

## Laboratorio clínico y COVID-19. Diagnóstico y biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad

*Clinical Laboratory and COVID-19. Diagnosis and biomarkers associated with disease progression*

Adriana Pedrañez<sup>1\*</sup> Jorge Robalino<sup>2</sup>

Nelson Muñoz<sup>3\*</sup> Diego Tene<sup>4</sup>

### Resumen

El mundo se encuentra en medio de una pandemia causada por la enfermedad coronavirus 2019 (COVID-19), asociada al virus SARS-CoV-2, reportado por primera vez en diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan, China. Debido a su rápida propagación, existe la necesidad de diagnósticos rápidos y precisos que permitan monitorear mejor la enfermedad. El objetivo de esta revisión fue describir y analizar los principales métodos de laboratorio empleados para el diagnóstico de la COVID-19, así como los marcadores bioquímicos asociados con la progresión de la enfermedad. Para ello, se realizó una búsqueda minuciosa en PubMed utilizando las siguientes palabras clave: (COVID-19; SARS-CoV-2; serología, PCR en tiempo real; métodos; Pruebas rápidas; biomarcadores). Esta revisión ofrece un enfoque de la enfermedad desde el punto de vista del laboratorio clínico, y aporta claridad al creciente conjunto de pruebas de diagnóstico disponibles y en desarrollo; así como la comprensión de los parámetros bioquímicos que se alteran durante la misma. La identificación de biomarcadores de laboratorio eficaces capaces de clasificar a los pacientes en función de su riesgo es imprescindible para poder garantizar un tratamiento oportuno y sirve como guía para científicos, médicos, estudiantes y el público en general.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; diagnóstico de laboratorio; serología; PCR en tiempo real.

### Abstract

The world is in the midst of a pandemic caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19), associated with the SARS-CoV-2 virus, first reported in December 2019 in Wuhan Province, China. Due to its rapid spread, there is a need for rapid and accurate diagnostics to better monitor the disease. The aim of this review is to describe and analyze the main laboratory methods used for the diagnosis of COVID-19, as well as biochemical markers associated with disease progression. For this purpose, a thorough PubMed search was performed using the following keywords: (COVID-19; SARS-CoV-2; serology, real-time PCR; methods; Rapid tests; biomarkers). This review provides a clinical laboratory approach to the disease, and brings clarity to the growing body of diagnostic tests available and under development, as well as an understanding of the biochemical parameters that are altered during the disease. The identification of effective laboratory biomarkers capable of classifying patients according to their risk is imperative in order to ensure timely treatment and serves as a guide for scientists, clinicians, students and the general public.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; laboratory diagnosis; serology; real-time PCR..

\*Dirección para correspondencia: [apedreanez@gmail.com](mailto:apedreanez@gmail.com)

Artículo recibido el 19-06-2021 Artículo aceptado el 22-08-2021 Artículo publicado el 15-05-2021

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

<sup>1</sup>Universidad del Zulia, PhD en Inmunología, Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Maracaibo, Venezuela, [apedreanez@gmail.com](mailto:apedreanez@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3937-0469>

<sup>2</sup>Instituto INGINOST, Licenciado en laboratorio Clínico e Histopatología, Bioquímico Clínico, Riobamba, Ecuador, [jrobalino170@gmail.com](mailto:jrobalino170@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-2254-2498>

<sup>3</sup>Universidad Nacional del Chimborazo, MSc Bioanálisis y Diagnóstico de Laboratorio, Facultad de Ciencias de la Salud, Riobamba, Ecuador, [nemc82@gmail.com](mailto:nemc82@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6873-0021>

<sup>4</sup>Laboratorio Clínico del Hospital General IESS, MSc Gerencia en Salud para el Desarrollo Local, Riobamba, Ecuador, [diegomauriciotene@gmail.com](mailto:diegomauriciotene@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-1588-2005>

## Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, apareció en China por primera vez en el mes de diciembre del año 2019 y luego se extendió rápidamente por todo el mundo<sup>1</sup>. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció la epidemia de COVID-19 como una amenaza para la salud pública a nivel internacional y posteriormente, el 11 de marzo de 2020, la declaró oficialmente una pandemia<sup>2</sup>.

Los síntomas clínicos de la COVID-19 se pueden manifestar después de 5 a 6 días de incubación y varían ampliamente, pudiendo ir desde un proceso asintomático hasta la aparición de una variedad de síntomas como, tos seca, dolor de garganta, pérdida del gusto y el olfato, dificultad para respirar, cansancio, mialgia, náuseas, vómitos, diarrea, hasta el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía y disfunción de múltiples órganos pudiendo conducir a la muerte con una tasa de letalidad que oscila entre 2 y 3 %<sup>3,4</sup>.

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente por contacto directo, mediante pequeñas gotas de saliva que son expulsadas del tracto respiratorio de una persona infectada al hablar, toser o estornudar. Recientemente, se ha descrito la transmisión a través de aerosoles en condiciones favorables, particularmente en entornos con mala ventilación y exposición de larga duración<sup>5</sup>.

Un número importante de los infectados tienen cargas virales detectables antes de presentar síntomas, o sin desarrollarlos nunca. El índice de transmisión de los pacientes asintomáticos depende de la prevalencia de la enfermedad en la población, la cual es difícil de evaluar sin un cribado poblacional adecuado y generalizado<sup>6,7</sup>. En relación a este punto, el análisis de la carga viral de los pacientes asintomáticos reveló que los niveles son similares al de los pacientes sintomáticos<sup>8</sup>. Estos resultados suponen un reto para el éxito del rastreo de contactos y el control de la exposición. En conjunto, los datos indican la importancia no solo del distanciamiento físico y el uso de mascarillas, sino, además, la aplicación generalizada de pruebas y el aislamiento de los casos positivos independientemente de la presencia de síntomas, con el objeto de contener y mitigar la pandemia.

Existen diferentes métodos para detectar la infección por SARS-CoV-2. En esta revisión se describen las pruebas de laboratorio más utilizadas en la actualidad para diagnosticar la COVID-19, incluyendo las pruebas moleculares y serológicas, así como sus ventajas y limitaciones. Además, se abordan los principales marcadores biológicos que permiten evaluar la progresión de la enfermedad.

## Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed, desde el brote de COVID-19 hasta el momento de escribir este artículo. Los términos utilizados de forma individual o combinada para dicha búsqueda fueron los siguientes: COVID-19, SARS-CoV-2, diagnosis, biomarkers, testing, RT-PCR, serology and antigen. Las búsquedas duplicadas se eliminaron. Se revisaron estudios observacionales, artículos de revisión y guías clínicas. Como criterio de inclusión y con el fin de evaluar la calidad de la evidencia, solo se tuvieron en cuenta los artículos originales.

## Distribución de SARS-CoV-2 en los tejidos y fluidos corporales

La carga viral del SARS-CoV-2 difiere según la muestra utilizada y el periodo de la enfermedad. En este sentido, las muestras respiratorias, sanguíneas y fecales muestran una amplia variación<sup>9</sup>. La propagación de la infección desde el tracto respiratorio hacia otros tejidos y órganos está relacionada con la expresión celular de la molécula ACE2, la cual es el receptor que utiliza el virus para invadir las células<sup>10</sup>. En este contexto, la carga viral en las muestras respiratorias es mayor durante las fases iniciales de la enfermedad, alcanzando un pico en la segunda semana, seguido de una disminución. Sin embargo, en la enfermedad grave, la carga viral en muestras respiratorias es más alta en la tercera y cuarta semanas<sup>11-13</sup>.

Es importante considerar que el diagnóstico de neumonías virales como las causadas por el SARS-CoV-2 implica recolectar la muestra correcta en el momento adecuado. Los coronavirus se han detectado tanto en muestras del tracto respiratorio superior como inferior. Esto incluye muestras de garganta, nasofaringe, esputo y líquido bronquial<sup>14</sup>.

Recientemente, se ha informado que los hisopos orofaríngeos (OF) se utilizaron con mucha más frecuencia que los hisopos nasofaríngeos (NF) en China al inicio del brote de COVID-19; sin embargo, el ARN del SARS-CoV-2 se detectó sólo en el 32 % de los hisopos OF, lo cual fue significativamente más bajo que en los hisopos de NF (63 %) <sup>15</sup>. Los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) de EE. UU, recomiendan recolectar el hisopo NF. La recolección de una muestra de OF es de una prioridad más baja y si se recolecta, debe combinarse en el mismo tubo que el hisopo NF. Además, las muestras de deben colocarse en un medio de transporte universal o viral<sup>16</sup>.

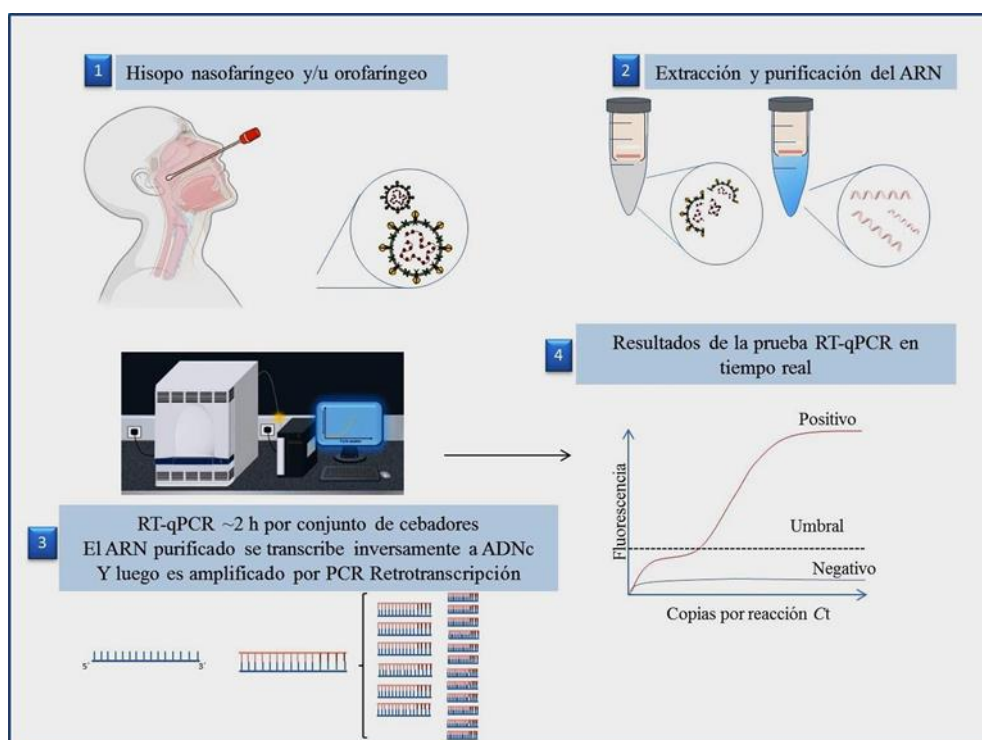
En general, se recomienda para la detección más sensible de SARS-CoV-2, la recolección y análisis de muestras de las vías respiratorias superiores e inferiores como esputo o líquido de lavado broncoalveolar (LBA)<sup>17</sup>. Sin embargo, la recolección de esputo y en particular LBA a través de la broncoscopia aumenta el riesgo de bioseguridad para los trabajadores de la salud debido a la generación de aerosoles. La broncoscopia es un procedimiento altamente técnico que requiere personal bien capacitado y es posible que no esté disponible en muchas partes del mundo<sup>17</sup>.

### **Comentario inicial sobre las pruebas diagnósticas**

El diagnóstico de laboratorio oportuno representa un punto estratégico para interrumpir la transmisión del SARS-CoV-2, ya que permite identificar a las personas infectadas para el manejo clínico apropiado en las instalaciones de aislamiento, posibilita el rastreo de contactos y aporta información epidemiológica y de vigilancia en tiempo real al público para la prevención y el control de la enfermedad<sup>18</sup>. Existen dos enfoques principales para dicho diagnóstico. En primer lugar, las pruebas de laboratorio que detectan el SARS-CoV-2 (su ARN o proteínas virales) en muestras clínicas de personas infectadas, incluidos hisopos nasofaríngeos, esputo, líquido de lavado broncoalveolar, hisopos orofaríngeos o saliva en menor grado. En segundo lugar, pruebas de laboratorio que detectan evidencia de la respuesta inmunitaria del hospedador frente al virus principalmente mediante la detección de anticuerpos IgM e IgG específicos contra el virus<sup>19</sup>.

