



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

TRABAJO FINAL INTEGRADOR

para optar al título de
Especialista en Bioquímica Clínica Área Química
Clínica

**“Marcadores Bioquímicos Predictores de Mala
Evolución en COVID-19”**

Autora

Bioquímica Rita Andrea Pastor

Tutor

Bioq. Especialista César Juan Gerardo Collino

Córdoba, Diciembre de 2022



ÍNDICE

Abreviaturas	2
Resumen	4
Introducción	5
Estructura viral del SARS-CoV-2	5
Variantes del SARS-CoV-2	10
Transmisión del SARS-CoV-2	13
Fisiopatogenia de COVID-19	15
Manifestaciones clínicas y Clasificación de COVID-19	17
Diagnóstico de COVID-19	20
Prácticas de Bioseguridad en laboratorios en tiempos de COVID-19	23
Marcadores Bioquímicos Predictores de COVID-19 grave	25
Estudio de performance de los principales marcadores bioquímicos utilizados para COVID-19	25
Evaluación del índice Neutrófilo/Linfocito como marcador pronóstico de enfermedad grave por SARS-CoV-2 en nuestro medio	30
Conclusión	33
Agradecimientos	39
Bibliografía	40

ABREVIATURAS:

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SARS: Síndrome respiratorio agudo severo.

SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

COVID-19: *CoronaVirus Disease 2019* o enfermedad causada por coronavirus 2019.

+ssARN: Hebra de ARN simple, no segmentado y de polaridad positiva.

ORFs: *Open reading frame* o marco abierto de lectura, en genética.

ACE2: Enzima convertidora de Angiotensina tipo 2.

TMPRSS2: Serinoproteasa de transmembrana de tipo 2.

(+)g ARN: Molécula de genoma monocatenaria positiva de ARN.

RdRp: *RNA-dependent RNA polymerase*.

(-)gARN: Antigenoma.

RER: Retículo Endoplasmático Rugoso.

HTA: Hipertensión arterial.

DB 1: Diabetes Mellitus tipo 1.

DB 2: Diabetes Mellitus tipo 2.

ACE: Enzima convertidora de Angiotensina.

VOI: Variante de interés ó *Variant of Interest*.

VOC: Variante prioritarias ó *Variant of Concern*.

VUM: Variante de bajo Monitoreo.

VOC-LUM: Linajes de VOC bajo monitoreo

SRA: Sistema Renina Angiotensina.

ANG: Angiotensinógeno.

ANG I: Angiotensina I

ANG II: Angiotensina II

AT1: Receptor de Angiotensina II tipo 1.

AT2: Receptor de Angiotensina II tipo 2.

MasR: Receptor de ensamblaje mitocondrial.

DD: Dímero D

LDH: Lactato deshidrogenasa.

PCR Us: Proteína C reactiva Ultrasensible.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa.

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-6: Interleucina 6

INF γ : Interferón gamma.

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

SIC: *The Sepsis Induced Coagulopathy Score*.

rRT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa en tiempo real.

LAMP: Amplificación isotérmica mediada por bucle.

POC: *Point of care* o Punto de atención.

LFI: Inmunoensayo de flujo lateral.

NB: Nivel de Bioseguridad.

GOT/AST: Transaminasa glutámico-pirúvica.

GPT/ALT: Transaminasa glutámico-oxalacética.

CKMB: Creatin kinasa isoforma cardiaca.

proBNP: proPéptido natriurético tipo B.

IL-4: Interleucina 4

IL-10: Interleucina 10

IL-8: Interleucina 8

IL-18: Interleucina 18

C3: Componente 3 del Complemento.

C4: Componente 4 del Complemento.

PSI: *Pneumonia Severity Index* o Índice de neumonías severas.

CURB65: *Severity Score for Community-Acquired Pneumonia* o escala de gravedad de neumonías adquiridas en la comunidad.

DLP: Dislipemia.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

AUC: *Área under curve* o Área bajo la curva.

OR: *Odd Ratio*

INL: Índice neutrófilo/linfocito.

PCT: Procalcitonina.

UTI: Unidad de terapia intensiva.

ARM: Asistencia respiratoria mecánica.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

APP: Antecedentes patológicos personales.

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

qSOFA: *quickSOFA*.

MERS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio.

SARS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo

RESUMEN

La COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) es la infección provocada por un virus denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) dando origen a la pandemia que atraviesa el mundo entero. El 80% de la población infectada transcurre la enfermedad de manera asintomática o paucisintomática y el 20 % restante puede desarrollar formas graves que requieran servicios de mayor complejidad del sistema de salud. El laboratorio clínico cumple un papel protagónico en esta pandemia, contribuyendo con resultados diagnósticos, en la recuperación y vigilancia epidemiológica utilizando diferentes determinaciones bioquímicas. El siguiente documento consiste en una revisión bibliográfica que tiene como objetivo reunir la información necesaria sobre el SARS-CoV-2 y las principales características de la COVID-19, haciendo hincapié en los biomarcadores y análisis clínicos más útiles y eficientes en el manejo de esta infección según evidencia actual disponible.

INTRODUCCIÓN:

El 31 de diciembre de 2019, el gobierno de la República Popular China, informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS), que en la ciudad de Wuhan en la que habitan aproximadamente doce millones de personas, se produjeron súbitamente, 27 casos de neumonías de etiología desconocida hasta ese momento. Las mismas se relacionaron a la potencial exposición de las personas en un mercado de mariscos, pescados y animales vivos. Siete de las personas desarrollaron una enfermedad grave. La primera intervención médica, estuvo a cargo de hospitales locales utilizando un mecanismo de vigilancia epidemiológica para “neumonía de etiología desconocida”, que se había establecido en China a partir del 2003, debido al brote de un síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El protocolo epidemiológico utilizado tiene como objetivo permitir la identificación oportuna de nuevos patógenos como es el caso de éste nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 [1]. La enfermedad provocada por el virus SARS-CoV-2 se denomina COVID-19 haciendo referencia a su definición en inglés *CoronaVirus Disease 2019*. El 11 de marzo de 2020 la OMS declara el estado de pandemia por COVID-19, hasta ese momento con más de 118.000 casos en 114 países, y 4291 personas que perdieron la vida. En nuestro país, según el reporte actualizado al 9 de octubre del 2022, informado por el Ministerio de Salud de la Nación, se confirmaron 9.713.594 casos totales, de los cuales 129.958 personas fallecieron [2]. La pandemia generó una emergencia sanitaria mundial que organizó sanitariamente a cada país a través de diferentes estrategias.

Estructura viral del SARS-CoV-2: Los coronavirus pertenecen al orden de los *Nidovirales*, a la familia *Coronaviridae* y se clasifican según sus características genéticas preponderantes, que se localizan dentro de la poliproteína replicasa ORF1ab (pp1ab). Las características más distintivas de los coronavirus son:

- El tamaño del genoma es de alrededor de 30.000 pares de bases, los coronavirus son los virus de ácido ribonucleico con los genomas más grandes. Esta capacidad de codificación expansiva parece proporcionar y necesitar una gran cantidad de estrategias de expresión genética.
- Expresión de muchos genes no estructurales por desplazamiento del marco ribosómico.

- Varias actividades enzimáticas únicas o inusuales codificadas dentro de la gran poliproteína replicasa-transcriptasa.
- Expresión de genes *downstream* por síntesis de ácido ribonucleico mensajero subgenómico anidado en 3', confiriéndole un gran parecido al ácido ribonucleico mensajero del hospedador [3].

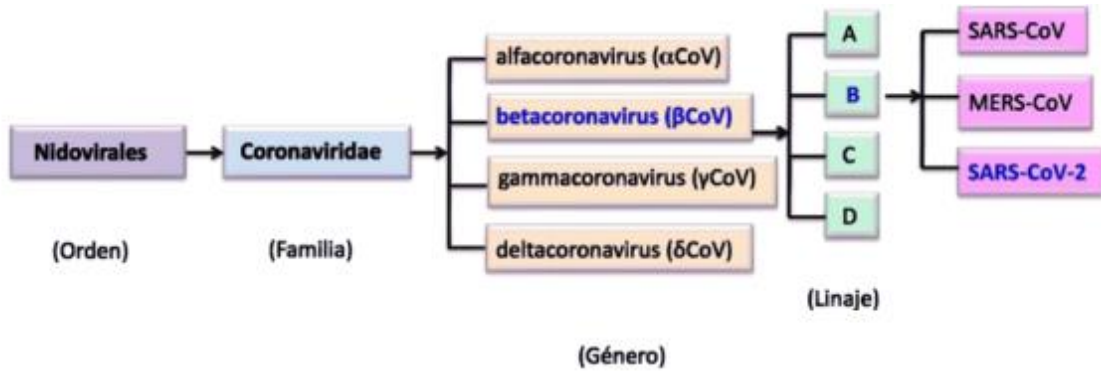


Figura 1: Clasificación taxonómica de los coronavirus. (Extraído de Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R. Origin, structural characteristics, prevention measures, diagnosis and potential drugs to prevent and COVID-19. Medwave 2020;20(8):1-17.DOI: 10.5867/medwave.2020.08.8037)

A partir de estos criterios, los coronavirus de acuerdo al grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus se clasifican en cuatro géneros, divididos por agrupamientos filogenéticos, alfa coronavirus (α coronavirus), beta coronavirus (β coronavirus), gamma coronavirus (γ coronavirus) y delta coronavirus (δ coronavirus). Dentro del género β coronavirus hay cuatro linajes, estos son los linajes A, B, C y D. El SARS-CoV-2 pertenece al linaje B. (Figura 1) [3].

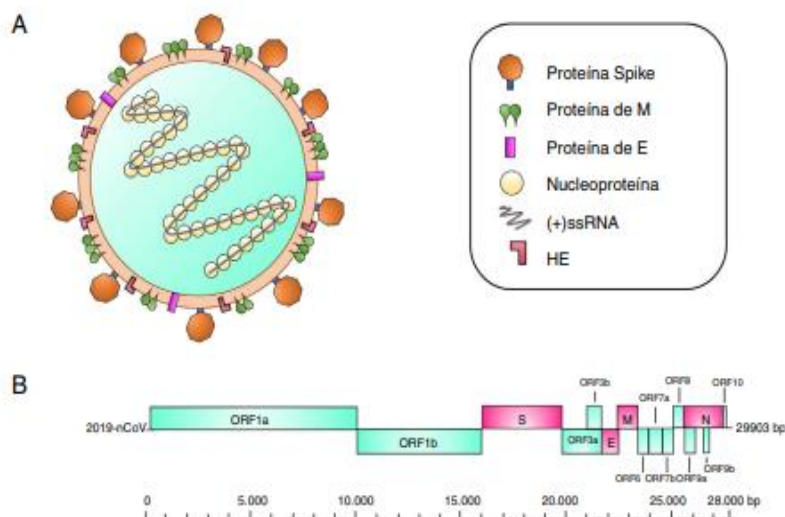


Figura 2: A-Partícula de coronavirus. (+) ssARN, ARN de hebra sencilla no segmentado y de polaridad positiva; HE, dímeros de Hemaglutinina-Esterasa. **B-Organización de los genes en el genoma SARS-CoV-2.** Los genes estructurales se muestran de color rosa y los genes no estructurales de color azul. (Extraído de: Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes M, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial- Revista Clínica Española (English Edition). 2021;221(1):55-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>)

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos o pleomórficos, cuyo diámetro varía de 80-120 nm. Diversos análisis por microscopía electrónica han identificado la superficie del virión, descubriendo que son estructuras organizadas por proyecciones que a su vez están constituidas por trímeros de la glicoproteína viral S (*Spike*). Adicionalmente, se han identificado otras proyecciones cortas formadas por dímeros de las proteínas HE (Hemaglutinina-Esterasa), la cual se ha observado en algunos beta coronavirus. Por su parte, la envoltura viral se encuentra reforzada por la glicoproteína de Membrana (M), la más abundante en la superficie del virión, que se encuentra incorporada a la membrana por 3 dominios transmembrana. Otro componente estructural del virión es la proteína de Envoltura (E), una proteína de un tamaño pequeño que es altamente hidrofóbica, y que se encuentra en una proporción menor que las demás. Las proteínas virales de los coronavirus se encuentran envueltas en una membrana lipídica que es originada por la célula infectada. Internamente, la partícula viral está constituida por una proteína adicional conocida como Nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral en una estructura helicoidal similar a un collar con cuentas, protegiendo así al ARN de su degradación (Figura 2A). El genoma de los coronavirus es de ARN de hebra sencilla no segmentado y de polaridad positiva (+ssARN), que cuenta con un tamaño de 27 a 32 kilo bases. El ARN genómico presenta modificaciones como poliadenilaciones en la región 3' terminal; en cambio, la región 5' terminal contiene una estructura conservada. Dentro de este ARN existen múltiples marcos de lectura abiertos (ORFs). El primer ORF codifica para aproximadamente 16 proteínas no estructurales, mientras que los ORF restantes codifican para proteínas accesorias y no estructurales (Figura 2B). Los análisis de las secuencias del genoma del SARS-CoV-2 en comparación con SARS-CoV son bastante similares, sin embargo, tiene ciertas diferencias como la falta de la región codificante para la proteína 8a en SARS-CoV-2, por lo que podría tener una implicación en una menor patogénesis en comparación con el SARS-CoV [4].

