mientras que la lesión renal aguda se asocia a un fuerte tropismo renal del virus y la acción conjunta de los efectos directos en la función renal, la hipoxia y el shock (Figura 7). Es muy probable que estos tres mecanismos patológicos puedan estar asociados con la muerte de pacientes con neumonía COVID-19.

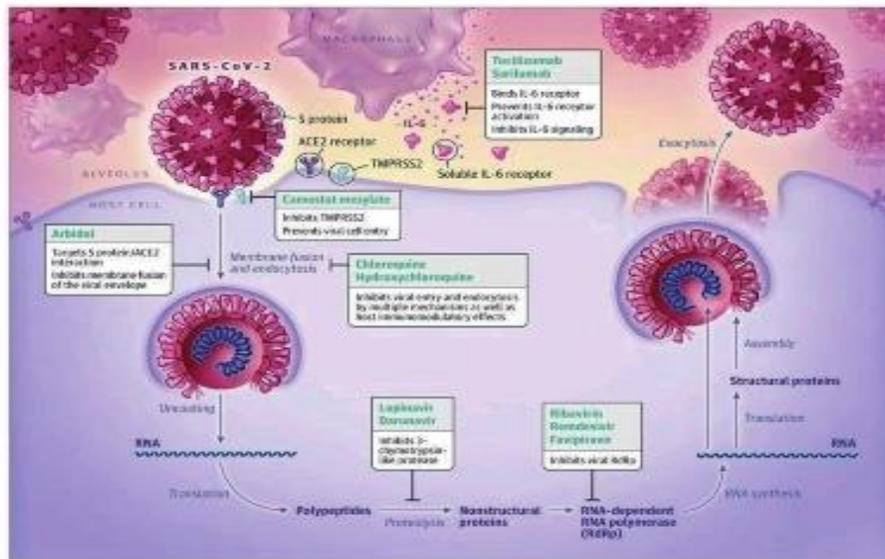


Figura 6. Acción de los distintos fármacos en estudio para el tratamiento del SARS-CoV-2. Tomada de Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA. Publicación online el 13 de Abril, 2020.

ARTÍCULO CIENTÍFICO

Marcadores analíticos de interés pronóstico

Como se ha expuesto anteriormente, la infección por el SARS-CoV-2 puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citoquinas inducida por la invasión de virus, la activación de la coagulación podría estar relacionada con la respuesta inflamatoria y la lesión renal y hepática aguda con los efectos directos del virus, la hipoxia y el shock. Los tres mecanismos patológicos pueden estar asociados con la muerte de los pacientes con COVID-19.

Hay estudios donde el descenso de albúmina y linfocitos y el aumento de LDH, neutrófilos y PCR están altamente correlacionados con la lesión pulmonar aguda, pudiendo postularse como predictores de severidad (31).

Además, los niveles de LDH y CK correlacionan con la eliminación del mRNA viral, en pacientes positivos COVID-19 después de tratamiento con antivirales, lo que sugiere que podrían predecir una respuesta favorable al tratamiento (51).

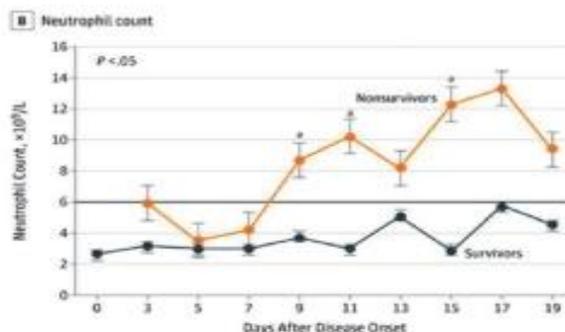
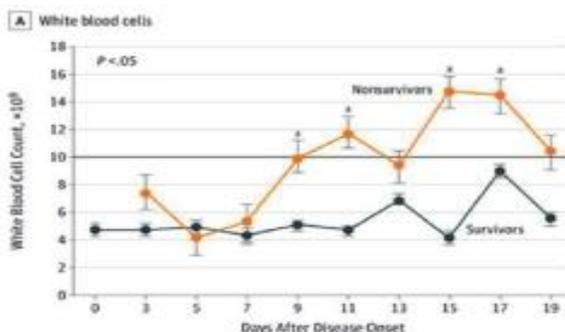
Se establecen como criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave los siguientes parámetros de laboratorio: IL-6 >40 pg/mL, dímero-D elevado (>1000 ng/mL), ferritina > 500 ng/mL, y SOFA (un sistema de puntuación basado en PaO₂/FiO₂, escala de coma de Glasgow, presión arterial media, bilirrubina sérica, plaquetas y creatinina) o qSOFA elevado.

