

ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019: DIAGNOSTICO POR EL LABORATORIO

Ana Yervid Rodríguez-Sáenz, Janneth Marcela Camacho-Valero

1 Docentes Escuela de Medicina. Bacteriólogas, MSc. en Microbiología. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (UPTC). Grupo de investigación atención primaria de salud. Correspondencia: Calle 24 N° 5-63.

Correo electrónico: anayervid.rodriguez@uptc.edu.co / janneth.camacho@uptc.edu.co

Resumen

La enfermedad por Coronavirus 2019, (Coronavirus Disease 2019, COVID-19), es causada por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave 2 (severe acute respiratory syndrome 2, SARS-CoV-2). Para su diagnóstico existen tres tipos de pruebas: las basadas en la detección del virus (RNA o antígeno viral), en la detección de antígenos y las que detectan anticuerpos. La reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) detecta el material genético (ARN) del virus, es el estándar de referencia para diagnóstico de COVID-19; las pruebas que detectan antígenos (proteínas del virus) pueden ser útiles como criterio para confirmar que el virus está presente en el momento en que se toma la muestra y las que detectan anticuerpos (IgM/IgG) indican que se ha tenido un contacto previo con el virus. Los exámenes de laboratorio se utilizan como ayuda diagnóstica y muestran hallazgos que pueden hacer sospechar de COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, diagnóstico, técnicas, exámenes (fuente: DeCS, BIREME).

Abstract

Coronavirus disease 2019, (Coronavirus Disease 2019, COVID-19), is caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus or Severe 2 (SARS-CoV-2). For its diagnosis there are three types of tests: those based on the detection of the virus (RNA or viral antigen), on the detection of antigens and those that detect antibodies. The Real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (rRT-PCR) detects the genetic material (RNA) of the virus, it is the reference standard for diagnostic of COVID-19; tests that detect antigens (virus proteins) may be useful as a criterion to confirm that the virus is present at the time the sample is taken and test that detect antibodies (IgM/IgG) indicate that there has been previous contact with the virus. Laboratory tests are used as help diagnostic and show findings that may lead to suspicion of COVID-19.

Key words: COVID-19, coronavirus, diagnosis, techniques, examinations.

Introducción

A finales de diciembre de 2019 se reportaron los primeros casos de un nuevo coronavirus humano, en la ciudad de Wuhan (China), el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) ubicado en el género de los betacoronavirus (1-3). Desde entonces el aumento de nuevos infectados por el virus SARS-CoV-2, que produce la enfermedad denominada COVID-19, ha sido continuo y su transmisión de persona a persona se ha acelerado, por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mes de marzo declaró la situación

de **pandemia** (3,4). El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se ha realizado combinando los hallazgos clínicos, imagenológicos, epidemiológicos y las pruebas de laboratorio (5-10).

El objetivo del presente artículo es el de compilar el diagnóstico de laboratorio para COVID-19 por medio de una revisión narrativa.

Diagnóstico de COVID-19 por el laboratorio

El diagnóstico de los pacientes con COVID-19 se realiza individualizado, considerando los hallazgos clínicos, imagenológicos, epidemiológicos y las pruebas de laboratorio. El diagnóstico a nivel de laboratorio cumple un importante papel para identificar, aislar y tratar rápidamente a aquellos pacientes infectados y así limitar la transmisión del virus (7,11,12).

Los métodos para la detección del SARS-CoV-2 están basados en tres estrategias: detección del material genético del virus (ARN contenido en la nucleocápside), detección del virus como entidad individual, mediante la detección de antígenos virales y la detección de los anticuerpos generados en la persona infectada (5,13,14).

Pruebas basadas en la detección del material genético (Técnicas moleculares)

Según las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el diagnóstico por laboratorio para la confirmación del virus SARS-CoV-2 causante de COVID-19 se realiza por metodologías de Biología Molecular o PCR convencional o PCR en tiempo real (RT-PCR), que es el estándar de referencia (4,7,15,16).

El virus se puede detectar en la vía aérea superior o en las secreciones de la vía aérea inferior (hisopo nasofaríngeo o aspirados traqueales (si está intubado), esputo y lavado broncoalveolar), saliva, sangre, orina y heces (11,17,18).