La identificación y el estudio de las proteínas de éste patógeno son de fundamental importancia, así como también el conocimiento del mecanismo de replicación viral, para el desarrollo de estrategias para combatirlo.

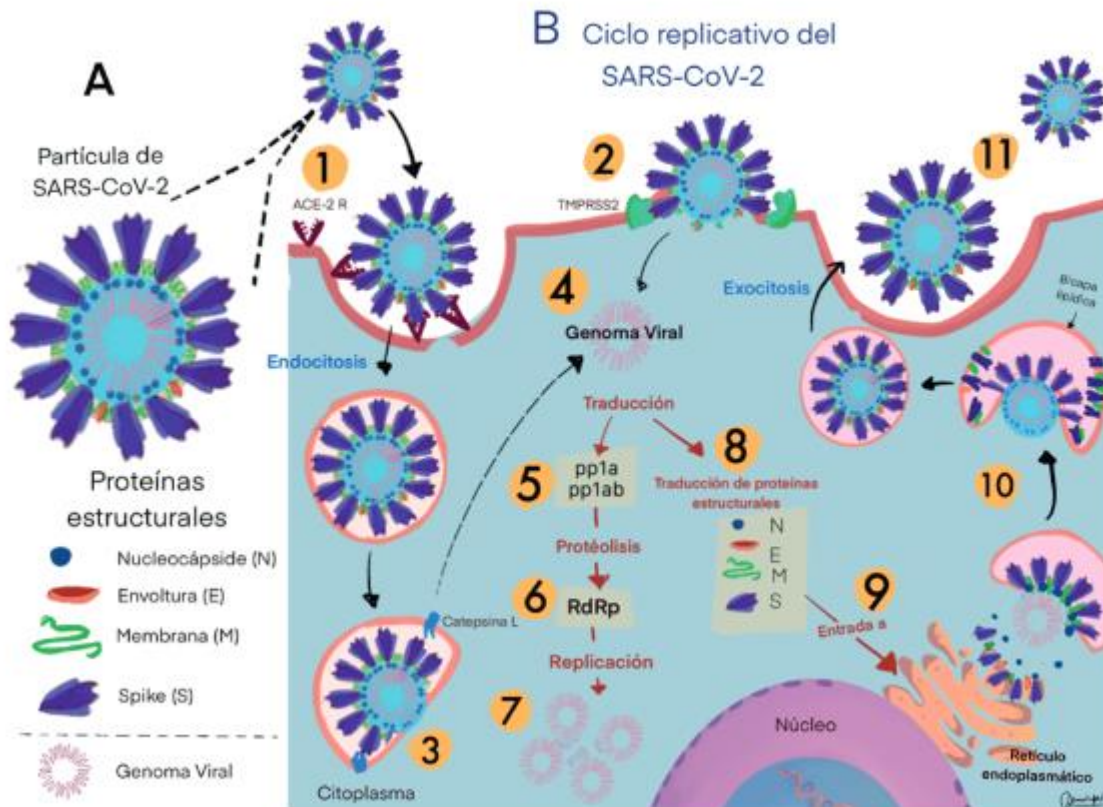


Figura 3: Estructura y ciclo replicativo de SARS-CoV-2. A) Estructura del SARS-CoV-2 mostrando sus proteínas estructurales y el genoma en el interior. B) Ciclo replicativo de SARS-CoV-2. 1) La proteína S (spike) se une al receptor ACE-2 en la superficie de los neumocitos tipo II. 2) Rompimiento de la envoltura viral con la proteasa transmembrana de tipo serina 2 o TMPRSS2. 3) Degradación de la envoltura con la proteasa catepsina L. 4) Liberación del genoma viral. 5) Traducción de las poliproteínas pp1a y pp1ab, precursoras de la replicasa viral o ARN-polimerasa dependiente de ARN RdRp, estas proteínas son procesadas por una (6) proteólisis para formar la replicasa viral (RdRp). 6) Ensamblaje de la RdRp. 7) Replicación del genoma viral. 8) traducción de proteínas estructurales. 9) Entrada de proteínas estructurales al retículo endoplásmico. 10) Ensamblaje del virus. 11) Exocitosis del virus y posterior muerte de la célula hospedadora. (Extraído de: Barrios de Tomasi J, Pech Vazquez M. Conocimiento actual de la fisiopatología, diagnóstico molecular y serológico de COVID-19. Salud Quintana ROO. 2020;13(44):38-45. Disponible en: <https://cloud.salud.qroo.gob.mx/index.php/s/qCy0JsL7aulm62W#pdfviewer>)

Se han descrito dos mecanismos para la entrada del virus (Fig. 3). En ambos mecanismos la vía de entrada es mediante la unión de la proteína S al receptor ACE-2. En el primer mecanismo, una vez que la proteína S del virus se une al receptor ACE-2 de la célula hospedadora, la proteína S va a ser escindida por una serinoproteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) presente en la membrana de

la célula del huésped, quien no identifica al virus como una partícula extraña. La envoltura viral entonces, se fusiona con la membrana plasmática liberando así el genoma viral dentro de la célula. En el segundo mecanismo, la proteína S se une al receptor ACE-2 de la célula hospedera y es introducida a la célula por un proceso de endocitosis mediante una pequeña vesícula llamada endosoma. Posteriormente la proteína S, va a ser cortada por una proteasa endosomal llamada catepsina L, la cual inicia la fusión de la envoltura viral con la bicapa lipídica del endosoma, liberando el genoma viral al interior de la célula [5].

Una vez que ha entrado el virus, se desordena la cubierta de la cápside y se deja libre el genoma viral. Este genoma viral es una molécula monocatenaria positiva de ARN o [(+)g ARN], un ARN que puede ser traducido directamente en las proteínas virales deseadas. Así, el genoma de SARS-CoV-2 es traducido de inmediato en la célula hospedadora. Alrededor de dos terceras partes del genoma consiste en dos marcos de lectura abiertos bastante extensos (ORF1a y ORF1b), los cuales son traducidos en dos poliproteínas llamadas pp1a y pp1ab. El tercio restante del genoma consiste en varios ORF que codifican para las proteínas estructurales (S, E, M, HE y N). Las poliproteínas pp1a y pp1b van a ser cortadas por proteasas produciendo una serie de proteínas no estructurales o *nsps (non-specific polyproteins)* las cuales en su conjunto forman el complejo viral replicasa. El complejo viral replicasa es una ARN polimerasa dependiente de ARN también conocida como RdRp (*RNA-dependent RNA polymerase*). Este complejo RdRp comienza a producir nuevas copias de genoma viral en sentido contrario también llamado antígenoma o (-)gARN. El (-)gARN sirve como plantilla o molde para la producción de nuevos genomas virales por un proceso llamado replicación viral. El genoma (+)gARN, en cambio sirve como plantilla para la producción de las proteínas estructurales (S, M, E y N) y una serie de proteínas accesorias en el citoplasma de la célula. La RdRp es una enzima viral que tiene la propiedad de catalizar la replicación del ARN a partir de una plantilla de ARN.[5]

Una vez que tenemos diversas copias de nuestro ARN viral, se comienza la traducción de las proteínas virales estructurales transmembrana de la envoltura (S, HE, M y E) y otras proteínas accesorias que son sintetizadas en el Retículo Endoplasmático Rugoso (RER), mientras que la proteína N de la nucleocápside es sintetizada por los ribosomas libres en el citoplasma. [5]

El SARS-CoV-2 se ensambla en un compartimento intermedio entre el RER y el aparato de Golgi. La proteína N se une al (+)gARN recién formado. Las proteínas S, M, HE y E ingresan a esta estructura intermedia entre el RER y el aparato de Golgi. En este sitio las partículas virales se ensamblan en partículas completas, emergen y son transportadas en vesículas al exterior de la célula por exocitosis. Generalmente los virus no fabrican sus lípidos, en cambio utilizan los lípidos de la célula hospedera para su morfogénesis. Una vez liberados los nuevos virus se propagan para infectar a las células vecinas.[5]

En relación a la ACE2, se conoce que se sobreexpresa en pacientes con hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 1 (DB1) y tipo 2 (DB2) y han sido tratados con inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y bloqueadores del receptor angiotensina II tipo-1 (AT1). Esta condición puede generar en los pacientes con COVID-19 un curso clínico más severo [3].

Variantes del SARS-CoV-2: En relación a nuevas variantes, los virus, entre ellos el SARS-CoV-2, cambian continuamente a través de mutaciones. Una variante tiene una o más mutaciones que la diferencian de otras propias del virus natural. Estas mutaciones pueden presentarse en sitios determinantes para la infectividad y respuesta inmune de los hospedadores. En este contexto surgen algunas variantes que son consideradas de interés, debido a la posibilidad de presentar diferencias en la transmisibilidad, prevalencia, severidad y el reconocimiento de anticuerpos. Las mutaciones y variantes de SARS-CoV-2 se monitorean a nivel mundial y en nuestro país, a través de la secuenciación del genoma viral. Se recomienda el uso de las siguientes categorías para hablar de variantes de SARS-CoV-2: Variante de interés ó Variant of Interest (VOI), Variante prioritarias ó Variant of Concern (VOC) y Variantes bajo Monitoreo (VUM). Las VOI fenotípicamente se comportan diferentes a una referencia o su genoma presenta mutaciones que llevan a cambios de aminoácidos asociados a cambios fenotípicos establecidos. Una VOI es también una VOC si a través de diferentes estrategias de análisis se demuestra que:

- está asociada a un aumento de transmisibilidad o empeoramiento de la situación epidemiológica en la región;
- está asociada a un aumento de virulencia o cambio en la presentación clínica;

- está asociada a una disminución en la efectividad de las medidas de control, los test diagnósticos, las vacunas o los tratamientos.

Las VUM, son variantes con cambios genéticos que se sospecha que afectan las características del virus con algún indicio de que puede suponer un riesgo futuro, pero la evidencia del impacto fenotípico o epidemiológico no está clara actualmente, lo que requiere fortalecer el seguimiento y una reevaluación continua a la espera de nueva evidencia [6]. La OMS ha agregado una nueva categoría a su sistema de seguimiento de variantes, denominada "linajes de VOC bajo monitoreo" (VOC-LUM). Se definen como "linajes de VOC bajo monitoreo" (VOC-LUM) a las variantes que, según el análisis filogenético, pertenecen a una VOC circulante actualmente, que muestran una ventaja en la transmisión en comparación con otras VOC y que tienen cambios aminoacídicos adicionales que se conoce o se sospecha que confieren los cambios observados en la epidemiología y en la ventaja adaptativa [7].

De acuerdo a esta nueva subdivisión en el momento actual se clasifican:

- VOC en circulación actualmente: Ómicron.
- VOI en circulación actualmente: no se reconoce en el momento actual ninguna VOI en circulación.
- VOC-LUM en circulación actualmente: BA.4, BA.5, BA.2.12.1 y BA.2.75.
- VUM: No hay variantes bajo monitoreo actualmente.
- VOC circulantes anteriormente: Alpha, Beta, Gamma y Delta.

