Pruebas de Laboratorio Clínico en infección SARS-CoV-2

¿Cuáles son las alteraciones analíticas más frecuentes en pacientes infectados por SARS-CoV-2?

Las pruebas diagnósticas para COVID-19 se basan actualmente en la detección de ARN viral mediante amplificación por RT-PCR o en la detección de antígeno viral, siendo útil para determinar el estado inmunológico del paciente la realización de serología frente a inmunoglobulinas totales, IgG, IgM o IgA. Sin embargo, la determinación de determinados biomarcadores hematológicos, hemostásicos, bioquímicos e inflamatorios juegan un papel esencial en la orientación diagnóstica, establecimiento de la gravedad de la infección, selección de opciones terapéuticas y monitorización de tratamientos. Las principales alteraciones que han sido descritas en pacientes infectados por SARS-CoV-2, así como su significado clínico, se resumen a continuación:

Principales alteraciones del hemograma			
Alteración	Biomarcador	Significado clínico	
	Leucocitos	Respuesta inflamatoria. Posible infección bacteriana concomitante.	
	Neutrófilos	Respuesta inflamatoria. Posible infección bacteriana concomitante.	Una elevada ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) se asocia con peor pronóstico.
	Linfocitos	Disminución de respuesta inmunológica. Se asocia con progresión desfavorable de la enfermedad. Considerado predictor de mortalidad.	
	Eosinófilos	Sugestiva de infección por SARS-CoV-2. Su asociación con linfopenia constituye un importante marcador de infección. Su persistencia es indicador de gravedad.	
	Plaquetas	Consumo, daño pulmonar, inducido por drogas, inmune, reducción de síntesis en médula ósea La trombocitopenia se asocia con progresión desfavorable de la enfermedad.	
	Hemoglobina	Anemia. Inducida por alteración de respuesta inflamatoria y respuesta inmune. La activación de la hepcidina y secuestro de hierro dentro de las células conducen al aumento de los niveles de ferritina y disminución de la hemoglobina (anemia), culminando en hipoxia.	

Principales alteraciones de la coagulación		
Alteración	Biomarcador	Significado clínico
	Tiempo de protrombina	Coagulopatía.
	Tiempo de tromboplastina parcial activada	
	Dímero D	Generación de trombina y fibrinolisis. Coagulación intravascular diseminada. Su elevación se asocia con progresión desfavorable de la enfermedad. Considerado predictor de mortalidad.
	Fibrinógeno	Su elevación se asocia a coagulopatías derivadas de la COVID-19, aunque se observan disminuciones en sus niveles en presencia de coagulación intravascular diseminada.