La PCR, es una técnica, que permite detectar y amplificar un fragmento del material genético que para el coronavirus es una molécula de ARN, amplifica ácido desoxirribonucleico (ADN), por lo que en el caso del ARN vírico del SARS-CoV-2, es necesario primero convertirlo a ADN (por transcripción inversa, RT, reverse transcription) para dar inicio al proceso de PCR (lo que se llama RT-PCR). En la actual pandemia, se está empleando para determinar si una persona está infectada con el virus o no.

El protocolo está basado en la detección de tres marcadores diferentes: genes E (Envelope Protein Gene), N (Nucleocapsid protein gene) y RdRP (RNA-dependent RNA polymerase gene). Las pruebas para los genes E y N se utilizan como protocolos de tamizaje para detectar cualquier beta-coronavirus asociado a murciélagos (no detectan coronavirus humanos comunes); el ensayo para RdRp es

específico para coronavirus SARS y tipo SARS (2019-nCoV). En la actualidad se dispone de kits comerciales de RT-PCR en tiempo real destinados a la detección de genes como E, N, RdRP u ORF1ab (Open Reading Frame 1ab) (13,19,20).

Un resultado positivo confirma la presencia del virus y que la persona está infectada con el SARS-CoV-2. Si la técnica de PCR no detecta el material genético del virus, daría un resultado negativo, la persona no estaría infectada; pero un resultado negativo no siempre significa la ausencia de infección por el SARS-CoV-2, varias razones pueden dar explicación a un resultado negativo en una persona infectada con SARS-CoV-2 (un muestreo clínico incorrecto, la fuente de muestra, el tiempo de la muestra, rendimiento de los kits de detección, baja carga viral del paciente, entre otros). Cuando hay una sospecha clínica importante se debe realizar otra prueba para asegurar que el paciente no está infectado, además considerar la posibilidad de utilizar marcadores que permitan realizar el diagnóstico de manera segura (9,21).

Pruebas basadas en la detección de antígenos

Las pruebas para la determinación de antígenos (Ag) están basadas en la búsqueda de proteínas virales (antígenos) específicas de SARS-CoV-2 en la muestra, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espiga. En los primeros días de una infección se producen proteínas virales que pueden ser detectadas mediante diferentes técnicas (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), inmunofluorescencia (IF), quimioluminiscencia, etc.). Para el caso de COVID -19 un resultado negativo (en cualquier etapa de la infección) no debe ser empleado como criterio para descartar un caso, sino que se debe tener en cuenta más criterios (5,7,10).

Pruebas basadas en la detección de anticuerpos

Las pruebas serológicas están basadas en la detección indirecta del virus, a través de la medición específica de los anticuerpos generados por el propio organismo de la persona infectada. Ante el ataque o exposición a organismos ajenos (agentes infecciosos víricos) el sistema inmune humano responde desencadenando la producción de anticuerpos (5,9). Los anticuerpos (IgG e IgM) se pueden encontrar únicamente después de la seroconversión, durante toda la fase humoral, y

después de la recuperación en pacientes que sobreviven. Las pruebas basadas en la detección de anticuerpos (IgM e IgG) pueden ayudar a investigar un brote en curso y a realizar una evaluación retrospectiva de la tasa de infección (22). Existen varios métodos para la determinación de anticuerpos (IgM e IgG) en el caso del SARS-CoV-2; pero se debe realizar la validación antes de su uso y aplicación; por la reactividad cruzada que se puede generar con otros coronavirus (5,7).

Pruebas rápidas

Por otra parte, se están utilizando las pruebas de diagnóstico rápido, más sencillas y con resultados en menor tiempo (10-15 minutos). Las principales técnicas empleadas para la detección de antígenos (proteínas del virus) y anticuerpos (IgM/IgG) son: técnicas de aglutinación indirecta, enzimoanálisis, inmunofluorescencia, contraelectroforesis, métodos luminométricos e inmunocromatografía. Las que detectan antígenos pueden ser de gran utilidad como criterio para confirmar la presencia del virus en el momento que se toma la muestra (8,21).