### **Prueba de amplificación de ácido nucleico: RT-PCR**

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) es el ensayo de base molecular que se utiliza a nivel mundial para detectar el ARN del SARS-CoV-2 en muestras clínicas de pacientes que manifiestan signos y síntomas compatibles con COVID-19<sup>20</sup>. Ha sido hasta ahora la prueba más utilizada y confiable para el diagnóstico de COVID-19. Se realiza con hisopos nasofaríngeos u otras muestras del tracto respiratorio superior, incluidos hisopos de garganta o más recientemente, saliva. El material genético es extraído de las muestras y se utiliza la transcriptasa inversa para hacer una cadena complementaria de ADN (ADNc) a partir del ARN viral. Posteriormente, el ADNc se amplifica utilizando la enzima Taq ADN polimerasa. Este material amplificado luego es detectado mediante sondas fluorescentes específicas de SARS-CoV-2. El flujo de trabajo general de la prueba RT-qPCR (una variante de la técnica original, que además permite cuantificar la carga viral), se ilustra en la Figura 1.



**Figura 1.** Flujograma que resume los pasos de la técnica RT-PCR. (1) Recolección de las muestras del paciente. (2) Extracción del ARN de los fluidos que contienen células infectadas por el SARS-CoV-2 y purificación. (3) Transcripción y amplificación. (4) El material genético amplificado es detectado y cuantificado en tiempo real mediante el uso de sondas fluorogénicas.

RT-qPCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real cuantitativa.

La amplificación selectiva del ácido nucleico se logra mediante el diseño de cebadores específicos que flanquean regiones de interés que son exclusivas del genoma del SARS-CoV-2 como el marco de lectura abierta de la replicasa (ORF1a/b), espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N)<sup>20</sup>.

Es importante resaltar que los resultados de la RT-PCR utilizando cebadores dirigidos a diferentes partes del genoma viral pueden verse afectados por la variación de la secuencia del ARN viral. Además, pueden producirse resultados falsos negativos debido a la evolución viral, o a fallas en la toma de muestra. Otras limitaciones de esta prueba incluyen el almacenamiento de las muestras, la purificación de baja calidad del ácido nucleico, el costo y los tiempos de espera<sup>21</sup>.

En la actualidad, las pruebas de RT-PCR disponibles en el mercado mundial, están destinadas a detectar secuencias de genes ORF1ab, E, N o S en diversas combinaciones. Estas variaciones dependen del fabricante<sup>21</sup>. El protocolo de la prueba es complejo y costoso, siendo principalmente adecuado para laboratorios de diagnóstico grandes y centralizados. Las pruebas suelen tener una duración de 4 a 6 horas. Sin embargo, los requisitos logísticos relacionados con el envío de las muestras, implican que el tiempo de ejecución sea de 24 horas o más en algunos casos<sup>22</sup>. A pesar de estas limitaciones, la prueba RT-PCR sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico del SARS-CoV-2. Las muestras deben obtenerse utilizando un hisopo flocado, si está disponible, para mejorar la recolección y liberación del material celular. Se prefieren los hisopos con mango de aluminio o plástico. Se deben evitar aquellos que contienen materiales como alginato de calcio, algodón o madera, debido a que pueden contener sustancias que interfieren con los resultados de la prueba<sup>23</sup>.

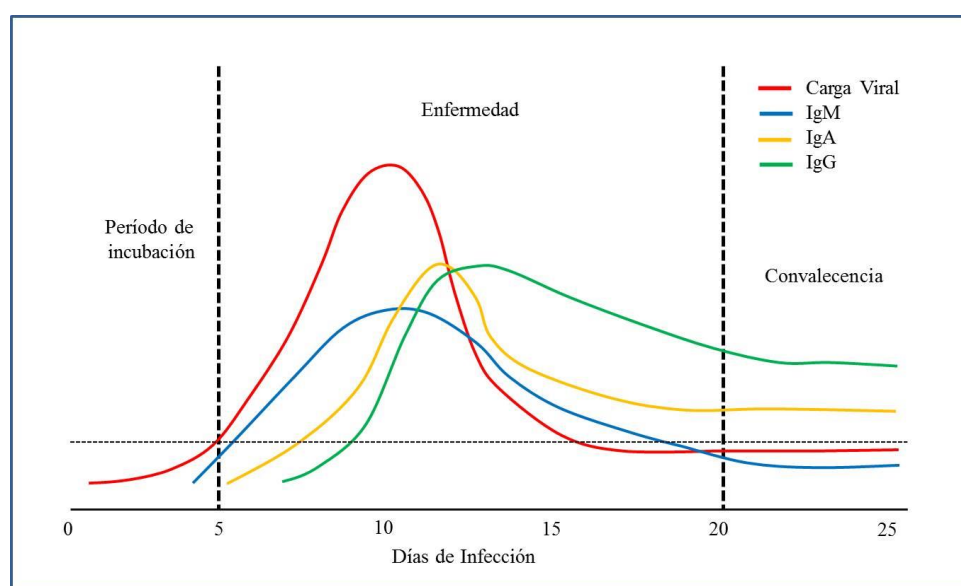
La interpretación adecuada de los resultados de las pruebas de diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y la historia epidemiológica del paciente. Por lo tanto, un resultado de laboratorio positivo significa en la mayoría de los casos que la persona examinada tiene una infección

activa por SARS-CoV-2 (incluso si no hay signos y síntomas clínicos) y por tal motivo, se considera infecciosa para los contactos humanos susceptibles<sup>24</sup>. Por el contrario, dos resultados negativos consecutivos de la prueba indican que el individuo no tiene ARN del SARS-CoV-2 detectable en el momento del muestreo y no se considera infectado o infeccioso<sup>25</sup>. Sin embargo, es importante aclarar que los resultados de la prueba RT-PCR deben analizarse con cautela y evaluarse conjuntamente con la evolución clínica del paciente, dado que la presencia de material genético en las secreciones del tracto respiratorio no necesariamente tiene relación directa con la viabilidad o infectividad del virus, ya que se pueden detectar partículas virales inactivas o muertas<sup>26,27</sup>.

## Detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2

El conocimiento de la dinámica de la respuesta inmunitaria frente al virus es esencial para formular pruebas de diagnóstico y estrategias de tratamiento. Los estudios en pacientes con COVID-19 sugieren que la seroconversión, es decir, cuando la concentración de anticuerpos específicos se hace detectable en la sangre, tiene lugar días después de que la carga viral haya alcanzado un incremento importante<sup>28</sup>. Por lo tanto, las pruebas serológicas serían menos efectivas en las primeras etapas de la COVID-19. Esto ha sido confirmado por algunos estudios que informaron sobre la seroconversión de IgM e IgG en el 50 % de los pacientes una semana después del inicio de los síntomas<sup>29</sup>. Se ha descrito que el tiempo medio para la detección de IgM e IgG en pacientes con COVID-19 es entre 7 y 14 días, respectivamente<sup>30</sup>. Otros estudios también revelaron que los niveles de estas inmunoglobulinas eran significativamente más altos en los casos graves de COVID-19 que en los pacientes con enfermedad leve o moderada<sup>31</sup>, lo cual sugiere que las pruebas serológicas requieren una alta sensibilidad para detectar niveles más bajos de anticuerpos en los casos leves.

Los estudios sobre la persistencia de anticuerpos en sangre han revelado que se pueden detectar niveles altos de IgG durante al menos 49 días después del inicio de los síntomas; mientras que, los niveles de IgM disminuyen rápidamente el día 35 después de la infección<sup>32</sup>. En la Figura 2, se ilustran las líneas de tiempo y los niveles máximos de la carga viral en relación con los anticuerpos IgM, IgG e IgA en sangre. Una mejor comprensión de la cinética del tiempo de respuesta de los anticuerpos en COVID-19 es crucial para la correcta aplicación de las pruebas serológicas.

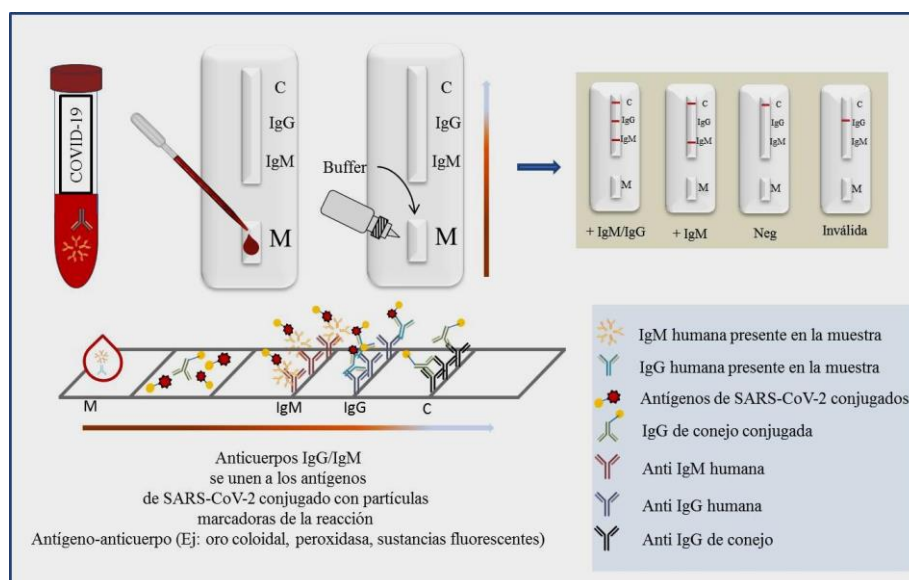


**Figura 2.** Respuestas de anticuerpos y carga viral a lo largo del tiempo después de la infección por SARS-CoV-2. La figura es una representación simplificada para aumentar la comprensión general, pero puede variar en diferentes individuos.



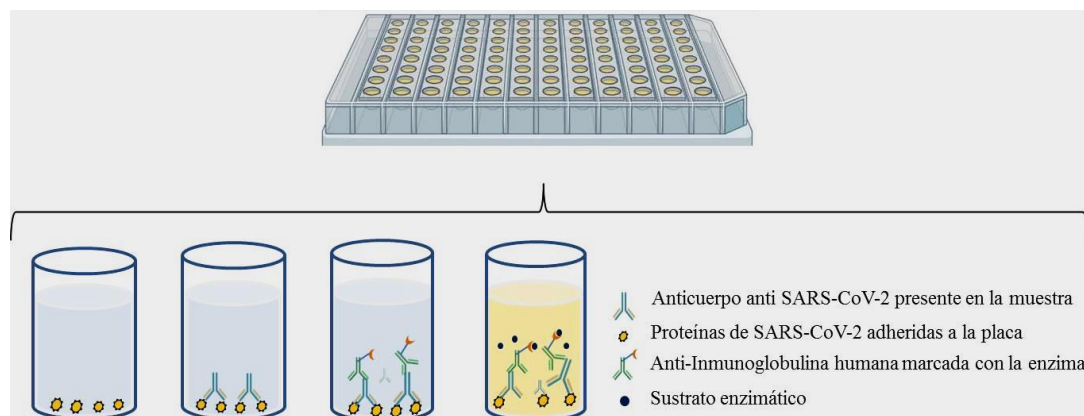
Existen cuatro tipos principales de pruebas de diagnóstico serológico: la prueba de diagnóstico rápido (RDT: rapid diagnostic test), el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), el inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) y el ensayo de neutralización<sup>33</sup>. El ensayo de neutralización es una prueba que utiliza virus vivos y métodos de cultivo celular para determinar si los anticuerpos del paciente pueden prevenir la infección viral *in vitro*. Esta prueba debe realizarse en laboratorios con certificados de bioseguridad necesarios para cultivar células infectadas con SARS-CoV-2 y tiene un tiempo de obtención de resultados de 3 a 5 días<sup>33</sup>.

Por otra parte, la RDT es una prueba simple y rápida basada en la tecnología de inmunoensayo de flujo lateral (LFIA). En muchas enfermedades infecciosas, las pruebas inmunocromatográficas basadas en LFIA (Figura 3) son muy populares para el diagnóstico rápido y fáciles de usar. Se fundamentan en la migración de la muestra por medio de un flujo lateral a través de una membrana porosa sobre una almohadilla absorbente. Los analitos son capturados por bio-reconocimiento específico de los reactivos que se encuentran inmovilizados sobre la superficie de la membrana. Esta tecnología permite la detección de varios analitos simultáneamente (multiplex). La RDT se puede realizar como una autoprueba o como una prueba en el “punto de atención” (sistema POC: point-of-care). Normalmente, las tiras reactivas RDT utilizan una gota de sangre, plasma o suero para detectar la presencia de anticuerpos del paciente (IgG/IgM). El tiempo para obtener resultados es entre 10 y 20 minutos. Por lo tanto, tiene el potencial de utilizarse en encuestas serológicas a gran escala<sup>34</sup>.