Por su parte, son predictores de mortalidad la linfopenia y la disminución de albúmina, así como la neutrofilia, LDH, aminotransferasas, marcadores cardíacos, dímero D, PCT y PCR. En el metanálisis realizado por Henry *et. al* se recomiendan como marcadores potenciales de

progresión hasta enfermedad crítica al recuento de leucocitos y linfocitos, plaquetas, IL-6 y ferritina (22).

Las anomalías de laboratorio más comúnmente observadas en el estudio de Wang *et al.* (23) en 138 pacientes con neumonía COVID-19 hospitalizados, fueron la linfopenia con presencia de linfocitos activados, la prolongación del tiempo de protrombina y la LDH elevada. Comparando los pacientes ingresado en UCI con respecto a los que no necesitaron dicho ingreso, estos últimos presentaron sistemáticamente un mayor número de linfocitos y una disminución del resto de parámetros analíticos. Estas anomalías indican que la infección puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. Estas alteraciones analíticas fueron muy similares a las observadas previamente en pacientes con infección por MERS-CoV y SARS-CoV-1 (2-5).

En este estudio se pudo estudiar longitudinalmente el perfil evolutivo de los resultados de laboratorio en 33 pacientes con neumonía (28 recuperados y 5 finalmente fallecidos). En el grupo de mal pronóstico, el recuento de neutrófilos, dímero D, niveles de urea y creatinina en sangre continuaron aumentando, mientras que los recuentos linfocitarios disminuyeron significativamente hasta el exitus. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citoquinas inducida por la invasión de virus; la activación de la coagulación puede ser desencadenada por una respuesta inflamatoria intensa y sostenida; mientras que la lesión renal aguda se asocia a un fuerte tropismo renal del virus y la acción conjunta de los efectos directos en la función renal, la hipoxia y el shock (Figura 7). Es muy probable que estos tres mecanismos patológicos puedan estar asociados con la muerte de pacientes con neumonía COVID-19.