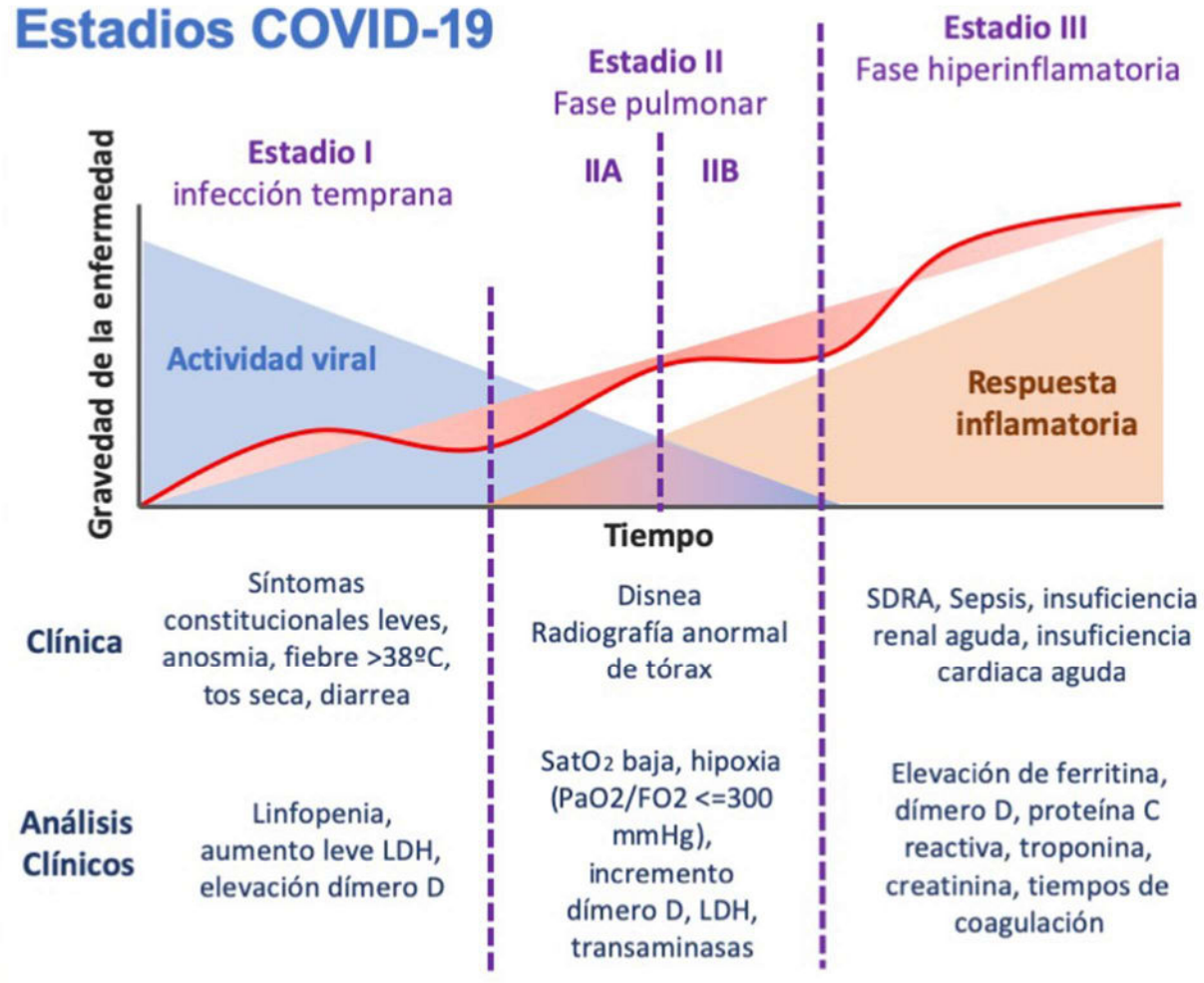
Principales alteraciones bioquímicas		
Alteración	Biomarcador	Significado clínico
	Alanina aminotransferasa (ALT/GPT)	Indicadores de daño hepático por la propia infección. Útil en la monitorización de pacientes tratados con fármacos que afectan a la función hepática (ej. Lopinavir, tocilizumab). Asociados a peor pronóstico.
	Aspartato aminotransferasa (AST/GOT)	
	Bilirrubina total	
	Albúmina / prealbúmina	
	Creatinina	El daño renal constituye una complicación frecuente en pacientes COVID-19. Asociado a curso clínico desfavorable.
	Urea	
	Lactato deshidrogenasa (LDH)	Marcador de daño multiorgánico. Asociado a elevado riesgo de mal pronóstico. Considerado predictor de mortalidad.
	Mioglobina	Marcador de daño muscular.
	Creatinkinasa (CK)/CK-MB	Marcador de daño muscular. No indica necesariamente síndrome coronario agudo o fallo cardiaco.
	NT-proBNP/BNP	
	Troponina (T/I), medida preferentemente mediante ensayos de alta sensibilidad	El daño miocárdico, caracterizado por el incremento de la concentración de troponina cardiaca, es un factor asociado a mal pronóstico. Concentraciones elevadas de troponina en pacientes COVID-19 pueden asociarse a daño miocárdico crónico, agudo (incluyendo IAM tipo 1 y tipo 2 asociado a hipotensión, taquiarritmia y fallo respiratorio con hipoxemia) o a daño miocárdico agudo no isquémico, por enfermedad cardiaca primaria (miocarditis o daño por acción directa del virus) o por enfermedad no cardiaca, como la sepsis y el tromboembolismo pulmonar.
	Gasometría	El empeoramiento de la infección SARS-CoV-2 se asocia con hipoxemia y acidosis metabólica, con progresión a síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA). Útil en la evaluación de neumonía y en manejo de pacientes críticos.