Las pruebas que detectan anticuerpos, solo indican contacto previo con el virus, pero no permiten demostrar ni descartar su presencia en el momento en que se toma la muestra, y tampoco indican protección contra el virus. Por tal razón, el profesional de laboratorio encargado de su análisis debe tener precaución con su interpretación (8,9,21).

Las pruebas rápidas presentan una sensibilidad baja, y un resultado negativo no descarta una infección; por lo cual la OMS, hace unos meses no recomendaba el uso de pruebas rápidas de diagnóstico para la detección de antígenos o anticuerpos como parte del diagnóstico de COVID-19 en un paciente y en particular, no recomendaba su uso para descartar un caso de infección aguda (21). Actualmente la OMS manifiesta que se ha puesto a disposición una nueva tecnología para la detección de COVID-19 que es mucho más simple y rápida de realizar que las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) recomendadas actualmente, como la PCR. Tecnología que está basada en la detección directa de las proteínas virales del SARS-CoV-2 en hisopos nasales y otras secreciones respiratorias mediante un inmunoensayo de flujo lateral (también llamado RDT) que da resultados en <30 minutos. Por otra parte; la OMS no desconoce que estas pruebas de detección de antígenos (Ag-RDT) son menos sensibles que las NAAT, pero que ofrecen la posibilidad de

una detección rápida, económica y temprana de los casos de COVID-19 más infecciosos. Después tener muchos elementos de análisis, emite un documento provisional para la orientación en el uso de estas pruebas en los programas de manejo de brotes de COVID-19 (23).

Exámenes de apoyo

En el diagnóstico de COVID-19, se han incluido: hemograma completo, hemocultivos/cultivo de esputo, pruebas de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial (PTT), tiempo de protrombina (PT) y dímero D), pruebas bioquímicas: lactato deshidrogenasa (LDH), troponinas, pruebas de función hepática (Alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), transaminasas y albumina), pruebas de función renal, inmunológicas y marcadores de inflamación (Procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), ferritina, interleucina); entre otras, como posibles biomarcadores para predecir la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19 (3,6,24).

Pruebas hematológicas

Hemograma

En la etapa inicial, el recuento de glóbulos blancos es normal o disminuido, con un recuento disminuido de linfocitos. En general, se recomienda volver a verificar los cambios en el hemograma después de 3 días (25). La mayoría de los pacientes muestran una tasa de sedimentación globular (VSG) elevada.

Linfocitos

Los linfocitos juegan un papel decisivo en el mantenimiento de la homeostasis inmune. Se especulan cuatro mecanismos potenciales que conducen a la linfopenia: (1). El virus puede infectar directamente linfocitos a través del receptor ACE2, lo que resulta en la muerte de las células. (2). El virus podría destruir directamente los órganos linfáticos. (3). El factor de necrosis tumoral (TNF) α , la interleucina (IL-6) y otras citocinas proinflamatorias podrían inducir deficiencia linfocitaria (4). Inhibición de linfocitos por moléculas metabólicas producidas por trastornos metabólicos, como la acidemia hiperlactica. Los múltiples mecanismos mencionados anteriormente podrían funcionar juntos para causar la linfopenia, sin embargo, se necesita más

investigaciones sobre estos mecanismos. Se ha determinado que la linfopenia es un indicador efectivo y confiable de la gravedad y hospitalización en pacientes con COVID-19 (26).

Neutrófilos

Los neutrófilos se reclutan temprano en los sitios de infección donde matan los patógenos (bacterias, hongos y virus) por explosión oxidativa y fagocitosis. Sin embargo, los neutrófilos tienen otro medio mucho menos reconocido de matar patógenos: la formación de trampas de neutrófilos extracelulares (NET). Las NET son estructuras en forma de red de ADN y proteínas expulsadas del neutrófilo que atrapan a los patógenos. La formación excesiva de NET puede desencadenar una cascada de reacciones inflamatorias en los sistemas pulmonar, cardiovascular y renal. Es importante destacar que estos tres sistemas de órganos son comúnmente afectados en COVID-19 grave (27).