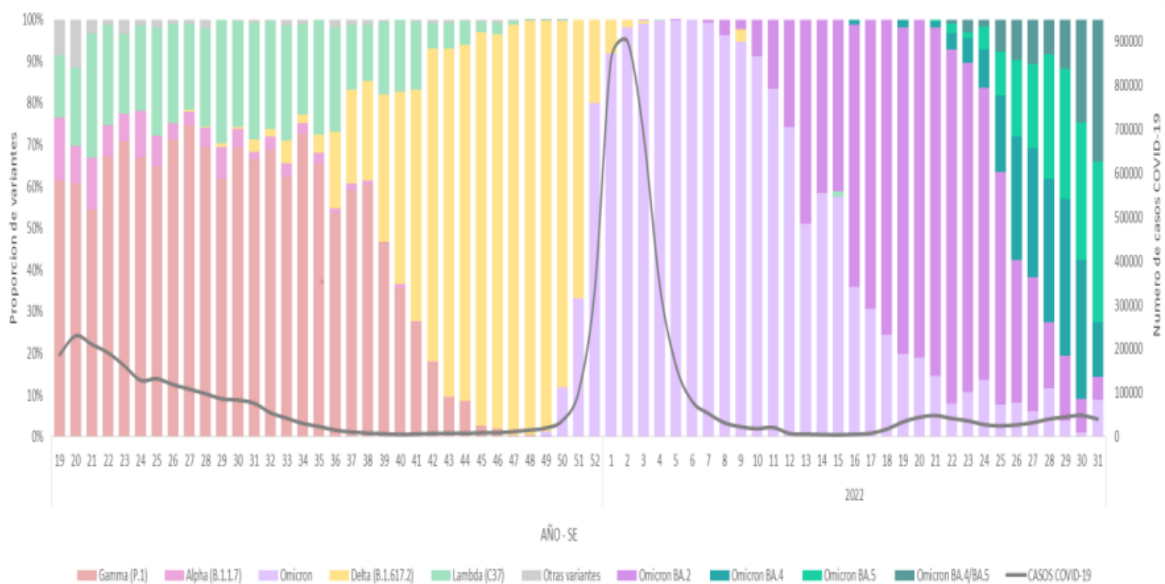


Figura 4: Casos confirmados de COVID-19 y proporción de variantes de SARS-CoV-2 por semana epidemiológica. SE19/2021- SE31/2022. Total País. (Extraído de: Ministerio de Salud Argentina. COVID-19 Situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina SE35/2022: Informe Técnico.2022. Disponible en:<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/09/vigilancia-genomica-se35.pdf>)

A nivel mundial, del 5 de agosto al 5 de septiembre de 2022, se reportaron a GISAID (iniciativa de ciencia global y fuente primaria establecida en 2008 que proporciona acceso abierto a datos genómico de virus influenza y coronavirus) 118.028 secuencias de SARS-CoV-2. Entre las mismas, 117.317 (99.4%) secuencias notificadas corresponden a la VOC Ómicron. La transmisión sostenida de esta variante ha llevado a una significativa evolución intra-VOC. Desde su designación como VOC por la OMS el 26 de noviembre de 2021, los virus que forman parte del complejo Ómicron han seguido evolucionando, dando lugar a linajes descendientes con diferentes constelaciones genéticas de mutaciones. Cada linaje que incluye sustituciones en sitios clave puede necesitar más investigación para evaluar si sus características divergen o no de aquellas que definen la variante de preocupación de la que provienen. A la fecha, han surgido más de 200 linajes descendientes de Ómicron. Los linajes principales de Ómicron reportados globalmente son: BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5 y sus linajes descendientes [7]. En la Figura 4 se representan los casos confirmados de COVID-19 y la proporción de las variantes de SARS-CoV-2 presentes en Argentina, desde la semana epidemiológica 19 del año

2021 a la semana epidemiológica 31 del 2022, correspondiente al periodo del 8 de mayo de 2021 al 6 de agosto del 2022, mientras que en la Figura 5 se observan los casos de COVID-19 fallecidos y la proporción de variantes de SARS-CoV-2 por semana epidemiológica, en el mismo periodo.

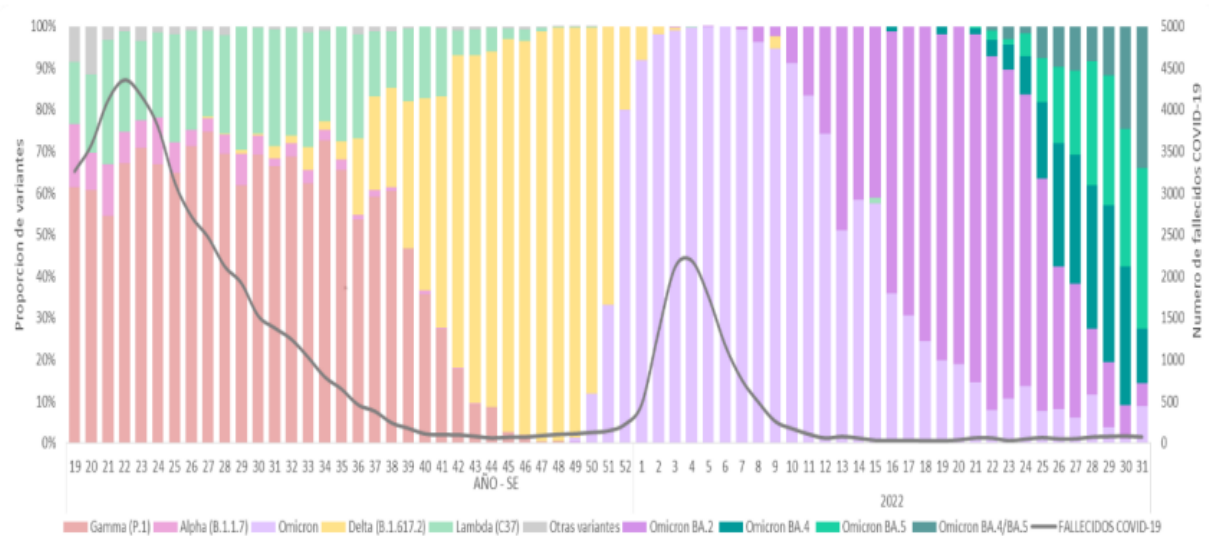


Figura 5: Casos de COVID-19 fallecidos y proporción de variantes de SARS-CoV-2 por semana epidemiológica. SE19/2021- SE31/2022. Total País (Extraído de: Ministerio de Salud Argentina. COVID-19 Situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina SE35/2022: Informe Técnico.2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/09/vigilancia-genomica-se35.pdf>)

Los corredores epidemiológicos dan evidencia de los cambios fenotípicos que originan las mutaciones del SARS-CoV-2, dando lugar a diferencias en las manifestaciones clínicas, desarrollo de formas graves de COVID-19, transmisibilidad, entre otros.

Transmisión del SARS-CoV-2: El virus SARS-CoV-2, se transmite mediante gotas del tracto respiratorio y el contacto cercano, similar a lo que ocurre con el virus de la influenza. La transmisión aérea es potencialmente posible, cuando las personas se exponen a una alta concentración de virus, en un ambiente cerrado y por un período de tiempo prolongado. Por otra parte, el SARS-CoV-2, también fue aislado de heces [8][9] sangre [10] y orina [11]. En lo que se refiere a la contaminación fecal, según un informe preliminar de la OMS y China, la transmisión fecal-oral no parecía ser un factor significativo en la propagación de la infección [12]. No obstante, como fuera

mencionado anteriormente, dado los aislamientos del ARN de SARS-CoV-2 en aguas residuales en Italia, España, como en EEUU, en la actualidad la contaminación fecal/oral no puede ser descartada. Esto también fue evidenciado a través de procesos bioinformáticos [13]. El ARN del SARS-CoV-2 se ha detectado consistentemente en el tejido gastrointestinal de pacientes con COVID-19 [14]. Además, se detectó SARS-CoV-2 en las lágrimas y las secreciones conjuntivales de pacientes con COVID-19 [15]. Un estudio retrospectivo de nueve mujeres embarazadas con COVID-19 indicó que la posibilidad de transmisión vertical intrauterina entre madres y bebés durante el embarazo tardío fue excluida temporalmente [16]. Sin embargo, los datos disponibles son insuficientes [1]. El contagio por gotas conteniendo el virus, al ser eliminadas por el paciente infectado, potencialmente podría alcanzar hasta dos metros, y por lo general, no permanecerán en el aire, si bien se ha observado en un estudio que el SARS-CoV-2 permaneció viable en aerosoles generados experimentalmente, durante al menos tres horas. La relevancia de esto para la epidemiología de COVID-19 y sus implicaciones clínicas, no están claras [11], si bien deberían ser cuidadosamente consideradas. Dada la incertidumbre actual con respecto a los mecanismos de transmisión, se recomienda particular atención a la potencial infección aerógena. Dada la contagiosidad de la COVID-19, los presentes antecedentes sugieren que las personas pueden adquirir el virus a través del aire y después de tocar objetos contaminados [17]. Por lo tanto, es de suma importancia mantener una estricta higiene para prevenir esta enfermedad y evitar una mayor propagación en las personas, a niveles familiares, comunitarios y en los entornos de salud [18]. La higiene de las manos es de suma importancia, dado que se puede llevar el virus desde objetos inanimados hacia la cara permitiendo el ingreso al organismo [1].

En los estudios clínicos y virológicos en los que se han obtenido en serie muestras biológicas de casos confirmados se ha llegado a la conclusión de que la mayor excreción de viriones de SARS-CoV-2 ocurre en las vías respiratorias altas (nariz y faringe) y se produce al principio de la enfermedad, en los 3 primeros días tras la aparición de los síntomas. El periodo de incubación, el cual se entiende como el tiempo transcurrido entre la exposición al virus y la aparición de los síntomas de COVID-19 es, en promedio, de entre 5 y 7 días, pero puede ascender hasta los 14 días. Durante este periodo, también llamado presintomático, algunas personas

infectadas pueden ser contagiosas desde 1 a 3 días antes de que aparezcan síntomas. Es importante saber que en la transmisión que ocurre durante el período presintomático el virus también se propaga a través de gotículas infecciosas o por contacto directo o indirecto con líquidos corporales de personas infectadas. Se ha estimado que el periodo de excreción de viriones infecciosos en pacientes sintomáticos es de unos 8 días a partir de la aparición de cualquier síntoma [19]. Datos que se desprenden de un estudio local, evaluó la viabilidad del SARS-CoV-2 en muestras obtenidas del tracto respiratorio superior a partir de líneas de cultivos celulares, y se identificó virus viables hasta un periodo entre 8-10 días desde el inicio de síntomas. La evidencia concuerda con las directrices actuales que recomiendan el aislamiento de pacientes COVID-19 confirmados durante al menos 10 días de la fecha de inicio de síntomas, o 10 días después de la primera prueba positiva si son asintomáticos [20]. Los casos asintomáticos son aquellos en los que las personas no cursan con síntomas pese a estar infectadas por el SARS-CoV-2 [19].

Fisiopatogenia de COVID-19: La ACE2 es la puerta de entrada del SARS-CoV-2 a la célula huésped. La fisiopatología de COVID-19, entonces está directamente relacionada con el Sistema Renina Angiotensina (SRA). El eje Renina-Angiotensina-Aldosterona constituye un sistema endocrino muy importante en la regulación de la presión arterial y el balance hidroelectrolítico del organismo, así como de otras funciones fisiológicas en los seres vivos. Los trastornos en su regulación se consideran uno de los mayores factores en el desarrollo de patologías del riñón y del sistema cardiovascular. La vía clásica comprende el angiotensinógeno (ANG), una proteína secretada por el hígado, la cual es escindida por la enzima renina, producida principalmente por el riñón en las células yuxtaglomerulares, para convertirse en un decapeptido, la Angiotensina I, que por la acción de la enzima convertidora ACE se transforma en un péptido activo, la Angiotensina II, que se une al receptor AT1 con acciones deletéreas como vasoconstricción, retención de agua y sodio, incremento del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis y al receptor AT2 de acciones antagónicas. Por otra parte, la ACE2, que se expresa en los vasos sanguíneos, pulmón, riñón y otros órganos, transforma las ANGI y ANGII y las convierte en pequeños péptidos (angiotensina 1-9 y 1-7) que constituyen la vía alterna, que con sus acciones contrarrestan los efectos de la Angiotensina II,

produciendo vasodilatación a través de la liberación de óxido nítrico en las células endoteliales, natriuresis y diuresis, reducción del estrés oxidativo, acción antiinflamatoria y disminución de la fibrosis.[21]