Principales alteraciones Inflamatorias		
Alteración	Biomarcador	Significado clínico
	Proteína C Reactiva (PCR)	Marcador no específico de inflamación. Su elevación se asocia a desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y, por ende, a formas más severas de la enfermedad.
	Velocidad de sedimentación globular	Marcador inflamatorio empleado como alternativa a PCR en situaciones de recursos limitados.
	Ferritina	Actúa como proteína reactante en fase aguda positiva, elevándose en procesos inflamatorios. Se asocia con progresión desfavorable de la enfermedad. Considerado predictor de mortalidad.
	Procalcitonina	Al ingreso, su medida es útil como predictor precoz de severidad y para la detección de coinfección bacteriana. Su determinación seriada es útil para la detección de infecciones secundarias y monitorización de la terapia antibiótica, así como para valorar la progresión a formas más severas de la enfermedad.
	IL-6	La elevación exagerada de citocinas inflamatorias, tales como la interleuquina-6, asociada a la llamada "tormenta de citoquinas", puede dar lugar a daño pulmonar, síndrome de distress respiratorio agudo y fallo multiorgánico. Se emplea para identificación precoz de respuesta inflamatoria grave, evaluada de forma conjunta con datos clínicos, y predecir el riesgo de ventilación mecánica invasiva.

		Pese a no existir un elevado nivel de evidencia, ha sido empleada como criterio para el inicio de tratamiento con tocilizumab si valores superiores a 40 pg/mL. No debe medirse su concentración tras inicio del tratamiento. Se asocia con progresión desfavorable de la enfermedad. Considerado predictor de mortalidad.
↑	IL-2R, IL-8, IL-10, proteína inducida por interferón gamma, proteína quimiotáctica de monocitos, prepepsina	Biomarcadores de inflamación adicionales han sido asociados con mal pronóstico para COVID-19. Sin embargo, dado que la evidencia de su utilidad aún no está claramente definida, se desaconseja su empleo rutinario.