Relación linfocitos/neutrófilos (RLN)

El recuento total de linfocitos B CD4, linfocitos T y Natural Killers (NK) se ha mostrado significativamente menor que en pacientes no COVID-19 en evaluaciones realizadas por Chuan Qin y colaboradores en 44 pacientes con COVID-19. Esta disminución se ve en mayor medida en los pacientes con cuadros severos (28). Según un estudio de Liu y colaboradores una RLN $< 3,13$ es indicador de bajo riesgo y $\geq 3,13$ es un indicador de alto riesgo (29). La aplicación temprana de NLR con la edad es beneficiosa para el manejo de la clasificación de los pacientes y el alivio de la escasez de recursos médicos.

Pruebas de Coagulación

Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina (PT y PTT)

El acrónimo COVID-19 asociado a coagulopatía (CAC) está siendo usado para describir los cambios en la coagulación de los pacientes infectados. El virus SARS-CoV-2 parece no tener efectos procoagulantes por sí mismo y se hipotetiza que el desarrollo de anomalías en las pruebas de coagulación es resultado de la profunda respuesta inflamatoria desencadenada por la tormenta de citoquinas (30).

Evidencia de parámetros de coagulación anormales asociados con COVID-19 aparecieron en los primeros informes de pacientes hospitalizados en Wuhan; de 99 pacientes, el 6% tenía aPTT elevado y el 5% PT elevado (31). En un análisis de 191 pacientes de dos de los principales hospitales de Wuhan, la mortalidad fue reportada en un 28% (54 pacientes) con un diagnóstico de sepsis y 50% tuvieron evidencia de coagulopatía definida como incremento del PT en 3 segundos o incremento del PTT en 5 segundos (32).

Dímero D

La actual pandemia por COVID-19 representa un buen ejemplo de infección vírica asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes sintomáticos. Resultados obtenidos a partir de pacientes en el área de Wuhan en China han demostrado que el dímero D, un marcador de generación de trombina y de fibrinólisis, constituye un índice pronóstico relevante de mortalidad. Dichos estudios indican que niveles de dímero D superiores a 1000 ng/mL se asocian con un riesgo 18 veces superior de mortalidad, hasta el punto que en la actualidad se incluye en el screening de todo paciente sintomático COVID-19 positivo, ya que este aumenta la posibilidad de producir un estado de hipercoagulabilidad y de presentar microtrombosis pulmonar. La elevación del Dímero D se asocia con un peor pronóstico de los pacientes infectados (33).

Pruebas bioquímicas

Troponinas

En general el sistema cardiovascular se ve impactado de manera directa por el SARS-CoV-2. Los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) están predispuestos a sufrir la infección por coronavirus COVID-19 y a mayor riesgo de efectos adversos. La lesión miocárdica es una afección común entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Se han reportado valores para troponina I con incrementos significativos a medida que avanza la enfermedad, así: día 7: 24,7 pg/ml; día 19: 134,5 pg/ml y día 22: 290,6 pg/ml; con una media de 8,8 pg/ml en no sobrevivientes versus 2,5 pg/ml en sobrevivientes. Si bien estos valores son de un único trabajo, es importante resaltar

la tendencia en aumento que muestran los pacientes graves que fallecieron versus la tendencia constante de los sobrevivientes (34).

Transaminasas

Estudios realizados en China mostraron que el 2-11% de pacientes con COVID-19 tuvieron co-morbilidades hepáticas y el 14-53% de los casos reportaron niveles anormales de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) durante la progresión de la enfermedad (35). El daño hepático puede ser causado directamente por la infección viral de las células hepáticas. Tanto el SARS-CoV-2 como el SARS-CoV se unen al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para ingresar a la célula objetivo, donde el virus se replica e infecta otras células en el tracto respiratorio superior y el tejido pulmonar. Estudios patológicos en pacientes con SARS confirmaron la presencia del virus en el tejido hepático, aunque el título viral fue relativamente bajo porque no se observaron inclusiones virales (36).

Lactato deshidrogenasa (LDH)

La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa y cataliza el paso de piruvato a lactato. Es liberada de las células cuando sufren daño de su membrana plasmática. Estudios previos han denotado la importancia de la LDH como indicador de enfermedades pulmonares. El incremento de este biomarcador se presenta concomitantemente con la elevación de la troponina y del dímero D, siendo un marcador predictivo en la tasa de letalidad de los pacientes. Se ha demostrado que la LDH podría ser identificado como un poderoso factor predictivo de lesión pulmonar en casos severos de COVID19 (37).