El papel de esta enzima, ACE2, en el virus SARS-CoV y su unión a la proteína S1, se estableció en el año 2003 durante la primera epidemia en China. En este sentido, se ha identificado que la expresión de la enzima ACE2 es más marcada en este tipo de raza. Se conoce también que el receptor ACE2 es el intermediario para la entrada a las células de varios tipos de coronavirus, como el MERS-CoV y el HCoV-NL63 que no poseen el grado de contagiosidad e infectividad como el SARS-CoV-2. El primer paso para la infección es la unión con la proteína S de la espícula del virus la cual tiene dos subunidades S1 y S2. En una segunda instancia interviene otro receptor contiguo al ACE2 denominado TMPRSS2, que permite la fusión entre el virus y la membrana celular permitiendo su entrada, la replicación y la infección de otras células por medio de la unidad S2. Cuando la ACE2 se reduce por la acción de la entrada del virus, a través de este receptor, la relación ACE1/ACE2 se aumenta, creándose un desbalance del SRA, con disminución de las angiotensinas 1-7 y 1-9 de acciones antiinflamatorias y con predominio de la ANG II, que a través de su receptor AT1, inicia un intenso fenómeno inflamatorio de consecuencias catastróficas. Los niveles de ANG II se encuentran elevados en la infección por el virus SARS-CoV-2 y están asociados de manera lineal con la carga viral y la lesión pulmonar. Parece que este hecho es el responsable del cuadro dramático de la insuficiencia respiratoria aguda y sus complicaciones cardíacas y renales, ligadas a la severidad del fenómeno inflamatorio y la desregulación del SRA. Es interesante que varias condiciones patológicas relacionadas con la infección viral y a la severidad de la misma, muestran un grado variable de deficiencia de ACE2 como en los fumadores, en el envejecimiento, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y pulmonar, HTA y lesión renal aguda, lo cual conduce a la racionalidad del papel en ciertas intervenciones terapéuticas como el uso de ACE2 recombinante o sus activadores para el tratamiento de las mismas. [21][22]

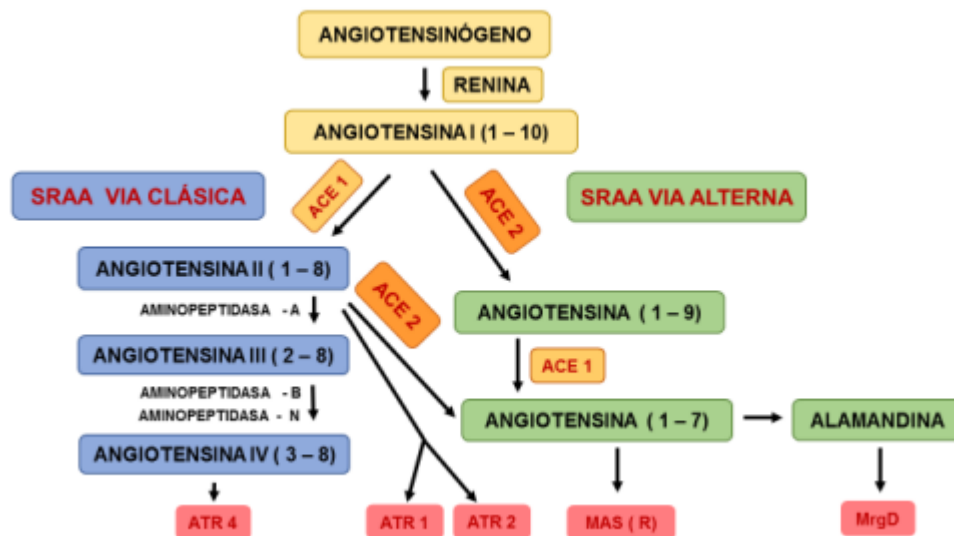


Figura 6: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. Extraído de : San Clemente Paz E. La cascada renina-angiotensina-aldosterona y el SARS-CoV-2 la enzima ACE2: de cómplice del virus a amiga protectora. La activación de la vía alterna del sistema renina angiotensina-aldosterona sería el tratamiento ideal del virus SARS-CoV-2 (COVID-19). Research Gate.2020;1-19. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/344149719>

Manifestaciones clínicas y clasificación de COVID-19: La COVID-19 resulta de dos procesos fisiopatológicos interrelacionados:

- a) Efecto citopático directo resultante de la infección viral, que predomina en las primeras etapas de la enfermedad;
- b) Respuesta inflamatoria no regulada del huésped, que predomina en las últimas etapas.

La superposición de estos dos procesos fisiopatológicos se traduce fenotípicamente en una evolución en 3 etapas de la enfermedad:

- Estadio I (fase temprana): es el resultado de la replicación viral que condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmune innata, y se caracteriza por la estabilidad clínica con síntomas leves (p. ej., tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia) asociados con linfopenia y elevación de Dímero D (DD) y LDH;
- Estadio II (fase pulmonar): resulta de la activación de la respuesta inmune adaptativa que resulta en una reducción de la viremia, pero inicia una cascada inflamatoria capaz de causar daño tisular, y se caracteriza por un

empeoramiento de la afección respiratoria (con disnea) que puede condicionar la insuficiencia respiratoria aguda asociada con empeoramiento de linfopenia y elevación moderada de PCR Us y transaminasas;

- Estadio III (fase hiperinflamatoria), caracterizado por insuficiencia multiorgánica fulminante con empeoramiento frecuente del compromiso pulmonar, resultado de una respuesta inmune no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citoquinas. Se ha visto que las citoquinas proinflamatorias y quimioquinas incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF α), Interleuquina 1 β (IL1 β), Interleuquina 6 (IL6), factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por el interferón gamma (INF γ) y la proteína-1 quimioatrayente de los macrófagos están significativamente elevadas en los pacientes con COVID-19. [23]

La respuesta inmune desregulada tiene una etapa de inmunosupresión que sigue a la fase proinflamatoria. Se caracteriza por un agotamiento funcional de linfocitos periféricos, sobre todo los linfocitos T CD4 y CD8, lo que se ha asociado a un alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana secundaria. Esta linfopenia también se ha encontrado en Influenza grave y otras infecciones virales respiratorias. El mecanismo tras la misma no ha sido completamente dilucidado. Otra consideración importante está relacionada con el estado de hipercoagulabilidad asociado tanto con el efecto citopático del virus en el endotelio como con la respuesta inflamatoria que puede identificarse sistémicamente por el *score SIC (The Sepsis Induced Coagulopathy Score)*. Este estado de hipercoagulabilidad puede traducirse en microtrombosis con oclusión de pequeños vasos del lecho vascular pulmonar (que contribuyen al empeoramiento de la hipoxia por alteración de la relación ventilación/perfusión) y luego asociarse con manifestaciones de coagulación intravascular diseminada con repercusión significativa sistémica. Los microtrombos están presentes en los pulmones, y las alteraciones de la cascada de coagulación se pueden medir a nivel sistémico. La disfunción endotelial causada tanto por el efecto citopático directo del virus como por la reacción inflamatoria conlleva a un entorno protrombótico.

Los datos iniciales de COVID-19 muestran que aproximadamente 80% de los pacientes tienen enfermedad leve, 20% requieren hospitalización y 5% aproximadamente ingresó a una unidad de cuidados intensivos. La diferencia más

importante entre la COVID-19 y la neumonía por influenza estacional es la potencial gravedad de la primera, aun, en adultos jóvenes sin comorbilidades. Por ejemplo 28% de los pacientes con COVID-19 tratados en terapia intensiva no reportaron comorbilidades, las tasas de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y ventilación mecánica es mayor en los pacientes con COVID-19, la duración media de la ventilación mecánica fue de 9 días para la no invasiva y de 17 días para la invasiva. [23]

Adicionalmente la incidencia de manifestaciones cardiovasculares como el daño miocárdico aparentemente es alto, posiblemente debido a la respuesta inflamatoria sistémica y las alteraciones del sistema inmune durante la evolución de la enfermedad. La gravedad de la enfermedad y el desarrollo de SDRA están asociados con edades más avanzadas y comorbilidades. Adicionalmente la neutrofilia, elevación de la LDH y del DD, conteo linfocitario, conteo de células T CD3 y CD4, AST, prealbúmina, creatinina, glucosa LDL, ferritina sérica y tiempo de protrombina están todos asociados a mayor riesgo de enfermedad grave y SDRA. [22][23]

Para la aplicación de diferentes pautas terapéuticas, se distinguen cuatro situaciones clínicas de la COVID-19, en función de los criterios de gravedad, que incluyen parámetros clínicos, pulsioximétricos, biológicos/inflamatorios y radiológicos.

- *COVID-19 leve*: Presencia de síntomas respiratorios, pero sin disnea ni insuficiencia respiratoria (corroborada por una frecuencia respiratoria <18 por minuto, una saturación basal de O_2 y tras hacer caminar al paciente durante 3 minutos $>96\%$), y una imagen radiológica con algún infiltrado pulmonar escaso o incipiente, con independencia del valor de los marcadores inflamatorios.
- *COVID-19 moderada*: Presencia de síntomas respiratorios y disnea con insuficiencia respiratoria leve (corroborada por una frecuencia respiratoria < 22 por minuto, una saturación basal de $O_2 > 94 \%$, necesidad de oxígeno con $FiO_2 < 35 \%$, y $PaFiO_2 > 200$), y una imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales. Los marcadores inflamatorios con concentraciones de ferritina > 500 mg/L y/o PCR Us > 3 mg/dL se considerarán tributarios de

tratamiento únicamente en los casos que se acompañen de un empeoramiento respiratorio dentro de las siguientes 12-24 horas. Una elevación exagerada de estos reactantes de fase aguda requerirá un control clínico más estricto y se debe valorar el tratamiento como una COVID-grave. Los pacientes con disnea leve y marcadores inflamatorios elevados, pero que además presenten algunos de los factores de riesgo conocidos, se considerarán candidatos a tratamiento.

- *COVID-19 grave:* Presencia de síntomas respiratorios y disnea con insuficiencia respiratoria grave (corroborada por frecuencia respiratoria > 23 por minuto, saturación basal de O₂ < 94 %, necesidad de oxígeno con FiO₂ > 35 %, y PaFiO₂ < 200), y una imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales. En situaciones de empeoramiento clínico o progresión a estado grave, cualquier valor elevado de las concentraciones basales de ferritina y/o PCR Us que apoye el diagnóstico clínico de COVID-19 justificará el tratamiento en esta situación.
 - *COVID-19 crítica:* Presencia de disnea, insuficiencia respiratoria e imagen radiológica de neumonía bilateral evolucionada o rápidamente evolutiva, que requiere de traslado a UCI y medidas invasivas, como intubación orotraqueal y ventilación mecánica. La elevación de los parámetros inflamatorios (PCR y ferritina) se utilizará únicamente como marcador diagnóstico y en este escenario clínico apoyará el inicio de un tratamiento farmacológico dirigido.
- [24]

Diagnóstico de COVID-19: Se pueden utilizar diferentes métodos de diagnóstico para tal fin:

- Métodos directos, con la detección directa del microorganismo causante de la infección;
- Métodos indirectos, en la que se detectan los niveles de anticuerpos específicos contra antígenos de SARS-CoV-2.

Métodos Directos

a) *Técnicas moleculares para la detección de SARS-CoV-2*: El uso de técnicas moleculares basadas en la detección de genoma viral de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias en la actualidad, rRT-PCR, continúa siendo el *gold-standard* para detectar una infección activa por SARS-CoV-2 tanto en sujetos sintomáticos como asintomáticos. Son pruebas con alta sensibilidad y especificidad que indican una infección actual o una infección reciente, pero, debido a la detección prolongada de ARN viral, no siempre son evidencia directa de la presencia de virus capaces de replicarse o transmitirse (condiciones infectivas). Los métodos moleculares requieren de personal entrenado y de infraestructura de nivel de bioseguridad 2 (NB-2) o infraestructura equivalente con cabinas de bioseguridad o cabinas de contención primaria para el procesamiento seguro de las muestras previa a la inactivación. El proceso de realización de la rRT-PCR es laborioso: requiere pasos previos de inactivación de la muestra y de extracción de ARN, así como instrumentación para la amplificación y detección de ácidos nucleicos, por lo que el tiempo total de ejecución puede llevar varias horas y el tiempo de respuesta es de 12 a 24 horas en condiciones óptimas.[26] El desarrollo de nuevos métodos de biología molecular basados en la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) permiten que las cadenas de ADN recién copiadas formen estructuras en bucle que pueden amplificarse mucho más rápidamente que en la rRT-PCR, requiriendo solo una hora de amplificación. Estos nuevos métodos han logrado aceptables niveles de sensibilidad y especificidad en comparación con la prueba *gold-standard*. Otro aspecto comparativo a tener en cuenta es que las LAMP requieren instrumental más sencillo para su ejecución y pueden realizarse en laboratorios de menor complejidad. La toma de muestra requiere de personal entrenado y el procesamiento inicial de la misma exige disponer de una cabina de flujo de NB-2 o infraestructura equivalente con cabinas de bioseguridad o cabinas de contención primaria para el procesamiento seguro de las muestras previa a la inactivación. Las diferencias de sensibilidad y especificidad en relación con la rRT-PCR en tiempo real, la presencia o ausencia de control interno, el nivel de detección y algunos aspectos adicionales requieren de ajustes para lograr una máxima correlación con la técnica *gold-standard*, sin embargo, ofrecen una alternativa razonable para su utilización en áreas de alta prevalencia y descentralización en jurisdicciones con laboratorios de rRT-PCR centralizado en grandes ciudades, para ampliación de la capacidad diagnóstica pudiendo incluir laboratorios que no cuentan