**Figura 3.** Visión general de la prueba serológica de diagnóstico rápido basada en la tecnología de inmunoensayo de flujo lateral (LFIA).

El ensayo ELISA es una prueba de laboratorio con un tiempo medio de obtención de resultados de 2 a 5 horas. El ELISA normalmente utiliza una superficie recubierta con antígenos virales específicos para unirse y detectar los correspondientes anticuerpos presentes en la muestra del paciente (plasma o suero)<sup>35</sup>. Después de agregar la muestra, los anticuerpos específicos se unirán a estos antígenos adheridos a la placa, después de lavados, el complejo antígeno-anticuerpo unido se detecta mediante el uso de un segundo anticuerpo conjugado con una enzima que se une al complejo antígeno-anticuerpo. Posteriormente, se agrega un sustrato, que reaccionará con el conjugado dando como resultado un cambio de color. La intensidad del color es una medida cuantitativa del número de anticuerpos presentes en la muestra. Los ensayos ELISA se pueden encontrar en diferentes formatos, incluido el ensayo directo, indirecto, competitivo y el más comúnmente utilizado, el ensayo sándwich (Figura 4)<sup>36</sup>.



**Figura 4.** Visión general de la prueba de diagnóstico basada en el ensayo inmunoenzimático (ELISA). Esta prueba puede presentarse en diferentes formatos basados en las diferencias en la inmovilización del antígeno y el etiquetado del anticuerpo.

La tecnología CLIA utiliza quimioluminiscencia para cuantificar el nivel de anticuerpos presentes en la muestra<sup>37</sup>, sigue un concepto similar al ELISA al aprovechar la alta afinidad de unión entre los antígenos virales y los anticuerpos del huésped; sin embargo utiliza sondas químicas que producen emisión de luz a través de una reacción química para generar una señal positiva y tiene un tiempo medio de obtención de resultados de 1 a 2 horas<sup>38,39</sup>. En este contexto, los antígenos del SARS-CoV-2 se conjugan con isotiocianato de fluoresceína y se unen a partículas magnéticas. Los anticuerpos de la muestra se unen a los antígenos y luego se visualizan mediante quimioluminiscencia utilizando un anticuerpo de detección. Las ventajas de CLIA incluyen la alta intensidad de la señal, la ausencia de emisiones interferentes y la alta estabilidad de los reactivos<sup>39</sup>.

A diferencia de LFIA, que genera solo resultados cualitativos, ELISA y CLIA arrojan resultados cuantitativos. Para cualquier método serológico, los resultados falsos positivos debidos a la reactividad cruzada son poco frecuentes, con una especificidad informada que oscila entre el 96 y 100 %<sup>40</sup>. En un metanálisis reciente, la sensibilidad combinada de LFIA fue 78 % (intervalo de confianza (IC) del 95 %, 71-83 %), del ELISA 86 % (IC 95%, 82-89 %) y de CLIA 92 % (IC 95 %, 86-95 %)<sup>40</sup>.

## Test rápidos para la determinación de antígenos de SARS-CoV-2

Además de la detección de anticuerpos, un número creciente de estudios se centra en la detección de antígenos. Los kits de detección de antígenos del SARS-CoV-2 informados hasta el momento detectan principalmente la proteína N. Hasta la fecha, solo se ha desarrollado un pequeño número de ensayos de flujo lateral (LFIA) de detección de antígenos. Estos ensayos utilizan un principio de flujo lateral como se describió previamente, la diferencia es que la muestra contiene el antígeno a investigar. Dicha muestra, a veces asistida por un buffer de funcionamiento, viaja a través de la almohadilla de conjugado y se une con el anticuerpo de detección de SARS-CoV-2 marcado, fluyendo a través de una membrana analítica rayada con un anticuerpo de captura<sup>41</sup>.

Es importante acotar que el antígeno o los antígenos detectados sólo se expresan si el virus se está replicando activamente. Por lo tanto, estas pruebas pueden utilizarse para identificar una infección aguda o temprana. A diferencia de las muestras de suero, plasma y sangre utilizadas para la detección serológica, las muestras utilizadas para la detección de antígenos son hisopos faríngeos y nasofaríngeos, los cuales deben tratarse con el buffer de extracción de proteínas que se proporciona en los kits antes de la detección<sup>41</sup>.

En conjunto, la sensibilidad de la detección de antígenos mediante este método es relativamente baja y, con frecuencia, la poca prevalencia de muestras de alta carga viral limita aún más el uso de la detección rápida de antígenos en entornos clínicos<sup>42,43</sup>.

## Biomarcadores útiles para evaluar la progresión de COVID-19

Las principales pruebas de laboratorio solicitadas rutinariamente para los pacientes con COVID-19 incluyen hemograma completo, ensayos que investigan las cascadas de la coagulación y fibrinólisis como el tiempo de trombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y dímeros-D. Además, parámetros relacionados con la inflamación tales como la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), ferritina y procalcitonina, debido a la capacidad potencial del virus para dañar gravemente varios órganos vitales como el corazón, el hígado y los riñones<sup>44</sup>. El análisis de ciertos factores bioquímicos como las enzimas hepáticas, creatinina, lactato deshidrogenasa, troponina cardíaca, entre otros, son una forma apropiada para que los médicos evalúen las actividades funcionales de estos órganos<sup>44</sup>.

## Marcadores hematológicos

Los biomarcadores hematológicos que se utilizan para estratificar a los pacientes con COVID-19 incluyen el recuento de leucocitos, recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, cálculo del índice de neutrófilos-linfocitos (INL) y recuento de plaquetas. Se ha reportado que el valor del recuento de células sanguíneas y los porcentajes diferenciales de linfocitos y neutrófilos de pacientes con COVID-19 severo versus moderado y leve indican que la linfopenia es un hallazgo destacado en la mayoría de los pacientes con COVID-19 severo. Adicionalmente, algunos estudios han informado un mayor número de neutrófilos. En particular, el recuento total de leucocitos varía significativamente de acuerdo a la severidad de la enfermedad, lo que puede reflejar el predominio de linfopenia o neutrofilia. En conjunto, la disminución de los linfocitos acompañada de trombocitopenia leve se encuentra entre las alteraciones hematológicas más comunes de los pacientes con COVID-19<sup>45</sup>.