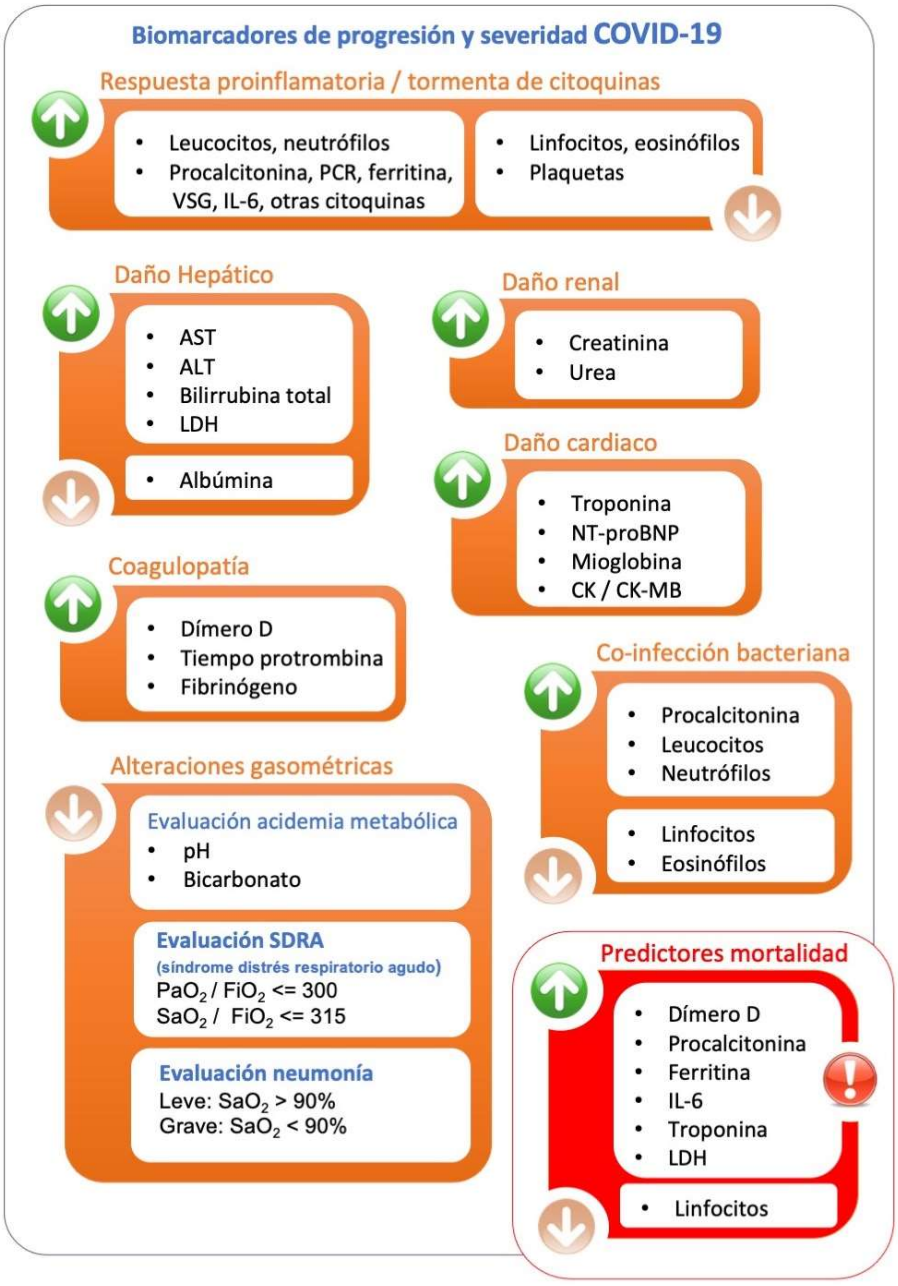
¿Cómo puedo interpretar de forma conjunta las alteraciones descritas?

Si bien el desarrollo de la COVID-19 es muy variable, se postula que existen dos subconjuntos patológicos diferentes pero superpuestos. El primero de ellos, desencadenado por el virus. El segundo, originado por la propia respuesta inflamatoria del virus. Se ha propuesto el uso de un sistema de clasificación basado en 3 estadios, que exhiben un nivel creciente de severidad, y que se corresponden con diferentes hallazgos clínicos y de laboratorio. Estos estadios y su interpretación en base a biomarcadores pueden resumirse con el siguiente esquema:



Redibujado de Siddiqi et al (4). Publicado previamente en Pineda et al. (6)

El análisis conjunto de los diferentes biomarcadores previamente descritos permite, además, evaluar la presencia de daño multiorgánico, detectar la aparición de infecciones bacterianas concomitantes, determinar la respuesta inflamatoria o predecir el desenlace crítico de la enfermedad.