con la complejidad necesaria para realizar rRT PCR y con fines de tamizaje. La posibilidad de tener el diagnóstico en menos tiempo permite la toma de decisiones en determinadas situaciones que requieren medidas urgentes. Se encuentran también disponibles ensayos de amplificación isotérmica en tiempo real que incluso se encuentran estandarizadas para muestras de hisopado nasofaríngeo sin el requerimiento de extracción previa de ácidos nucleicos. Estos ensayos en la práctica diaria han mostrado ser levemente más sensibles analíticamente que las LAMP (hasta Ct:35), presentan control interno, permiten obtener resultados dentro de las 3 horas, pero requieren a diferencia de las LAMP de un termociclador en tiempo real. Se han desarrollado también pruebas moleculares rápidas para los puntos de atención (*POC*) que pueden proporcionar una forma rápida y práctica de identificar personas con infección activa por SARS-CoV-2 y de esta forma reducir la sobrecarga de los sistemas de salud. La prueba *ID NOW* utiliza la técnica de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos permitiendo la detección cualitativa de ácido nucleico del ARN viral de SARS-CoV-2, dirigido contra el gen RdRp, con resultados disponibles en aproximadamente 15 minutos. Si bien esta plataforma tiene menor sensibilidad que las técnicas moleculares convencionales, su especificidad es comparable, suele requerir pocos pasos por parte del operador y puede ser realizada por personal entrenado ajeno al laboratorio. [26]

b) Pruebas de detección de antígenos de SARS-CoV-2: Se elaboran y comercializan pruebas de diagnóstico rápido que detectan la presencia de proteínas virales (antígenos) del SARS-CoV-2 en muestras de las vías respiratorias. La mayoría de ellas son inmunoensayos de flujo lateral (LFI), que normalmente se realizan en 30 minutos. A diferencia de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, no se amplifica el material que se pretende detectar, lo que hace que las pruebas de antígenos sean menos sensibles. [25] La sensibilidad de las distintas pruebas de diagnóstico rápido en comparación con la rRT-PCR en muestras de las vías respiratorias superiores (hisopados nasofaríngeos) parece ser muy variable, en cambio, se informa sistemáticamente de que la especificidad es alta. [25] Para la selección del test se recomienda que el mismo presente una sensibilidad $\geq 80\%$ y una especificidad $>97\%$ y que al momento de implementarlo dicho desempeño sea verificado. [26] El mayor desarrollo de esta tecnología y su utilización sobre plataformas del tipo “test rápido” tiene hoy una importante utilidad para lo cual es

importante contar con algoritmos de diagnóstico para la correcta interpretación de los resultados. [26]

Métodos Indirectos

a) *Pruebas Serológicas*: no deben utilizarse por sí solas como medio de diagnóstico para identificar casos agudos en la atención clínica o con fines de localización de contactos. Las interpretaciones deben ser realizadas por un experto y dependen de varios factores, entre ellos el momento de la enfermedad, la morbilidad clínica, la epidemiología y la prevalencia en el entorno, el tipo de prueba utilizada, el método de validación y la fiabilidad de los resultados.[25] Cabe destacar que según el “Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2–Versión 2 (Mayo 2021)”, publicado por el Ministerio de Salud de Nación, de nuestro país: “las pruebas serológicas detectan anticuerpos producidos por el organismo humano en respuesta a la infección por el SARS CoV-2 y su utilización no está recomendada para el diagnóstico de infección activa ni en personas con síntomas ni en asintomáticos”. [26]

Prácticas de Bioseguridad en el laboratorio en tiempos de COVID-19: Los laboratorios que realicen pruebas para detectar el SARS-CoV-2 deben atenerse estrictamente a las prácticas apropiadas en materia de bioseguridad. Las pruebas en muestras clínicas que puedan contener SARS-CoV-2 deben ser realizadas en laboratorios debidamente equipados por personal adiestrado en los procedimientos técnicos y de seguridad pertinentes. Las directrices nacionales sobre bioseguridad en el laboratorio deben cumplirse en todas las circunstancias. La manipulación de muestras para pruebas moleculares mediante rRT-PCR estándar requiere un NB-2 o instalaciones equivalentes que utilicen una cámara de seguridad biológica o un dispositivo de contención primaria que esté recomendado para la manipulación de muestras antes de la inactivación. Los procedimientos que tengan por objeto aislar el virus en cultivos celulares requieren como mínimo instalaciones de nivel de NB-3. Cuando se realicen cultivos virales en muestras clínicas que puedan ser positivas para SARS-CoV-2 con otros fines, es necesario realizar una evaluación del riesgo seguida de las medidas y los procedimientos de seguridad exigidos. Determinadas consideraciones de los requisitos de bioseguridad pueden permitir la realización fuera de una cámara de seguridad biológica de ciertos ensayos de POC, una vez

examinadas las reglamentaciones locales, y después de proceder a una evaluación del riesgo y de haber adoptado las medidas adecuadas de mitigación del riesgo. [25]

MARCADORES BIOQUÍMICOS PREDICTORES DE COVID-19 GRAVE

Estudios de performance de los principales marcadores bioquímicos utilizados para COVID-19:

Respecto a los marcadores séricos que puedan orientarnos hacia la estratificación de la gravedad, y el pronóstico de COVID-19, se han estudiado numerosos parámetros, desde los indicadores de la función de filtración glomerular (cistatina C, creatinina y urea), la bilirrubina directa, colesterol y LDH, transaminasas (GOT/AST y GPT/ALT), ferritina, PCR Us y la alteración de la fórmula leucocitaria incluyendo indicadores del recuento celular (neutrófilos totales, y linfocitos totales). Se han estudiado también indicadores de inflamación (PCR Us y ferritina), indicadores de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de cefalina y DD), indicadores cardiacos (troponina I, CKMB, proBNP) o inmunológicos (IL-6, C3 y C4) entre otros buscando su relación con la necesidad de cuidados críticos y mortalidad en pacientes COVID-19. [27]

Prueba (N total=163)	Punto de corte	P	AUC	IC 95%	Sensibilidad	IC95%	Especificidad	IC95%
Creatinina (161)	1,08	*0,0008	0,688	0,610-0,759	59,38	40,6-76,3	79,07	71,0-85,7
Dímero D (68)	0,79	*0,0339	0,738	0,617-0,837	71,43	29,0-96,3	85,25	73,8-93,0
Edad (163)	75	*<0,0001	0,851	0,787-0,902	81,82	64,5-93,0	79,23	71,2-85,8
GGT (156)	19	0,1262	0,59	0,509-0,668	93,55	78,6-99,2	30,4	22,5-39,3
Glucosa (161)	126	*0,0012	0,682	0,604-0,753	68,75	50,0-83,9	72,09	63,5-79,6
AST/GOT (154)	22	0,6553	0,527	0,445-0,608	72,41	52,8-87,3	37,6	29,1-46,7
ALT/GPT (157)	16	0,657	0,525	0,444-0,606	48,39	30,2-66,9	61,11	52,0-69,7
Hematocrito	40,4	0,6242	0,528	0,447-0,608	56,67	37,4-74,5	62,5	53,5-70,9
Lactato (127)	0,9	0,0773	0,618	0,527-0,702	100	85,8-100	28,16	19,7-37,9
LDH (129)	205	0,0543	0,632	0,543-0,715	90,91	70,8-98,9	43,93	34,3-53,9
Leucocitos totales (158)	10,98	*0,0473	0,618	0,537-0,694	50	31,3-68,7	78,91	70,8-85,6
Linfocitos totales (158)	0,58	0,1138	0,588	0,507-0,665	36,67	19,9-56,1	85,16	77,8-90,8
Neutrófilos totales (158)	9,24	*0,0165	0,642	0,562-0,716	50	31,3-68,7	83,59	76,0-89,5
Neutrófilos totales / linfocitos totales (158)	5,58	*0,0015	0,684	0,605-0,755	73,33	54,1-87,7	64,06	55,1-72,3
Cociente urea/creatinina (160)	35,29	*0,0004	0,699	0,622-0,769	87,50	71-96,5	49,22	40,3-58,2
Sodio (160)	135	0,1924	0,572	0,491-0,649	59,38	40,6-76,3	70,31	61,6-78,1
PCT (156)	0,09	*0,0011	0,684	0,604-0,756	81,25	63,6-92,8	54,03	44,9-63,0
Urea (160)	31	*<0,0001	0,784	0,712-0,845	90,62	75,0-98,0	53,13	44,1-62,0
PSI (162)	3	*<0,0001	0,835	0,768-0,888	84,85	68,1-94,9	72,87	64,3-80,3
CURB65 (163)	1	*<0,0001	0,726	0,650-0,793	90,91	75,7-98,1	53,08	44,1-61,9

Tabla 1: Capacidad predictora de mortalidad a 30 días de las distintas variables clínicas, séricas y sus puntos de corte en sospechas de COVID-19. *: $p < 0,05$; GGT: Gamma Glutamil Transferasa; GLU: Glucosa; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCT: Procalcitonina; PSI: Pneumonia Severity Index; AUC: área bajo la curva ROC; IC 95%: intervalo de confianza 95%; N:total de sospechas de las que se tiene la información de la variable de estudio. En negrita las variables empleadas para conformar el score COVEB (COVID, Edad, perfil Básico). Extraído de: Pascual Gómez N., Monge Lobo I., Granero Cremades I., Figuerola Tejerina A., Ramasco Rueda F., von Wernitz Teleki A., et al. Potenciales biomarcadores predictores

Un estudio observacional descriptivo y transversal realizado a partir de 163 personas, con sospecha de COVID-19 en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de la Princesa en Madrid, tuvo como objetivo encontrar marcadores independientes de mortalidad y calcular el riesgo mediante la construcción de una escala de gravedad. El trabajo se realizó desde el 24 de febrero al 16 de marzo del 2020. Se analizaron variables epidemiológicas (sexo, edad), clínicas (*Pneumonia Severity Index* (PSI), *Severity Score for Community-Acquired Pneumonia* (CURB65), fiebre ($T^{\circ} \geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tos, mortalidad (a 30 días), enfermedades concomitantes y hábitos tóxicos (HTA, DB, dislipemia (DLP), hábito tabáquico), la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax, test de rRT-PCR para COVID-19 y los siguientes parámetros analíticos: leucocitos totales, linfocitos totales, neutrófilos totales, hematocrito, DD, glucosa, urea, creatinina, sodio, GOT/AST, GPT/ALT, LDH, GGT, pH arterial y venoso y lactato. Se realizó el estudio de asociación de los distintos factores con la mortalidad a 30 días. Posteriormente se calcularon las curvas ROC identificando el área bajo la curva (*AUC*) y el punto de corte. Se realizó un análisis multivariado, mediante regresión logística condicional de pasos hacia atrás, para encontrar los marcadores independientes de mortalidad y calcular el riesgo en forma de *Odds Ratio* (*OR*) para cada parámetro analizado (Tabla 1). La comparación de las curvas de las variables que demuestran significación estadística se muestra en la Figura 7.