En este contexto Yang et al<sup>46</sup>, informaron linfopenia en el 80 % de los pacientes adultos con COVID-19 en estado crítico, mientras que Chen et al<sup>47</sup> reportaron esta condición solo en el 25 % de los pacientes con infección leve. Estas observaciones sugieren que la linfopenia se asocia con la gravedad de la infección. Adicionalmente, el índice neutrófilo-linfocito (INL), un parámetro que se calcula simplemente por la relación entre el recuento de neutrófilos dividido entre el recuento de linfocitos, se ha descrito como un factor de riesgo de enfermedad grave<sup>48,49</sup>. Al respecto, estudios previos han indicado que un valor de INL por debajo de 3 está asociado con una mejoría clínica mientras que, un valor por encima de 4 se asocia con una alta probabilidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>50</sup>. La elevación del INL puede deberse al incremento de citocinas proinflamatorias, el aumento de neutrófilos y la regulación al alza de genes implicados en la vía de muerte celular de linfocitos, causada por el mecanismo de infección por SARS-CoV-2<sup>51</sup>.

Por otra parte, el recuento de plaquetas, un biomarcador simple, económico y de fácil acceso también se ha asociado con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad<sup>52</sup>, es por ello que se ha adoptado rápidamente como un biomarcador potencial para COVID-19. Se ha informado que el número de plaquetas se redujo significativamente en los pacientes con COVID-19 y fue menor en los pacientes que no sobrevivieron en comparación con los sobrevivientes<sup>53</sup>.

Un trabajo de investigación en el que participaron 1 099 pacientes de 31 provincias en China informó que el 82,1 % de los pacientes tuvo linfopenia, el 36,2 % trombocitopenia y el 33,7 % leucopenia. Estas alteraciones hematológicas fueron más significativas en los casos graves<sup>54</sup>. Otro estudio realizado en Beijing, reportó que el 72,5 % de los pacientes desarrolló trombocitopenia<sup>55</sup>. Asimismo, de acuerdo a los datos reportados de 41 pacientes en un hospital en Wuhan, el 5 % de ellos tuvo trombocitopenia al ingreso<sup>9</sup>. Los mecanismos por medio de los cuales el SARS-CoV-2 interfiere con el sistema hematopoyético no están claros. Se han hipotetizado tres mecanismos que podrían estar implicados en este fenómeno: infección directa de las células de la médula ósea por el virus e inhibición de la síntesis de plaquetas, destrucción de plaquetas por parte del sistema



inmunológico y agregación plaquetaria en los pulmones, lo que resulta en la formación de microtrombos y consumo de plaquetas<sup>56</sup>.

### Marcadores bioquímicos e inflamatorios

Desde el punto de vista de los marcadores bioquímicos, se ha descrito un incremento significativo en las concentraciones de bilirrubina total y creatinina, junto con la ferritina sérica en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes<sup>46</sup>. Además, dada la fuerte asociación entre los cuadros de tromboembolismo y COVID 19 y, en menor medida, la lesión miocárdica; el dímero-D y los marcadores cardíacos son cruciales en la monitorización del paciente con COVID-19<sup>57</sup>. En este sentido, se ha indicado que los marcadores de lesión muscular y, en particular, cardíaca se elevan en pacientes con COVID-19 grave y mortal. Al respecto, estudios previos han indicado, que los no sobrevivientes tenían niveles de troponina cardíaca significativamente más altos en comparación con los sobrevivientes, lo que probablemente se deba tanto a la miocarditis viral como a la lesión cardíaca por progresión de la enfermedad hacia la insuficiencia orgánica múltiple (IOM). En esta última, la elevación significativa de otros parámetros bioquímicos como las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) se asocian con cambios críticos en los parámetros de la función hepática y renal<sup>58</sup>.

Otro parámetro sensible de la respuesta inflamatoria es la PCR, la cual se encuentra significativamente elevada en las fases iniciales de la infección por SARS-CoV-2 y es considerada un predictor temprano de COVID-19 grave<sup>59</sup>. Junto con la PCR, otros biomarcadores inmunológicos como la interleucina 6 (IL-6) y la ferritina sérica aumentan significativamente en los cuadros de COVID-19 severo<sup>60</sup>. Estos parámetros no solo parecen estar relacionados con la gravedad de la enfermedad sino también con la mortalidad. En un estudio retrospectivo, los no sobrevivientes tenían concentraciones más altas de IL-6, ferritina y PCR en comparación con los pacientes que sobrevivieron a la infección por SARS-CoV-2<sup>57</sup>. Por otra parte, se ha reportado que la PCR aumenta significativamente en las fases iniciales de la infección en pacientes con COVID-19 grave. También antes de que aparezcan indicaciones de hallazgos críticos en las imágenes de las tomografías computarizadas (TC). Los autores también informaron mediante análisis de correlación que la PCR ( $R=0,62$ ;  $p<0,01$ ), la VSG ( $R=0,55$ ;  $p<0,01$ ) y el INL ( $R=0,49$ ;  $p<0,01$ ) se correlacionaron positivamente con las puntuaciones de gravedad en las TC<sup>59</sup>.

La enzima lactato deshidrogenasa (LDH), también es considerada un marcador predictivo muy importante en la infección por SARS-CoV-2. Al respecto, los pacientes que desarrollan un cuadro severo de COVID-19, poseen altos niveles de esta enzima en su sangre. La LDH está ubicada en el citoplasma celular y se libera al exterior al romperse la membrana plasmática. Por lo tanto, es un parámetro indicativo de daño tisular<sup>61</sup>.