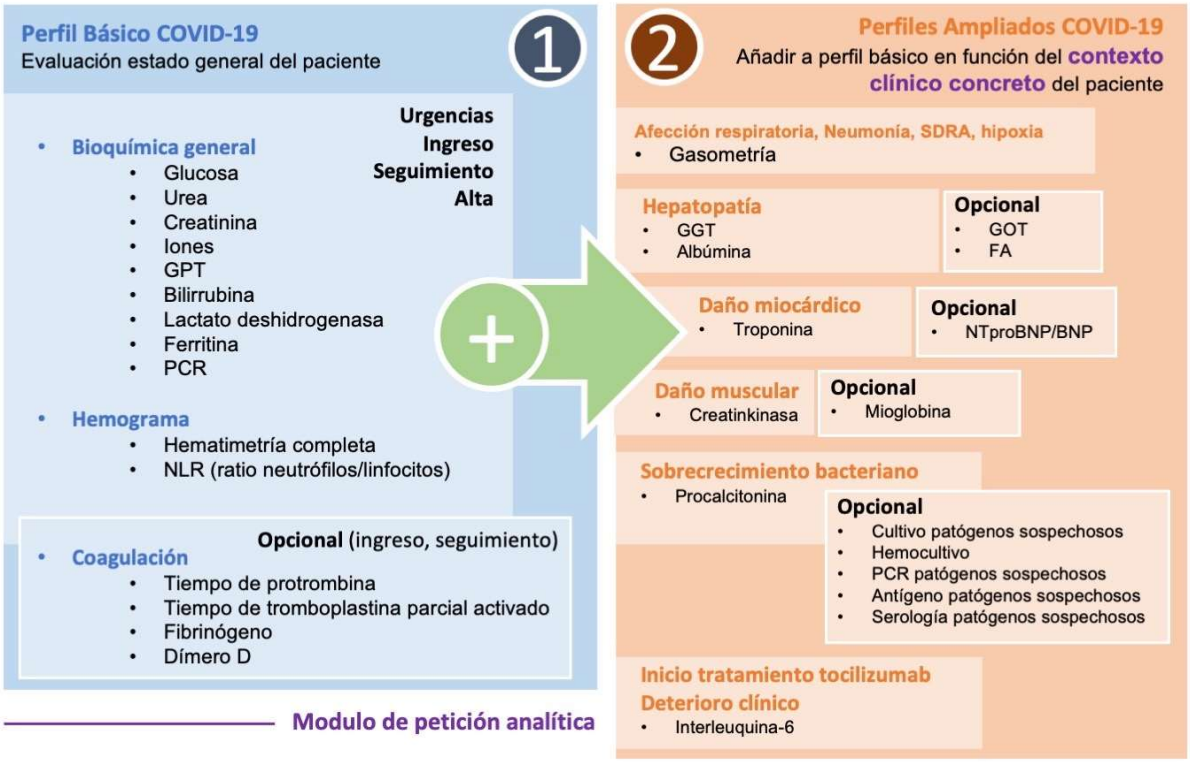
¿Es recomendable el empleo de perfiles de pruebas de laboratorio diseñados para pacientes COVID-19?

El diseño y la implementación de perfiles de pruebas de laboratorio constituye una herramienta de utilidad para el manejo de pacientes COVID-19, ya que facilita el proceso de solicitud, reduce los tiempos empleados en el módulo de petición y estandariza una buena parte de los datos para la evaluación y seguimiento del paciente. Dada la complejidad de la historia natural del virus, así como el amplio abanico de síntomas y comorbilidades que pueden desarrollarse en presencia de la infección, la definición de perfiles no está en este caso exenta de dificultades.

Consideramos necesaria la definición de perfiles COVID-19, debiendo estos ser resultado del consenso entre los distintos servicios peticionarios y el laboratorio clínico. Los perfiles diseñados han de poner el foco en los requerimientos diagnósticos para cada tipo de paciente, debiendo ser adecuados a las posibilidades logísticas y técnicas de cada centro y modelados en base a las características propias de la población objetivo. Debido a esto, resulta complicado el establecimiento de un perfil universal cuya implementación sea recomendable sin un análisis previo de las circunstancias descritas.

Proponemos a continuación un diseño de perfil COVID-19, que lejos de pretender ser un estándar, persigue establecer un ejemplo que sirva como modelo en la construcción de perfiles propios. Este modelo que describimos a continuación se estructura en:

1. **Perfil básico** con pruebas que evalúan el estado general del paciente, detectan las principales alteraciones orgánicas e incluyen pruebas cuyas alteraciones combinadas son frecuentes en pacientes infectados con SARS-Cov-2.
2. **Perfil ampliado** con pruebas que denotan alteraciones propias de diferentes estadios de la enfermedad, que han de ser anexadas al perfil básico atendiendo al contexto clínico concreto del paciente.



La organización de estos perfiles en el módulo de petición analítica puede plantearse, en función de las características del centro y sus necesidades, siguiendo uno de los siguientes patrones:

- Perfil básico consensuado y un conjunto de pruebas ampliables de forma opcional.
- Perfiles que denoten estados patológicos. Ejemplo: Perfil COVID-19 neumonía, cardiaco, crítico…
- Perfiles que reflejen la situación clínica del paciente: Ejemplo: Perfil COVID-19 urgencias, ingreso, seguimiento, alta, UCI…
- Combinación de los anteriores.