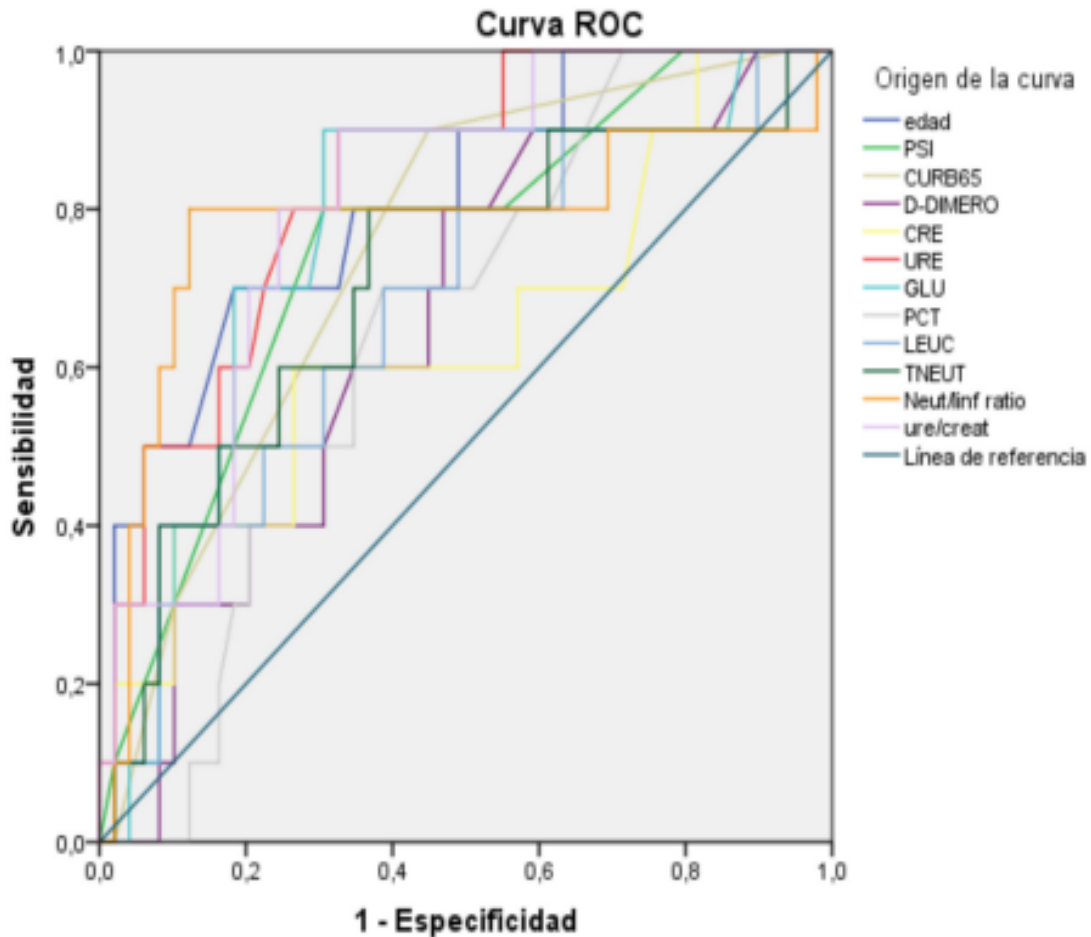


Figura 7: Curva ROC de los factores predictores de mortalidad a 30 días. PCT: Procalcitonina; TNEUT: Neutrófilos totales; GLU: Glucosa; URE: Urea; CRE: creatinina; PSI: Pneumonia Severity Index; Net/Linf ratio: cociente entre Neutrófilos totales y Linfocitos totales; Urea/Creat: Cociente Urea y Creatinina, LEUC: Leucocitos totales. Extraído de: Pascual Gómez N., Monge Lobo I., Granero Cremades I., Figuerola Tejerina A., Ramasco Rueda F., von Wernitz Teleki A., et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. Revista Española de Quimioterapia. 2020;33(4): 267-273. Disponible en: [10.37201/req/060.2020](https://doi.org/10.37201/req/060.2020).

Como resultados se observó que, al igual que en otras publicaciones, se demuestra que la HTA, las escalas clínicas de gravedad, los parámetros séricos de función renal como urea y creatinina, así como los parámetros del recuento leucocitario, el DD, el *ratio* neutrófilos totales/linfocitos totales (INL) y la PCT son factores de riesgo tempranos de mortalidad en estos pacientes.[27]

En general, los marcadores inflamatorios son comunes en los casos graves de COVID-19 y parecen correlacionarse con la tormenta de citocinas, la gravedad de los síntomas y el resultado clínico. Además, el daño extenso que ocurre en órganos específicos de pacientes graves con COVID-19 posiblemente esté relacionado con diferencias en la expresión de ACE2 [40]. Múltiples estudios han demostrado los marcadores clínicos que pueden diagnosticar el daño tisular en la infección por

COVID-19, estos incluyen la química del suero y los parámetros hematológicos como se describe en la Tabla 2, cada parámetro se justificó en los siguientes párrafos de acuerdo con investigaciones actuales (Rowaiye et al., 2021) [41]

Marcador	Fuente	Asociación con tormenta de citocinas	Rango Normal	Punto de corte para COVID-19
Ferritina	Química sérica	Fugas de ferritina celular de células dañadas	18 - 350 ng/mL	≥400 ng/mL
DD	Química sérica	Coagulación plasmática defectuosa	250 - 500 ng/mL	≥1000 ng/mL
LDH	Química sérica	Acidosis láctica	140 - 280 U/L	≥450U/L
PCR Us	Química sérica	Asociada a la estimulación con IL-6	0.3 – 1.0 mg/dL	≥20mg/dL
ALT/GPT	Química sérica	Daño de los hepatocitos	19 – 33 IU/L	67(47-100) IU/L
Citocinas	IL-1B	Actividad proinflamatoria	0.10 pg/mL	0.67 pg/mL
	IL-6	Actividad proinflamatoria	0.5 – 5 pg/mL	< 25 pg/mL
	TNF	Actividad proinflamatoria	0 – 8.1 pg/mL	< 35pg/mL
INL	Hematológico	Aumento del recuento de neutrófilos y linfopenia	1.0 – 3.0	6.6 (2.1-11.1)
VSG	Hematológico	Destrucción de plaquetas	0 – 29 mm/1°hs	>100 mm/1°hs

Tabla 2: Marcadores bioquímicos séricos predictores de una tormenta de citocinas asociadas con Covid-19 grave. DD: Dímero D; LDH: Láctico Deshidrogenasa; PCR Us: Proteína C reactiva ultrasensible; ALT/GPT: Transaminasa Glutámico oxalacética; INL: Índice o relación Neutrófilo/Linfocito; VSG: Velocidad de sedimentación globular. Extraído de: Quishpe Vargas J. Relación de la gravedad del Covid-19 con la tormenta de citoquinas por medio de marcadores bioquímicos 2021. Universidad Central del Ecuador-Facultad de Ciencias Químicas carrera de Bioquímica Clínica. 2021. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/25107>

Los biomarcadores inmunológicos son especialmente importantes, ya que se ha sugerido que la inmunopatología es el principal factor de morbilidad y mortalidad de COVID-19 y se han correlacionado varias citocinas y otros parámetros inmunológicos con la gravedad de esta patología. En particular, en varios estudios se detectaron niveles elevados de IL-6 en pacientes hospitalizados, especialmente en pacientes críticos, y se asocian con el ingreso en la UTI (Unidad de Terapia

Intensiva), la insuficiencia respiratoria y el mal pronóstico [28][29][30]. El aumento de IL-2R, IL-8, IL-10 y GM-CSF se ha asociados con la gravedad de la enfermedad, pero los estudios son limitados, y se necesitan más estudios con cohortes más grandes de pacientes para indicar el poder predictivo [31][32]. Se han comunicado resultados contradictorios en relación con la IL-1b y la IL-4 [33][34][35][40] Aunque si bien hay informes que indican que los niveles de IL-6 en la primera evaluación podrían predecir la insuficiencia respiratoria [36], otras publicaciones con análisis longitudinales demostraron que la IL-6 aumenta bastante tarde durante la evolución de la enfermedad, lo que compromete su valor pronóstico en las fases más tempranas [26][40]. En un estudio realizado por Huang et al. (2020), se muestra los perfiles de citocinas de pacientes con COVID-19, y sugiere que tal evento se correlaciona directamente con la lesión pulmonar, la insuficiencia multiorgánica y el pronóstico desfavorable de la COVID-19 grave (Figura 8) [41]

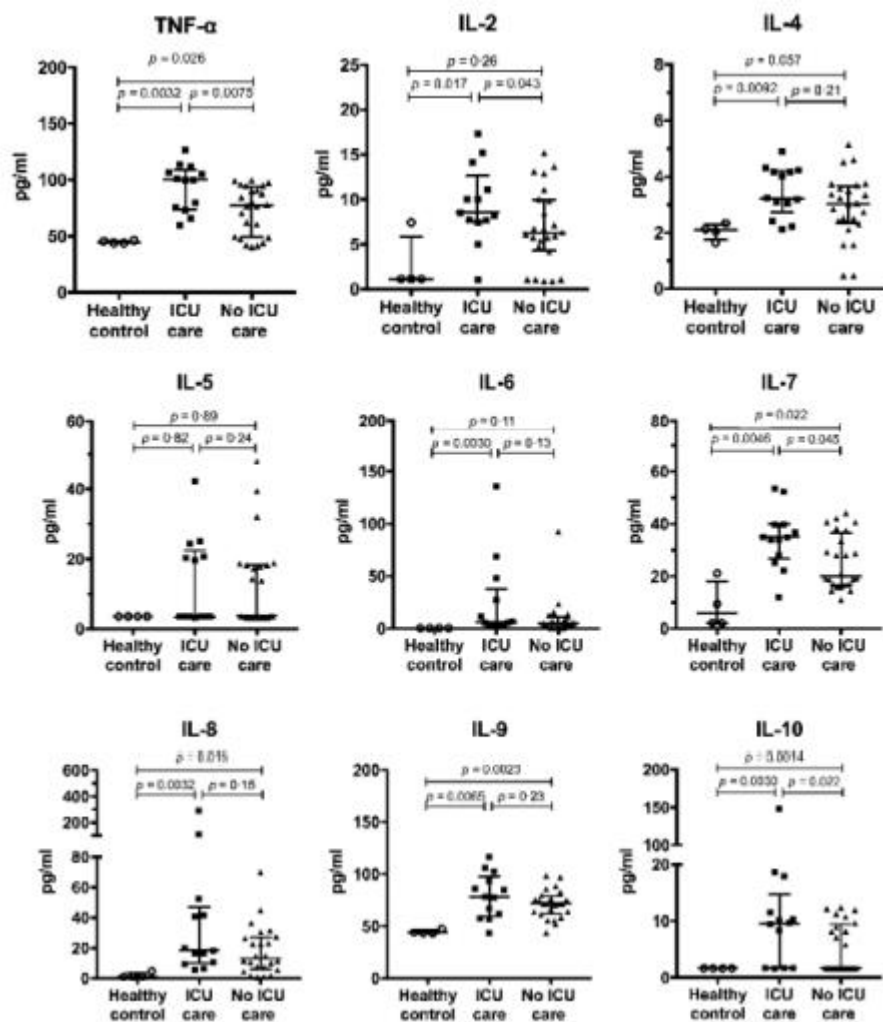


Figura 8: “Nivel plasmático de citocinas entre controles sanos, pacientes de UCI y pacientes que no están en UCI” Healthy control (control sano), ICU care (asistencia en Unidad de Terapia

Intensiva), No ICU care (asistencia sin necesidad de Unidad de Terapia Intensiva). Fuente: Huang et al. (2020). Características clínicas de los pacientes infectados con el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China (p.7), The Lancet. Extraído de: Quishpe Vargas J. Relación de la gravedad del Covid-19 con la tormenta de citocinas por medio de marcadores bioquímicos 2021. Universidad Central del Ecuador-Facultad de Ciencias Químicas carrera de Bioquímica Clínica. 2021. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/25107>

Es importante destacar que la mayoría de los cambios serológicos e inmunológicos se asocian a la gravedad de la enfermedad, aunque no siempre funcionan como predictores, ya que pueden no tener utilidad en la identificación temprana de los pacientes de mayor riesgo. El descubrimiento de biomarcadores verdaderamente predictivos y de posibles impulsores de los procesos hiperinflamatorios requiere la elaboración de perfiles completos de pacientes asintomáticos y leves, así como también estudios longitudinales, los cuales son limitados hasta la fecha. Las variables como la edad, el sexo y las comorbilidades pueden afectar drásticamente a las asociaciones observadas. Además, la correlación directa con la carga viral del paciente será importante para proporcionar una mayor comprensión de las causas subyacentes de la morbilidad y la mortalidad en COVID-19 y la contribución de la infectividad viral, la hiperinflamación y la del huésped [38]. En resumen, la linfopenia, el aumento de marcadores proinflamatorios y citocinas, y una posible hipercoagulabilidad de la sangre caracterizan los casos graves de COVID-19 con rasgos que recuerdan a los síndromes de liberación de citocinas. Esto se correlaciona con un diverso espectro clínico que va desde los casos asintomáticos hasta los graves y críticos. Durante el periodo de incubación y la fase inicial de la enfermedad, los recuentos de leucocitos son normales o ligeramente reducidos. Después de que el SARS-CoV-2 se une a los órganos que sobreexpresan la ACE2, como el tracto gastrointestinal y los riñones, aumentan los marcadores de inflamación no específicos. En los casos más graves, se produce una marcada liberación sistémica de mediadores inflamatorios y citocinas, con el correspondiente empeoramiento de la linfopenia y la posible atrofia de los órganos linfoides, lo que perjudica la renovación de los linfocitos [39][40] [42]

Evaluación del INL como marcador pronóstico de enfermedad grave por SARS-CoV-2 en nuestro medio: La necesidad de evaluar un paciente COVID-19, de manera temprana y buscar marcadores pronósticos de enfermedad grave, fue un objetivo que incansablemente se buscó durante el transcurso de esta pandemia por SARS-CoV-2. Inmersos en esta tarea, en nuestro ámbito de trabajo, Servicio de

laboratorio del Hospital Comunitario Generalista Evita de la Ciudad de Santa Rosa, provincia de La Pampa, se evaluó INL para tal fin. Para este trabajo se usó un diseño observacional, retrospectivo con criterios de inclusión y exclusión. El periodo evaluado fue del 15 de abril al 15 de junio 2021, la población de estudio fue de 571 individuos con diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio, que cursaron la patología de forma asintomática o leve, y presentaron algún criterio de mala evolución clínica. Se tomó como marcador de mala evolución la hospitalización de estos pacientes, el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y/o muerte. A esta población se le realizó determinaciones básicas de laboratorio con la valoración de un hemograma, donde el INL se calculó por el cociente del valor absoluto de neutrófilos y linfocitos. El punto de corte elegido es $INL \geq 3,1$. En el análisis descriptivo de esta población, se observó que un 25,9% de las personas requirieron algún tipo de internación; un 4,6% fueron trasladados a UTI con requerimiento de ARM y un 5,4% fallecieron.