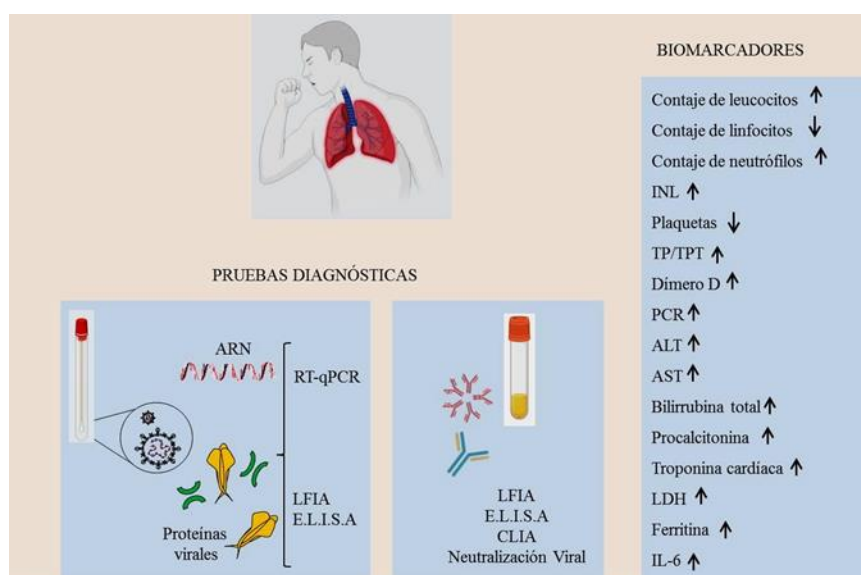
Adicionalmente, la procalcitonina (PCT) es otro parámetro de gran interés. Es una glicoproteína desprovista de actividad hormonal que en circunstancias normales se produce en las células C de la glándula tiroides. En los seres humanos sanos, los niveles de PCT son indetectables ( $<0,1$  ng/mL). Sin embargo, durante una infección grave con manifestaciones sistémicas, la concentración de PCT puede superar los 100 ng/mL, producidos principalmente por tejido extratiroideo<sup>62</sup>. Aunque su acción biológica se desconoce en gran medida, las homologías de secuencia entre la PCT y otras citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6, entre otras, apoyan la hipótesis de que la PCT es un mediador de la inflamación<sup>63</sup>.

En cuanto a los pacientes con COVID-19. Estudios indican que los casos graves experimentan un incremento de PCT en comparación con los casos leves o moderados<sup>64</sup>. El aumento de los valores de PCT se ha asociado con un riesgo casi cinco veces mayor de infección grave por SARS-CoV-2 (odds ratio (OR): 4,76; IC del 95%: 2,74–8,29)<sup>65</sup>.

Un estudio retrospectivo que evaluó una corte de 799 pacientes (113 de los cuales fallecieron) con COVID-19 reveló que los no sobrevivientes tenían concentraciones de PCR, LDH, dímero-D, PCT y

ferritina mucho mayores en sangre en comparación con los pacientes recuperados: Media [Rango inter cuartil (IQR)]; PCR: 113,0 mg/L (69,1-168,4) vs. 26,2 mg/L (8,7-55,8); LDH: 564,5 U/L (431,0-715,8) vs. 268,0 U/L (214,3-316,5); dímero-D: 4,6 ug/mL (1,3-21) vs. 0,6 ug/mL (0,3-1,3); PCT: 0,33 ng/mL (0,14-0,65) vs. 0,05 ng/mL (0,03-0,08); Ferritina: 1418,3 ug/L (915,4-2236,2) vs. 481,2 ug/L (265,1-871,5). También las concentraciones de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina total, fosfatasa alcalina y  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa fueron marcadamente más altas en pacientes fallecidos cuando se compararon con los pacientes recuperados<sup>66</sup>.

En la Figura 5 se ilustra un resumen de los métodos de laboratorio más utilizados para el diagnóstico, así como, los principales biomarcadores empleados para evaluar la progresión de la COVID-19.



**Figura 5.** Representación esquemática de los métodos analíticos más utilizados para la detección del SARS-CoV-2 y de los principales biomarcadores que se alteran durante el desarrollo de la enfermedad y permiten monitorear su evolución hacia un cuadro severo.

## Conclusiones

El papel del laboratorio clínico es determinante en el manejo de esta pandemia. Actualmente, existe una variedad de pruebas basadas en ácidos nucleicos, antígenos y anticuerpos disponibles para la detección de la infección por SARS-CoV-2. Si bien las pruebas basadas en ácidos nucleicos o las pruebas de detección de antígenos se utilizan con fines diagnósticos, las pruebas de detección de anticuerpos pueden utilizarse para evaluar la exposición al virus o para la serovigilancia poblacional. Estas pruebas varían ampliamente en cuanto a sensibilidad, y es clave comprender la evolución de la enfermedad y la distribución del virus en los diferentes tejidos. Actualmente, RT-PCR sigue siendo la técnica de primera línea y el método de referencia para la detección de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, debido a la capacidad limitada de los laboratorios para la realización de pruebas moleculares, aunado al elevado tiempo de respuesta, otras pruebas pueden servir como una modalidad de detección alternativa para el cribado de la infección por SARS-CoV-2.

Por otra parte, la identificación y cuantificación de biomarcadores que permitan predecir rápidamente la progresión de la enfermedad es de especial importancia, pues mejoraría el manejo clínico y la prevención de complicaciones graves. En este sentido, la alteración de los parámetros hematológicos (recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, recuento de plaquetas e INL) y la elevación de marcadores proinflamatorios y bioquímicos (PCR, IL-6, PCT, dímero-D, enzimas hepáticas, ferritina, LDH) se correlacionan con un mal pronóstico en pacientes con COVID-19 y, por lo tanto, pueden usarse como parámetros útiles para evaluar el curso de la enfermedad.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

1. Hosseini ES, Kashani NR, Nikzad H, Azadbakht J, Bafrani HH, Kashani HH. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* [Internet]. 2020;551:1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>
2. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect* [Internet]. 2020;81(1):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011>
4. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020;10(2):102-108. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
5. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int* [Internet]. 2020;144:106039. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106039>
6. Lee S, Meyler P, Mozel M, Tauh T, Merchant R. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can J Anaesth* [Internet]. 2020;67(10):1424-1430. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01729-x>
7. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):410-411. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30114-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30114-6)
8. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(12):1177-1179. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):497-506. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
10. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2020;15(3):359-386. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
11. Liu R, Yi S, Zhang J, Lv Z, Zhu C, Zhang Y. Viral Load Dynamics in Sputum and Nasopharyngeal Swab in Patients with COVID-19. *J Dent Res* [Internet]. 2020;99(11):1239-1244. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0022034520946251>
12. Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020;9(1):833-836. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1756699>
13. He Y, Luo J, Yang J, Song J, Wei L, Ma W. Value of Viral Nucleic Acid in Sputum and Feces and Specific IgM/IgG in Serum for the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10:445. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00445>
14. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, Li Y, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018;32(1):e00042-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-18>
15. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020;323(18):1843-1844. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
16. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing. Centros