Los perfiles diseñados han de integrarse de forma accesible en el módulo de petición analítica y deben ser solicitados en todo caso atendiendo al contexto clínico del paciente.

¿Es recomendable el empleo de scores de riesgo clínico para el diagnóstico o pronóstico de la COVID-19?

La asociación entre alteraciones de diferentes biomarcadores y la presencia de SARS-CoV-2, así como su relación con el pronóstico del paciente, ha derivado en el diseño de un buen número de scores y algoritmos que pretenden predecir tanto la probabilidad de infección con el virus como el riesgo de progresión a escenarios desfavorables. Sin embargo, el diseño experimental de estos estudios presenta un importante sesgo, ya que incluyen pacientes de áreas geográficas localizadas, con prevalencias locales, y con el empleo de métodos de laboratorio que no son extrapolables por no existir estandarización entre los fabricantes. Recientemente, se ha publicado el desarrollo y validación de un score para la estratificación de riesgo de mortalidad en población española (COVID-19 SEIMC score), en el que se incluyen variables fácilmente disponibles en la evaluación inicial de un paciente COVID-19: demográficas (edad, sexo), clínicas (presencia de disnea y saturación de oxígeno) y analíticas (ratio neutrófilos / linfocitos y tasa de filtración glomerular estimada CKD-EPI). Sin embargo, aunque el empleo de este tipo de algoritmos puede ayudar para la clasificación de los pacientes, recomendamos que su interpretación tenga un carácter orientativo en el diagnóstico y estratificación de riesgo en pacientes con COVID-19.

Referencias adicionales de interés:

1: Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimmler M, Yuen KY, MuellerR, Koch D, Sethi S, Rawlinson WD, Clementi M, Erasmus R, Leportier M, Kwon GC,Menezes ME, Patru MM, Gramegna M, Singh K, Najjar O, Ferrari M, Lippi G, AdeliK, Horvath AR; IFCC Taskforceon COVID-19. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients.Clin Chem Lab Med.2020 Oct 7;58(12):2009-2016. doi: 10.1515/cclm-2020-1414. PMID: 33027044.

2: Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, Wang CB, Mancini N,Steele S, Adeli K. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58(7):1037-1052. doi: 10.1515/cclm-2020-0722. PMID:32459192.

3: 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 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID:32286245.

4: Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID:32362390; PMCID: PMC7118652.

5: Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, GuanL, 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: aretrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID:32171076; PMCID: PMC7270627.

6: Pineda Tenor D, Rodriguez Borja E, Gascón Luna F, Pacheco Delgado M, Lorenzo Lozano MC, Prada de Medio E, Bandrés Moya F, Cámara Hernández V, Marcos de la Iglesia V, García-Alcalá Hernández M, Prieto Menchero S. COVID-19. Perspectiva desde el laboratorio clínico. Revista de Medicina de Laboratorio. 2020 Enero-Abril 1(1):1-12. http://dx.doi.org/10.20960/revmedlab.00023.

7. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):304-305. doi: 10.7326/M20-2189.

8. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep 8;76(10):1244-1258.

9. Kavsak PA, Hammarsten O, Worster A, Smith SW, Apple FS. Cardiac Troponin Testing in Patients with COVID-19: A Strategy for Testing and Reporting Results. Clin Chem. 2021 Jan 8;67(1):107-113.

10. Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Bellón JM, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, Carcas AJ, Yllescas M, Arribas JR; COVID-19@Spain and COVID@HULP Study Groups. Development and validation of a prediction model for 30-day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. Thorax. 2021 Feb 25:thoraxjnl-2020-216001. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216001.

La Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) ha adquirido el compromiso de generar recomendaciones relacionadas con el diagnóstico de SARS-CoV-2, con el fin de que los facultativos dispongan de información protocolizada y apoyada en la mayor evidencia científica a la hora interpretar biomarcadores en el contexto de la COVID-19. Este trabajo se ha desarrollado en el seno del Grupo de Diagnóstico del Consejo Asesor de FACME contando en cada caso con las sociedades miembro con mayor conocimiento en el tema.