Tabla 3: Resultado del análisis multivariado de regresión logística enfrentando tres eventos en modelos sin incorporar e incorporando la variable $INL \geq 3,1$.												
	EVENTO: INTERNACION				EVENTO: ARM				EVENTO: MUERTE			
	MODELO SIN INL		MODELO CON INL		MODELO SIN INL		MODELO CON INL		MODELO SIN INL		MODELO CON INL	
	Signif.	Exp β	Signif.	Exp β	Signif.	Exp β	Signif.	Exp β	Signif.	Exp β	Signif.	Exp β
EDAD	0,001*	1,026	0,026*	1,019	0,202	1,022	0,451	1,013	0,001*	1,059	0,030*	1,052
SEXO:MASCULINO	<0,001*	0,477	0,003*	0,519	0,043*	0,383	0,061	0,404	0,045*	0,425	0,064	0,447
DIABETES	0,132	1,514	0,1	1,605	0,747	1,191	0,589	1,348	0,188	1,836	0,145	1,988
ASMA	0,32	1,598	0,663	1,232	<0,001*	9,801**	0,001*	7,557**	0,513	1,656	0,661	1,397
EPOC	0,142	1,646	0,162	1,636	0,363	0,507	0,366	0,509	0,321	1,722	0,404	1,594
HTA	0,62	1,133	0,611	1,141	0,551	1,348	0,566	1,34	0,098	2,133	0,099	2,163
ENF.ONCOLOGICA	0,639	1,308	0,467	1,539	0,968	0,951	0,635	1,712	0,19	3,08	0,112	3,893
OBESIDAD	0,299	1,279	0,18	1,392	0,241	1,727	0,184	1,877	0,854	0,913	0,984	1,01
$INL \geq 3,1$	-	-	<0,001*	4,405**	-	-	0,09	7,507**	-	-	0,012*	4,982**
R ² NAGELKERKE	0,101		0,196		0,128		0,186		0,205		0,246	

Tabla 3: Resultado del análisis multivariado de regresión logística enfrentando tres eventos en modelos sin incorporar e incorporando la variable $INL \geq 3,1$. ARM, Asistencia Respiratoria Mecánica; INL, Índice Neutrófilo/Linfocito; SIGNIF., Significación de chi-cuadrado del modelo; Exp β , Exponencial de beta o b; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTA, Hipertensión Arterial; ENF. ONCOLÓGICA; Enfermedad Oncológica; (*) Si el valor de significación es menor de 0,05 esa variable independiente explica la variable dependiente, considerándose estadísticamente significativa. (**) El Exp(β) indica la fortaleza de la relación entre las variables, cuanto más alejada de 1 está más fuerte es la relación, considerándose a estos datos estadísticamente significativos. Elaborado por: Pastor, R.

En estas tres situaciones se evaluó el comportamiento del INL y los antecedentes patológicos personales (APP) de la población, concluyendo que el hecho de poseer

un INL $\geq 3,1$ correlaciona con la siguiente probabilidad de ocurrencia de los eventos: Internación 4,405 veces mayor y sobre el evento Muerte 4,982 (Tabla 3). Cabe destacar que este marcador no presenta una significancia estadística sobre el evento UTI/ARM (p: 0,09) a pesar de contar con una fuerte relación, representada por un $\text{Exp}\beta$: 7,507. También se calculó Sensibilidad: 92%; Especificidad: 42%; VPP: 7% y VPN: 99%, pudiendo afirmar que aquellas personas que presentaron un INL $< 3,1$ tienen una baja probabilidad de desarrollar formas graves de COVID-19. Por todo esto se concluye que el parámetro INL, se convierte en una herramienta útil, en conjunto con las características clínicas de los pacientes, los APP y otras pruebas complementarias, para establecer un pronóstico temprano siendo reproducible, accesible y poco invasivo.

CONCLUSIÓN:

La infección por COVID-19 puede dividirse en tres etapas: primera, un período de incubación asintomático con o sin virus detectable; segunda, un período sintomático no grave con la presencia del virus; y tercera, una etapa respiratoria sintomática severa y alta carga viral. El SARS-CoV-2 se une a las células epiteliales alveolares y con ello activa el sistema inmunológico innato y el sistema inmunológico adaptativo, lo que da lugar a la liberación de un gran número de citocinas, incluida la IL-6. Además, debido al papel de estos factores pro-inflamatorios, la permeabilidad vascular aumenta y una gran cantidad de líquido y células sanguíneas entran en los alvéolos, edematizando estos tejidos y dando así lugar a un cuadro de disnea que puede llegar incluso a una insuficiencia respiratoria capaz de comprometer la vida [43].

La tarea del equipo de salud, durante esta pandemia causada por SARS-CoV-2, gira entorno a la búsqueda de predictores tempranos de mala evolución de COVID-19, con el fin de optimizar los ingresos hospitalarios y las derivaciones a UTI, especialmente ante la amenaza de posibles rebrotes que puedan suponer colapsos del sistema sanitario.

PARÁMETRO	SIGNIFICACIÓN CLÍNICA
Hemograma	
Linfopenia	Identifica disminución de la respuesta inmunológica
Leucocitosis	Coinfección bacteriana
Neutrofilia	Coinfección bacteriana, tormenta de citoquinas
Trombocitopenia	Coagulopatía
Coagulación	
Dímero D	Coagulopatía de consumo o trombótica en curso
Tiempo de Protrombina (PT)	
Tiempo de Protrombina parcial activado (APTT)	Coagulopatía en curso
Fibrinógeno	Coagulopatía de consumo en curso
Bioquímica	
Electrolitos	Identificación de desórdenes metabólicos
Glucosa	
Proteína C Reactiva (PCR)	Monitorización de la infección/ respuesta inflamatoria
Lactato Deshidrogenasa (LDH)	Identificación de lesión pulmonar/ fallo multiorgánico
Aspartato Aminotransferasa (AST)	
Alanina Aminotransferasa (ALT)	Identificación de lesión hepática/fallo multiorgánico
Bilirrubina	
Albúmina	Identificación de insuficiencia hepática
Creatina Kinasa (CK)	Identificación de lesión muscular
Urea	
Creatinina	Identificación de lesión y/o insuficiencia renal
Troponina I	Identificación de lesión cardíaca
ProBNP	Identificación de insuficiencia cardíaca
Procalcitonina (PCT)	Identificación de coinfecciones bacterianas
Ferritina	Monitorización de la infección/respuesta inflamatoria
IL6	Identifica síndrome de tormenta de citoquinas

Tabla 4: Parámetros de laboratorio y significancia clínica durante COVID-19. Extraído de: Callejón Martín G, Caballero Villarraso J, Bobillo Lobato J, Díaz Portillo J. Contribuciones analíticas para el estudio de pacientes con infección COVID-19. SANAC.2020:1-29. Disponible en: https://www.sanac.org/images/site/covid2019/2020_Callejon_y_cols_Contribuciones_analiticas.pdf

Es así como la bibliografía presenta diferentes marcadores bioquímicos (Tabla 4), organizados en perfiles aplicables según el estadio de la enfermedad (Figura 9).

<u>Perfil de sospecha</u>	<u>Perfil de ingreso</u>	<u>Perfil de evolución/tratamiento</u>
- Glucosa	- Glucosa	- Glucosa
- Proteínas totales	- Proteínas totales	- Proteínas totales
- Creatinina	- Albúmina	- Albúmina
- Urea	- Creatinina	- Creatinina
- Sodio	- Urea	- Urea
- Potasio	- Sodio	- Sodio
- ALT	- Potasio	- Potasio
- AST	- ALT	- ALT
- GGT	- AST	- AST
- Bilirrubina total	- GGT	- GGT
- LDH	- Fosfatasa alcalina	- Fosfatasa alcalina
- PCR	- Bilirrubina total	- Bilirrubina total
- Ferritina	- LDH	- LDH
- Dímero D/Estudio de coagulación	- PCR	- PCR
- Hemograma completo	- Ferritina	- Ferritina
- Ig A	- PCT	- IL-6
- Ig G	- Troponina	- PCT
- Ig M	- Dímero D/Estudio de coagulación	- Troponina
- Ac Hepatitis C	- Hemograma completo	- Dímero D/Estudio de coagulación
- Ac Citomegalovirus (IgM)		- Fibrinógeno
		- Hemograma completo
		- Amilasa

En paciente inmunodeprimido* incluir:

- CD4
- CD4/CD8
- Células NK

(*) En diagnóstico confirmado y/o sospecha de inmunosupresión

Figura 9: Perfiles analíticos más relevantes en el estudio de la infección por COVID-19. Extraído de: Callejón Martín G, Caballero Villarraso J, Bobillo Lobato J, Díaz Portillo J. Contribuciones analíticas para el estudio de pacientes con infección COVID-19. SANAC.2020:1-29. Disponible en: https://www.sanac.org/images/site/covid2019/2020_Callejon_y_cols_Contribuciones_analiticas.pdf

Como se ha expuesto anteriormente, la infección por el SARS-CoV-2 puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. La neutrofilia puede estar relacionada con la tormenta de citocinas inducida por la invasión de virus, la activación de la coagulación podría estar relacionada con la respuesta inflamatoria y la lesión renal y hepática aguda con los efectos directos del virus, la hipoxia y el shock. Los tres mecanismos patológicos pueden estar asociados con la muerte de los pacientes con COVID-19. Hay estudios donde el descenso de albúmina y linfocitos y el aumento de LDH, neutrófilos y PCR están altamente correlacionados con la lesión pulmonar aguda, pudiendo postularse como predictores de severidad. Además, los niveles de LDH y CK correlacionan con la eliminación del mRNA viral, en pacientes positivos COVID-19 después de tratamiento con antivirales, lo que sugiere que podrían predecir una respuesta favorable al tratamiento. Se establecen como criterios de respuesta inflamatoria sistémica grave los siguientes parámetros de laboratorio: IL-6 >40 pg/mL, dímero-D elevado (>1000 ng/mL), ferritina > 500 ng/mL, y SOFA (un

sistema de puntuación basado en PaO₂/FiO₂, escala de coma de Glasgow, presión arterial media, bilirrubina sérica, plaquetas y creatinina) o qSOFA elevado. Por su parte, son predictores de mortalidad la linfopenia y la disminución de albúmina, así como la neutrofilia, LDH, aminotransferasas, marcadores cardíacos, DD, PCT y PCR Us. En el metanálisis realizado por Henry *et.al* [44] se recomiendan como marcadores potenciales de progresión hacia enfermedad crítica al recuento de leucocitos y linfocitos, plaquetas, IL-6 y ferritina. Las anormalidades de laboratorio más comúnmente observadas en el estudio de Wang *et al.* [45] en 138 pacientes con neumonía COVID-19 hospitalizados, fueron la linfopenia con presencia de linfocitos activados, la prolongación del tiempo de protrombina y la LDH elevada. (Tabla 5). Comparando los pacientes ingresados en UTI con respecto a los que no necesitaron dicho ingreso, estos últimos presentaron sistemáticamente un mayor número de linfocitos y una disminución del resto de parámetros analíticos. Estas anormalidades indican que la infección puede estar asociada con inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación, lesión miocárdica, lesión hepática y lesión renal. Estas alteraciones analíticas fueron muy similares a las observadas previamente en pacientes con infección por MERS-CoV y SARS-CoV.[43]