- para el control y la prevención de enfermedades (CDC). Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>. [consultado 2021.03.16]
17. Erensoy S. COVID-19 Pandemisinde SARS-CoV-2 ve Mikrobiyolojik Tanı Dinamikleri [SARS-CoV-2 and Microbiological Diagnostic Dynamics in COVID-19 Pandemic]. Mikrobiyol Bul [Internet]. 2020;54(3):497-509. Disponible en: <https://doi.org/10.5578/mb.69839>
  18. Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. JAMA [Internet]. 2020;323(15):1437-1438. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3864>
  19. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA [Internet]. 2020;323(22):2249-2251. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
  20. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill [Internet]. 2020;25(3):2000045. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
  21. Smyrliaki I, Ekman M, Lentini A, Rufino de Sousa N, Papanicolaou N, Vondracek M, et al. Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR. Nat Commun [Internet]. 2020;11(1):4812. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18611-5>
  22. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res [Internet]. 2020;24:91-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
  23. Zapor M. Persistent Detection and Infectious Potential of SARS-CoV-2 Virus in Clinical Specimens from COVID-19 Patients. Viruses [Internet]. 2020;12(12):1384. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v12121384>
  24. Nguyen NNT, McCarthy C, Lantigua D, Camci-Unal G. Development of Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2020;10(11):905. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110905>
  25. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA [Internet]. 2020;323(15):1502-1503. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
  26. Oliveira BA, Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. Rev Inst Med Trop Sao Paulo [Internet]. 2020;62:e44. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S1678-99462020062044>
  27. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med [Internet]. 2020;173(4):262-267. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M20-1495>
  28. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;20:565-574. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
  29. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature [Internet]. 2020;581:465-469. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
  30. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, De la Cruz ChS, Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang QW, Xu SY, Zhu HD, Xu YC, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect [Internet]. 2020;71(15):778-785. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
  31. Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, Zhao JC, Liu XY, Li YM, Sun XZ, Liang HF, Zhong B, Huang ZF, Zheng PY, Tian LF, Qu HQ, Liu DC, Wang EY, Xiao XJ, Li SY, Ye F, Guan L, Hu DS, Hakonarson H, Liu ZG, Zhong NS. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. Eur Respir J [Internet]. 2020;56:2001526. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2020>
  32. Chvatal-Medina M, Mendez-Cortina Y, Patiño PJ, Velilla PA, Rugeles MT. Antibody Responses in COVID-19: A Review. Front Immunol [Internet]. 2021;12:633184. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.633184>
  33. Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, Chemaly RF, Moschopoulos CD, Skevaki C; European



- Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for Respiratory Viruses (ESGREV). How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2021;27(7):981-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.001>
34. Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. Immunol Cell Biol [Internet]. 2021;99(1):21-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imcb.12397>
  35. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. ACS Cent Sci [Internet]. 2020;6:591-605. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00501>
  36. O Murchu E, Byrne P, Walsh KA, Carty PG, Connolly M, De Gascun C, et al. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A rapid review. Rev Med Virol [Internet]. 2021;31(2):e2162. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2162>
  37. Cinquanta L., Fontana D.E., Bizzaro N. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? Auto Immun Highlights [Internet]. 2017;8(1):9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13317-017-0097-2>
  38. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. BMJ Evid Based Med [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111511>
  39. Mekonnen D, Mengist HM, Derby A, Nibret E, Munshea A, He H, et al. Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol [Internet]. 2021;31(3):e2181. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2181>
  40. Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong SJ, Kadkhoda K. The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One? J Clin Microbiol [Internet]. 2020;58(8):e00797-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.00797-20>
  41. Asesoramiento sobre el uso de pruebas de inmunodiagnóstico en el punto de atención para COVID-19 (Organización Mundial de la Salud, 2020. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-14---covid-19---tests?gclid=Cj0KCQjwwLKFBhDPArisAPzPi-K4S3WUAEZ\\_G\\_6Mdg7Nbeaaw3m4QRprvsvyO60J5IKSbE1yhFdXwaAldxEALw\\_wcB](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-14---covid-19---tests?gclid=Cj0KCQjwwLKFBhDPArisAPzPi-K4S3WUAEZ_G_6Mdg7Nbeaaw3m4QRprvsvyO60J5IKSbE1yhFdXwaAldxEALw_wcB) [consultado 2021.03.16]
  42. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. J Clin Virol [Internet]. 2020;129:104500. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500>
  43. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, et al. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. Int J Infect Dis [Internet]. 2020;99:328-333. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.098>
  44. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. Lancet [Internet]. 2020;395(10228):e52. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
  45. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. Clin Chim Acta [Internet]. 2020;510:475-482. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.019>
  46. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 2020;8(5):475-481. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
  47. 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 [Internet]. 2020;395(10223):507-513. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
  48. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect [Internet]. 2020;81(1):e6-e12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
  49. Zahorec R, Hulin I, Zahorec P. Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis

- and stratification of COVID-19. Bratisl Lek Listy [Internet]. 2020;121(7):466-470. Disponible en: [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2020\\_077](https://doi.org/10.4149/BLL_2020_077)
50. Ciccullo A, Borghetti A, Zileri Dal Verme L, Tosoni A, Lombardi F, Garcovich M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 Aug;56(2):106017. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106017>
  51. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2015;105(6):606-13. Disponible en: <https://doi.org/10.5935/abc.20150126>
  52. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in Critically Ill Patients: Clinical and Laboratorial Behavior and Its Correlation with Short-term Outcome during Hospitalization. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2017;21(12):861-864. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_279\\_17](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_279_17)
  53. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost [Internet]. 2020;18(5):1094-1099. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
  54. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Gen Intern Med [Internet]. 2020;35(5):1545-1549. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>
  55. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, Sharma L. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020;323(11):1092-1093. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1623>
  56. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol [Internet]. 2020;99(6):1205-1208. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
  57. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med [Internet]. 2020;46(5):846-848. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
  58. 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 [Internet]. 2020;58(7):1021-1028. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
  59. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol [Internet]. 2020;92(7):856-862. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
  60. Khodeir MM, Shabana HA, Alkhamiss AS, Rasheed Z, Alsoghair M, Alsagaby SA, et al. Early prediction keys for COVID-19 cases progression: A meta-analysis. J Infect Public Health [Internet]. 2021;14(5):561-569. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.03.001>
  61. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2020;71(16):2199-2206. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa576>
  62. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. Infection [Internet]. 1997;25(6):329-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF01740811>
  63. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. Clin Chem Lab Med [Internet]. 1999;37(8):789-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/CCLM.1999.119>
  64. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. J Clin Virol [Internet]. 2020;127:104364. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>
  65. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clin Chim Acta [Internet]. 2020;505:190-191. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>
  66. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ [Internet]. 2020;368:m1091. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>