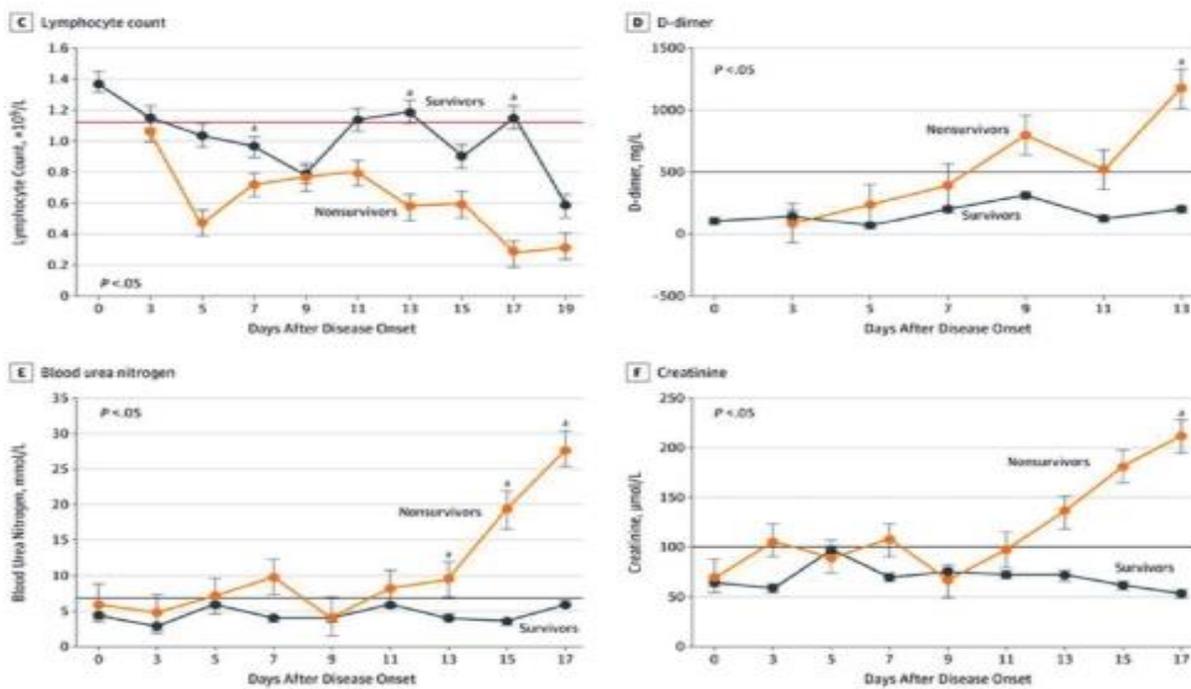


Figura 7. Perfil dinámico de parámetros de laboratorio en 33 pacientes con neumonía COVID-19. Las líneas negras continuas muestran el límite normal superior de cada parámetro, y la línea continua roja muestra el límite normal inferior del recuento de linfocitos ($p < .05$ para exitus vs sobrevivientes). Tomada de Wang et al.

Tabla resumen

PARÁMETRO	SIGNIFICACIÓN CLÍNICA
Hemograma	
Linfopenia	Identifica disminución de la respuesta inmunológica
Leucocitosis	Coinfección bacteriana
Neutrofilia	Coinfección bacteriana, tormenta de citoquinas
Trombocitopenia	Coagulopatía
Coagulación	
Dímero D	Coagulopatía de consumo o trombótica en curso
Tiempo de Protrombina (PT)	
Tiempo de Protrombina parcial activado (APTT)	Coagulopatía en curso
Fibrinógeno	Coagulopatía de consumo en curso

ARTÍCULO CIENTÍFICO

PARÁMETRO

SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

Bioquímica

Electrolitos	Identificación de desórdenes metabólicos
Glucosa	
Proteína C Reactiva (PCR)	Monitorización de la infección/ respuesta inflamatoria
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	Identificación de lesión pulmonar/ fallo multiorgánico
Aspartato Aminotransferasa (AST)	
Alanina Aminotransferasa (ALT)	Identificación de lesión hepática/fallo multiorgánico
Bilirrubina	
Albúmina	Identificación de insuficiencia hepática
Creatina Kinasa (CK)	Identificación de lesión muscular
Urea	
Creatinina	Identificación de lesión y/o insuficiencia renal
Troponina I	Identificación de lesión cardíaca
ProBNP	Identificación de insuficiencia cardíaca
Procalcitonina (PCT)	Identificación de coinfecciones bacterianas
Ferritina	Monitorización de la infección/respuesta inflamatoria
IL6	Identifica síndrome de tormenta de citoquinas

Bibliografía

- Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of Clinical Characteristics and Laboratory Findings of 95 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Retrospective Analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):74.
- Peiris JS, Lai ST, Poon LL, Guan Y, Yam LY, Lim W, Nicholls J, Yee WK, Yan WW, Cheung MT, Cheng VC, Chan KH, Tsang DN, Yung RW, Ng TK, Yuen KY; SARS study group. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361(9366):1319-25.
- Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burgüiere AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(20):1967-76.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(20):1953-66.
- Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(4):660-94.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020. Mar 3. pii:/j.cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0198/ccIm-2020-0198.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0198. [En prensa].
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney International.* 2020;97(5):829-838.
- Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.*

- 2020 Mar 26;21(1):74.
10. EMA – Human Medicines Division. Summary on compassionate use. 03/04/2020. EMA/178637/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-useremdesi-vir-gilead_en.pdf.
 11. Diao G, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, Wang C, Liu L, Liu Y, Liu L, Wang G, Yuan Z, Ren L, Wu Y, Chen Y. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. 2020. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
 12. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5):428-430.
 13. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 28;8(1):18-24.
 14. EMA- European Medicines Agency. Human Medicines Division. Product-information. Roactemra en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf
 15. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Apr 3:102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537. [En prensa].
 16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;28:395(10229):1054-1062.
 17. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 29:105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. [En prensa].
 18. Sharif K, Vieira Borba V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Eppur Si Muove: ferritin is essential in modulating inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2018 Feb;191(2):149-150.
 19. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013 Aug 22;11:185.
 20. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G: New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun* 2008, 30:84–89.
 21. Galli C, Plebani M. Clinical laboratory and SARS-CoV-2 infection: where do we stand? *Clin Chem Lab Med.* 2020 Apr 2. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0372/cclm-2020-0372.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0372. [En prensa].
 22. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. 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 Apr 10. pii:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0369/cclm-2020-0369.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. [En prensa].
 23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z.: Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [En prensa].
 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 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001. [En prensa].
 25. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847.
 26. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL.: Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16doi:10.1515/cclm-2020-0188. [En prensa].
 27. Páramo, J.A. Una reflexión de José A. Páramo Hernández, del presidente de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. DÍMERO D. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Disponible en <https://www.covid-19.seth.es/coagulacion-dimero-d-y-covid-19/>.
 28. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update.