Albumina

Existen evidencias claras de la disminución del nivel de albumina en pacientes infectados con COVID-19. La albúmina regula la baja la expresión de los receptores ACE2 utilizados por los Coronavirus para el ingreso a las células; se ha demostrado que la administración de albumina en estos pacientes mejora la proporción de presión parcial de oxígeno arterial/ fracción de oxígeno inspirado, en pacientes con

síndrome de dificultad respiratoria aguda 24 horas después del tratamiento y con un efecto que persiste durante al menos siete días. Además, los investigadores que han estudiado las características clínicas de los pacientes con COVID-19 han informado una y otra vez que los niveles más bajos de albúmina sérica se asocian con mayor riesgo de muerte (38).

Marcadores de inflamación

Ferritina

La linfocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) es un síndrome hiper-inflamatorio poco conocido que se caracteriza por una elevadísima y mortal concentración de citoquinas plasmáticas. La SHLH se caracteriza por fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. La activación de los macrófagos produce elevadas concentraciones de citoquinas generando la denominada “tormenta de citoquinas” que junto a la hiperferritinemia se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad y resultados adversos. Según estudios recientes se hallaron valores de ferritina con una media de 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes de COVID-19 (39).

Procalcitonina

Aunque el número total de pacientes con COVID-19 con valores aumentados de procalcitonina parece ser limitado, se sugiere que la medición de este metabolito en serie, puede desempeñar un papel para predecir la evolución hacia una forma extrema de la enfermedad y posibles coinfecciones de origen bacteriano. Estudios adicionales son necesarios para verificar el supuesto origen bacteriano en el aumento del nivel de procalcitonina en pacientes con infección severa por COVID-19 (40).

Proteína C reactiva (PCR)

Los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) están correlacionados con el nivel de inflamación y su nivel de concentración no se ve afectado por factores como la edad, el sexo y condición física. Los niveles de PCR pueden activar el complemento y aumentar la fagocitosis, eliminando así los microorganismos patógenos que invaden el cuerpo. Los niveles de PCR se pueden usar para el diagnóstico temprano

de neumonía. Siendo un índice importante para el diagnóstico y la evaluación de enfermedades infecciosas pulmonares graves. Estudios recientes mostraron que los niveles de PCR se correlacionan positivamente con el diámetro de la lesión pulmonar en pacientes infectados con COVID-19 y con la severidad de la enfermedad. Esto sugiere que en la etapa inicial de COVID-19, los niveles de PCR podrían reflejar las lesiones pulmonares y la gravedad de la enfermedad (41).

Interleucina-6

Se ha observado que los Coronavirus activan la respuesta inmune de una manera excesiva y desregulada lo cual puede contribuir al desarrollo del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA). Análisis de autopsias de pacientes con COVID-19 complicado por SDRA ha revelado hiperactivación de células T citotóxicas, con altas

concentraciones de gránulos citotóxicos. Informes que describen el perfil inmunológico de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 han sugerido hiperactivación del sistema inmune humoral incluida la IL-6, como mediador crítico de falla respiratoria, shock y disfunción multiorgánica. Estudios exploratorios han sugerido que la inhibición de la IL-6 puede ser beneficioso e incluso se ha incorporado a las guías de manejo para pacientes con COVID-19 en China e Italia (42). En general en los estudios realizados, se han identificado elevaciones en los niveles de IL-6 entre los pacientes con COVID-19. Los niveles más altos de IL-6 se observan en pacientes con enfermedad severa. Se ha propuesto a la IL-6 como un marcador temprano de mortalidad, en pacientes que ingresan a la UCI (43). La **tabla 1** muestra hallazgos de los exámenes de laboratorio que pueden hacer sospechar de COVID-19.

Tabla 1. Hallazgos de los exámenes de laboratorio que pueden hacer sospechar de una COVID-19.