	Normal Range	Median (IQR)			P Value ^a
		Total (N = 138)	ICU (n = 36)	Non-ICU (n = 102)	
White blood cell count, ×10 ⁹ /L	3.5-9.5	4.5 (3.3-6.2)	6.6 (3.6-9.8)	4.3 (3.3-5.4)	.003
Neutrophil count, ×10 ⁹ /L	1.8-6.3	3.0 (2.0-4.9)	4.6 (2.6-7.9)	2.7 (1.9-3.9)	<.001
Lymphocyte count, ×10 ⁹ /L	1.1-3.2	0.8 (0.6-1.1)	0.8 (0.5-0.9)	0.9 (0.6-1.2)	.03
Monocyte count, ×10 ⁹ /L	0.1-0.6	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	.96
Platelet count, ×10 ⁹ /L	125-350	163 (123-191)	142 (119-202)	165 (125-188)	.78
Prothrombin time, s	9.4-12.5	13.0 (12.3-13.7)	13.2 (12.3-14.5)	12.9 (12.3-13.4)	.37
Activated partial thromboplastin time, s	25.1-36.5	31.4 (29.4-33.5)	30.4 (28.0-33.5)	31.7 (29.6-33.5)	.09
D-dimer, mg/L	0-500	203 (121-403)	414 (191-1324)	166 (101-285)	<.001
Creatine kinase, U/L	<171	92 (56-130)	102 (62-252)	87 (54-121)	.08
Creatine kinase-MB, U/L	<25	14 (10-18)	18 (12-35)	13 (10-14)	<.001
Lactate dehydrogenase, U/L	125-243	261 (182-403)	435 (302-596)	212 (171-291)	<.001
Alanine aminotransferase, U/L	9-50	24 (16-40)	35 (19-57)	23 (15-36)	.007
Aspartate aminotransferase, U/L	15-40	31 (24-51)	52 (30-70)	29 (21-38)	<.001
Total bilirubin, mmol/L	5-21	9.8 (8.4-14.1)	11.5 (9.6-18.6)	9.3 (8.2-12.8)	.02
Blood urea nitrogen, mmol/L	2.8-7.6	4.4 (3.4-5.8)	5.9 (4.3-9.6)	4.0 (3.1-5.1)	<.001
Creatinine, μmol/L	64-104	72 (60-87)	80 (66-106)	71 (58-84)	.04
Hypersensitive troponin I, pg/mL	<26.2	6.4 (2.8-18.5)	11.0 (5.6-26.4)	5.1 (2.1-9.8)	.004
Procalcitonin, ng/mL					
≥0.05, No. (%)	<0.05	49 (35.5)	27 (75.0)	22 (21.6)	<.001
Bilateral distribution of patchy shadows or ground glass opacity, No. (%)	NA	138 (100)	36 (100)	102 (100)	>.99

Tabla 5: Hallazgos de laboratorio de pacientes infectados con SARS-CoV-2 al ingreso al hospital con y sin requerimiento de servicios de UCI. UCI:UTI: Unidad de terapia intensiva; IQR: rango intercuartílico; MB: tipo de músculo y cerebro; NA: no disponible; Los valores de p indican diferencias entre pacientes de UCI y no UCI. $P < 0,05$ se consideró estadísticamente importante. Extraído de: Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.* JAMA. Disponible en: 10.1001/jama.2020.1585

En conclusión, se han identificado muchas variables candidatas para los modelos de estratificación del riesgo que pueden servir como predictores clínicos de la COVID-19 grave, todas ellas a partir de la relación con la tormenta de citocinas originada. Los marcadores bioquímicos, útiles como pronóstico son: ferritina, DD, LDH, PCR Us, VSG, ALT, leucocitosis con linfopenia, INL, Urea, PCT y citocinas, entre otros. En los pacientes hospitalizados con dificultad respiratoria, se recomienda vigilar estrechamente el recuento de glóbulos blancos, linfocitos y plaquetas, junto a la IL-6 y la ferritina sérica como marcadores de la posible progresión a enfermedad crítica. La PCT debe medirse con regularidad para que sirva como marcador de infección bacteriana secundaria. Las manifestaciones clínicas y los antecedentes patológicos

personales del paciente infectado por SARS-CoV-2 son determinantes junto al laboratorio para hacer una estratificación y adecuado pronóstico sobre la probabilidad de desarrollar formas graves de COVID-19 y tomar conductas expectantes de vigilancia.

AGRADECIMIENTO

A mis motores en la vida: mi marido y mis hijos, que me acompañaron cada minuto en esta carrera de Especialización.

A la Dra. Lilián Canavoso por su inmenso amor, dedicación y compromiso por nuestra profesión.

A mi tutor Bioq Esp. Cesar Juan Gerardo Collino por compartir su tiempo y su gran experiencia, y por guiarme con gran dedicación en el transcurso de la elaboración de este Trabajo Final Integrador.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Errecalde J, Eddi C, Marin G. COVID-19 Etiología, Patogenia, Inmunología, diagnóstico y tratamiento. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EduLP). 2020;48(1):551-599 Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/117811/CONICET_Digital_Nro.d3f3b77e-d466-4cdf-985b-9be1831616b5_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- 2 Ministerio de Salud de la Nación. Sala de Situación Coronavirus online. 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/informacion-epidemiologica/octubre-2022>
- 3 Santos-Sánchez N, Salas Coronado R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. Medwave 2020;20(8):1-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2020.08.8037>
- 4 Palacios Cruz M, Santos E, Velazquez Cervantes M, Leon Juarez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Elsevier España. 2020;221(1):51–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
- 5 Barrios de Tomasi J, Pech Vazquez M. Conocimiento actual de la fisiopatología, diagnóstico molecular y serológico de COVID-19. Salud Quintana Roo. 2020;13(44):38-45. Disponible en: <https://cloud.salud.groo.gob.mx/index.php/s/qCy0JsL7aulm62W#pdfviewer>
- 6 Ministerio de Salud de Argentina. COVID-1 Situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina SE2/2022 Informe técnico. 2022. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/01/vigilancia-genomica-se2_2022.pdf
- 7 Ministerio de Salud de Argentina. COVID-1 Situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina SE35/2022 Informe técnico. 2022. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/09/vigilancia-genomica-se35.pdf>

8 Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26.

9 Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* .2020

10 Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* .2020; 9:469.

11 Doremalen van N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection. 2020.

12 Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019).2020;16-24.Disponible en: <http://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-missionon-covid-19-final-report.pdf>

13 Wang J , Zhao S , Liu M , Zhao Z , Xu Y , Wang P , et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. *medRxiv* 2020. Disponible en doi: 2020.2020.02.05.20020545.

14 Xiao F , Tang M , Zheng X , Li C , He J , Hong Z , et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020. Disponible en doi:2020.02.17.20023721

15 Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* .2020. Disponible en doi: 10.1002/jmv.25725.

16 Chen H , Guo J , Wang C , Luo F , Yu X , Zhang W , et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine

pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* .2020;395(10226):809–15.

17 Doremalen N van et. al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine* .2020; 382:1564-1567.

18 Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., Steinmann. E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *The Journal of hospital infection*. 2020.Vol. 104(3):246-251.

19 Organización Mundial de la Salud. Manejo Clínico de COVID-19 - Orientaciones evolutivas.2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1>

20 Blanco S, Aguilar J, Konigheim B, Diaz L, Spinsanti L, Beranek M, et al. The extent of infectious SARS-CoV-2 shedding in an Argentinean cohort. *Journal of Public Health*.2021:1-5. Disponible en: [doi:10.1093/pubmed/fdab145](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdab145)

21 Sanclemente Paz E. La cascada renina-angiotensina-aldosterona y el SARS-CoV-2 la enzima ACE2: de cómplice del virus a amiga protectora. La activación de la vía alterna del sistema renina angiotensina-aldosterona sería el tratamiento ideal del virus SARS-CoV-2 (COVID-19) ?.*ResearchGate*.2020;1-19. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/344149719>

22 Trougakos I., Stamatelopoulos K, Terpos E., Tsitsilonis O, Aivalioti E., Paraskevis D., et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*.2021;28:9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>

23 Alves Cunha A., Quispe Cornejo A., Ávila Hilari A., Valdivia Cayoja A., Chino Mendoza J., Vera Carrasco O. Breve Historia y Fisiopatología del COVID-19. *Revista "Cuadernos"*.2020;Vol. 61(1): 77-86.Disponible en: 14-Breve historia y fisiopatología de COVID-19.pdf

24 Cervera Segura R, Espinosa Garriga G, Ramos Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto González S, Espígol-Frigolé G, et al. Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. Editorial Médica Panamericana. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas .6° Edición. 2021:1-22. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/ar/libro/respuesta-inmunoinflamatoria-en-la-covid-19>

25 Organización Mundial de la Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2.2020;1-26. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

26 Ministerio de Salud de Nación. Argentina. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 - Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2-Version 2.2021;1-43. Disponible en: file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/CONSENSO_Diagnostico_SARS_CoV-2_Actualizacion_Mayo_2021.pdf

27 Pascual Gómez N., Monge Lobo I., Granero Cremades I., Figuerola Tejerina A., Ramasco Rueda F., von Wernitz Teleki A., et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. Revista Española de Quimioterapia. 2020;33(4): 267-273. Disponible en: [10.37201/req/060.2020](https://doi.org/10.37201/req/060.2020).

28 Chen X., Zhao B., Qu Y., Chen Y., Xiong J., Feng Y. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. Clin. Infect. 2020. Disponible en doi: [org/10.1093/cid/ciaa449](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449).

29 Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet .2020;395: 497–506.

30 Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Z., Zhang J. et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol. Med.* 2020. Disponible en doi: [org/10.15252/emmm.202012421](https://doi.org/10.15252/emmm.202012421).

31 Gong J., Dong H., Xia S., Huang Y., Wang D., Zhao Y. et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *medRxiv*. Disponible en doi: [org/10.1101/2020.02.25.20025643](https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643).

32 Zhao J., Yang Y., Huang H., Li D., Gu D., Lu X. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv*. Disponible en doi: [org/10.1101/2020.03.11.20031096](https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096).

33 Fu S., Fu X., Song Y., Li M., Pan P, et al. Virologic and clinical characteristics for prognosis of severe COVID-19: a retrospective observational study in Wuhan, China. *medRxiv*.2020. Disponible en doi: [org/10.1101/2020.04.03.20051763](https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20051763).

34 Gong J., Dong H., Xia S.Q., Huang Y.Z., Wang D., Zhao Y., et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *medRxiv*. Disponible en doi: [org/10.1101/2020.02.25.20025643](https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643).

35 Wen W., Su W., Tang H., Le W., Zhang X., Zheng Y., et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov*.2020. Disponible en doi: [org/10.1038/s41421-020-0168-9](https://doi.org/10.1038/s41421-020-0168-9).

36 Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Disponible en doi: [org/10.1016/j.jaci.2020.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008).

37 Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary

syndrome patients of a new coronavirus. bioRxiv.2020. Disponible en doi: org/10.1101/2020.02.12.945576.

38 Medzhitov R., Schneider D.S., Soares M.P. Disease tolerance as a defense strategy. Science.2012;335;936–941.

39 Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., Sergentanis T.N., Politou M., Psaltopoulou T., et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am. J. Hematol.2020. Disponible en doi: org/10.1002/ajh.25829.

40 Vabret ., Britton G., Gruber C., Hegde S., Kim J., Kuksin M., et al.Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Cell Press Immunity.2020; Vol(52):910-941. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>

41 Quishpe Vargas J. Relación de la gravedad del Covid-19 con la tormenta de citoquinas por medio de marcadores bioquímicos 2021. Universidad Central del Ecuador-Facultad de Ciencias Químicas carrera de Bioquímica Clínica. 2021.Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/25107>

42 Sáenz-López J. ,Sierra Rodríguez MGarcía Salcedo J.Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19. Archivos de Medicina. 2020;Vol. 16(2:6):1-3. Disponible en: 10.3823/1429

43 Callejón Martín G, Caballero Villarraso J, Bobillo Lobato J, Díaz Portillo J. Contribuciones analíticas para el estudio de pacientes con infección COVID-19.SANAC.2020:1-29. Disponible en: https://www.sanac.org/images/site/covid2019/2020_Callejon_y_cols_Contribuciones_analíticas.pdf

44 Henry B, de Oliveira M, 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. Disponible en: 10.1515/cclm-2020-0369.

45 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. Disponible en: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)

Este trabajo está bajo licencia [CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)© 2 por Rita Andrea Pastor

Esta página está disponible en los siguientes idiomas:



Abstract Licencia Creative Commons

**Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0
Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**

Este es un resumen legible por humanos de (y no un sustituto) de la licencia .

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar crédito de manera adecuada , brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios . Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales .



CompartirIgual — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una excepción o limitación aplicable .

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como publicidad, privacidad o derechos morales pueden limitar la forma en que utilizan el material.