ARTÍCULO CIENTÍFICO

- Front Med. 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8. [En prensa].
29. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 Apr 13. pii: 137244. doi: 10.1172/JCI137244. [En prensa].
 30. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3):364-374.
 31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;28:395(10229):1054-1062.
 32. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091. Erratum in: *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m1295.
 33. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 9;14(4):303-310.
 34. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020 Apr 1. pii: S0016-5085(20)30409-1.
 35. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Cormann VM, Lamers MM, Sikkema RS, de Bruin E, Chandler FD, Yazdanpanah Y, Le Hingrat Q, Descamps D, Houhou-Fidouh N, Reusken CBEM, Bosch BJ, Drosten C, Koopmans MPG, Haagmans BL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7). doi: 10.3201/eid2607.200841. [En prensa].
 36. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, Long X, Guo S, Zhao Z, Liu Y, Hu H, Xue H, Li Y. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect.* 2020; pii: S0163-4453(20)30175-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.051. [En prensa].
 37. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. [En prensa].
 38. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0285/cclm-2020-0285.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0285. [En prensa].
 39. Vashist SK. In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. *Diagnostics (Basel).* 2020 Apr 5;10(4). pii: E202. doi: 10.3390/diagnostics10040202.
 40. Lu H, Stratton CW, Tang YW. An Evolving Approach to the Laboratory Assessment of COVID-19. *J Med Virol.* 2020 Apr 29. doi: 10.1002/jmv.25954. [En prensa].
 41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.
 42. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395: 473-5.
 43. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, Sun F, Yang S, Harypursat V, Tang SQ, Huang YQ, He XQ, Zeng YM, Li Y, Xu XL, Zhao T, Chen YK. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl).* 2020 Mar 5. doi: 10.1097/CM9.0000000000000791. [En prensa].
 44. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv: 20200300026v1.* 2020; Available on chinaXiv website. Accessed online 2020 Mar 28.
 45. Sonmez HE, Demir S, Bilginer Y, Ozen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol.* 2018; 37: 3329-35.

46. Watanabe E, Sugawara H, Yamashita T, Ishii A, Oda A, Terai C. Successful Tocilizumab Therapy for Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease: A Case-Based Review. *Case Rep Med.* 2016; 2016:5656320. doi: 10.1155/2016/5656320. Epub 2016 Sep 5.
47. Tayer-Shifman OE, Ben-Chetrit E. Refractory macrophage activation syndrome in a patient with SLE and APLA syndrome - Successful use of PETCT and Anakinra in its diagnosis and treatment. *Mod Rheumatol.* 2015;25: 954-7.
48. Jiang Y, Li J, Teng Y, Sun H, Tian G, He L, et al. Complement Receptor C5aR1 Inhibition Reduces Pyroptosis in hDPP4-Transgenic Mice Infected with MERS-CoV. *Viruses.* 2019; 9:11(1). doi: 10.3390/v11010039.
49. Ricós C, Perich C, Domenech M, Fernández P, Biosca C, Minchinela J, Simón M, Cava F, Álvarez V, Jiménez CV, García-Lario JV. Variación biológica. Revisión desde una perspectiva práctica. *Rev Lab Clin.* 2010; 3(4): 192-200.
50. Biosca C, Rico's C, Lauzurica R, Galimany R, Hyltoft Petersen P. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clin Chem.* 2001; 47: 2146-8.
51. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, Liang Y, Ding X, Tan G, Tang S, Liu L, Liu Y, Pan Y, Wang Z. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* 2020 Mar 29. doi: 10.1007/s00011-020-01342-0. [En prensa].