EXAMEN DE LABORATORIO		HALLAZGO EN PACIENTES CON COVID-19
HEMOGRAMA	Leucocitos	Aumentados
	Linfocitos	Disminuidos
	Relación Neutrófilos/Linfocitos	Aumentada
COAGULACION	DIMERO-D	Aumentado
	PT/PTT	Aumentado
PRUEBAS BIOQUIMICAS	AST/ALT	Aumentado
	LDH	Aumentado
	Troponina I	Aumentado
	Albúmina	Disminuido
MARCADORES DE INFLAMACION	Proteína C Reactiva	Aumentado
	Ferritina	Aumentado
	Procalcitonina	Aumentado
	Interleuquina-6	Aumentado

Conclusiones

- Teniendo en cuenta el aumento en la tasa de mortalidad e infectividad asociada con el brote del nuevo coronavirus, es necesario tener acceso a pruebas de laboratorio seguras y simples, que ofrezcan detección e identificación rápidas y precisas generando un impacto inmediato en las decisiones clínicas y epidemiológicas y así poder limitar la transmisión del virus.
- Para superar esta pandemia, las pruebas diagnósticas de laboratorio se han convertido en el brazo derecho de las políticas económicas, sociales y de salud pública, para decidir si las acciones de aislamiento que se están desarrollando tienen el impacto esperado de acuerdo con las predicciones epidemiológicas de los organismos estatales de salud.
- Los exámenes de laboratorio que se utilizan como ayuda diagnóstica, muestran hallazgos que pueden hacer sospechar de COVID-19 y deben correlacionarse con la clínica, los

Referencias

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-574.
2. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020; 1-7.
3. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Ramana k. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus* 2020; 12 (3): e7423.
4. *World Health Organization*. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. *Who.int*. 2020. Available in: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. [Access: 17 april 2020].
5. Grupo de Nanobiosensores y Aplicaciones Bioanalíticas (NanoB2A) Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología (ICN2), CSIC, CIBER-BBN y BIST. Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19: clasificación, características, ventajas y limitaciones. Disponible en: <http://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/TecnicasDiagnosticoCOVID19-ICN2.pdf>. [Consultado: 16 de marzo de 2020].

factores de riesgo del paciente, y aplicarse individualizadamente al contexto particular de cada paciente.

- Se ha determinado que los biomarcadores tomados de manera conjunta dan una información interesante. No sólo sobre la etiología (causa) de la enfermedad, sino también sobre su gravedad.
- La linfopenia y el dímero D son indicadores efectivos y confiables de severidad en pacientes infectados con COVID-19. Se ha sugerido que la medición de estos indicadores debería ser incluida en el diagnóstico y guía de tratamiento de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de Financiación

Este trabajo no recibió financiación

6. Lippi G, Simundica A.M, Plebania M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Clin Chem Lab Med.* 2020;/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0285/cclm-2020-0285.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0285. [Access: 18 april de 2020].
7. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Lineamientos para el uso de pruebas en el Laboratorio de Salud Pública (LSP) En el marco de la emergencia sanitaria por (COVID-19) en Colombia. Abril 13 de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/RID/lineamientos-pruebas-lsp-covid-19.pdf>. [Consultado: 20 de abril de 2020].
8. Instituto Nacional de Salud. Instructivo para la vigilancia en salud pública intensificada de infección respiratoria aguda asociada al nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). 11 de abril de 2020. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Paginas/Inicio.aspx>. [Consultado: 20 de abril de 2020].
9. 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. *MedRxiv.* 2020:2020.03.02. Available in: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>. [Access: 18 april 2020].

10. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - The state of the art. *Emerg Microb Infect* 2020; 9 (1): 747-56.
11. Chunbao X, Lingxi J, Guo H, Hong P, Bo G, He L, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 264-7.
12. Poljak M, Korva M, Knap Gašper N, Fujs Komloš K, Sagadin M, Uršič T, et al. Clinical evaluation of the cobas SARS-CoV-2 test and a diagnostic platform switch during 48 hours in the midst of the COVID-19 pandemic. *J Clin Microbiol.* 2020 apr 10. Available in: <https://jcm.asm.org/content/jcm/early/2020/04/09/JCM.00599-20.full.pdf>. [Access: 17 april 2020].
13. Loras C, Sanz J.C. Información preliminar de las características virológicas del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. *REMASP* 2020; 4 (2): 1-10.
14. Xiao-Wei Xu, Xiao-Xin Wu, Xian-Gao Jiang, Kai-Jin Xu, Ling-Jun Ying, Chun-Lian Ma, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020; 368: m606.
15. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Lineamientos para la gestión de muestras durante la pandemia del SARS- CoV-2 (COVID-19) en Colombia. marzo 30 de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/RID/lineamiento-gestion-muestras-covid-19-t.pdf>. [Consultado: 20 de abril de 2020].
16. *World Health Organization*. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Available in: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>. [Access: 18 april 2020].
17. Hui D, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin N Am* 2019; (33): 869-89.
18. Tang Y, Persing D.H, Stratton C.W. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. *J clin microbiol* 2020 Article in Press. Available in: <https://jcm.asm.org/content/early/2020/04/03/JCM.00512-20>. [Access: 17 may 2020].
19. Corman V, Bleicker T, Brünink S, Drosten Charité C. Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. Protocol and preliminary evaluation as of Jan 17, 2020. Available in: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2. [Access: 17 september 2020].
20. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el virus COVID-19. 30 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>. [Consultado: 20 de abril de 2020].
21. *World Health Organization*. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 Scientific brief 8 April 2020. Available in: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/sb-2020-1-poc-immunodiagnosics-2020-04-08.pdf?sfvrsn=5b6820_2. [Access: 17 april 2020].
22. Trujillo H, Gutiérrez A, Rodríguez A, Mejía J, Peña A, García M, et al. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS CoV-2/COVID 19 en establecimientos de atención en salud. *Infectio* 2020; 24 (3): 1-102.
23. *World Health Organization*. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Interim guidance, 11 september 2020. Available in: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>.
24. Yunb H, Suna Z, Wua J, Tanga A, Hua M, Xiang Z, et al. Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. *Clinic Chim Ac* 2020; 507: 94-7.
25. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Mil Med Res* 2020; 7 (4): 233-6.
26. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang O, Tang Y, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5: 33.
27. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford J, et al. potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217 (6): e20200652.
28. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Clin Infect Dis* 2020; 1-24.
29. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel Coronavirus in the early stage. *MedRxiv preprint feb 12, 2020*. Available in: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1.full.pdf>. [Access: 29 april 2020].
30. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. American Society of Hematology. April 27, 2020. Available in: <https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.202006000/454646/COVID-19-and-its-implications-for-thrombosis-and>. [Access: 15 may 2020].

31. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
32. 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* 2020; 395: 1054-62.
33. Páramo J. Coagulación, Dímero D y COVID-19 [sede web]. España; Sociedad Española de trombosis y hemostasia. 2020. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es>. [Consultado: 29 de abril de 2020].
34. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17 (5): 259-60.
35. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
36. Adams DH, Hubscher SG. Systemic viral infections and collateral damage in the liver. *Am J Pathol* 2006; 168: 1057-9.
37. Han Y, Zhang H. Lactate dehydrogenase, a Risk Factor of Severe COVID-19 Patients: A Retrospective and Observational Study. *MedRxiv preprint* 27 de marzo de 2020. Available in: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20040162v1>. [Access: 29 april 2020].
38. Sharma Y. The potential use of albumin in COVID-19 patients [sede web]. London, United Kingdom; *BMJ*; 24 april 2020. Available in: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-57>. [Access: 29 april 2020].
39. 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 [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6]. *Intensive Care Med* 2020; 46 (5): 846-8.
40. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 505: 190-1.
41. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect* 2020; 50 (4): 332-4.
42. Fadoi. COVID-19: Guida clinico-pratica a cura del Gruppo Giovani [sede web]. Italy; Societa' scientifica di medicina interna; 2020. Aggiornata il 16 aprile 2020. Disponibile su: <https://www.fadoi.org/news/covid-19-guida-clinico-pratica-a-cura-del-gruppo-giovani-fadoi/>. [Consultare: 29 aprile 2020].
43. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *MedRxiv preprint* 03 april 2020.