



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**El laboratorio clínico en el diagnóstico y seguimiento  
de los pacientes COVID-19**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**LICENCIATURA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

**P R E S E N T A:**

IVAN URIEL VELASQUEZ ROMERO

ASESORA

Dra. BEATRIZ LUCIA GONZALEZ MALDONADO

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional**

**El laboratorio clínico en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes COVID-19.**

Que presenta el pasante: **Ivan Uriel Velasquez Romero**

Con número de cuenta: **310335939** para obtener el título de: **Licenciado en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Marzo de 2023.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Q.F.B. Guadalupe Hernández Torres	
<b>VOCAL</b>	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. en E. Beatriz Lucía González Maldonado	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M. en C. Erik González Ballesteros	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en C. Heidi Johanna Amezcua Hempel	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/cga\*

## Agradecimientos

PRIMERAMENTE, AGRADEZCO A MI ASESORA, LA DRA. BEATRIZ LUCÍA POR AYÚDARME Y ACEPTARME A DESARROLLAR ESTE TEMA DE TITULACIÓN, Y ADEMÁS DE SER ASESORA FUE COMO UNA AMIGA.

AGRADEZCO A MIS PADRES, POR TODO EL ESFUERZO Y EL APOYO QUE ME BRINDARON EN TODO LO QUE LLEVO DE VIDA Y GRACIAS A ELLO, LOGRÉ LLEGAR HASTA AQUÍ, SIENDO LA PERSONA QUE SOY AHORA.

QUIERO AGRADECER A TODOS MIS AMIGOS QUE ME ACOMPAÑARON EN EL CAMINO HASTA AQUÍ:

ALFREDO Y GIOVANNI CON LOS QUE SIEMPRE CONTE PARA ESTUDIAR, REÍR, DISFRUTAR Y HASTA PARA LOS MALOS MOMENTOS; GABRIELA, EDWÍN, CARLOS, LUZ, JESSICA Y SERGIO, QUE SIN ELLOS Y SU AMISTAD DURANTE LA LICENCIATURA PODRÍA HABER DESENLAZADO DISTINTO EN ESTE HILO DE MI VIDA; PARA TODOS ELLOS SÉ QUE, AUNQUE NO NOS FRECUENTEMOS TANTO, SIEMPRE ESTAREMOS UNIDOS POR ESE ESPACIO DE TIEMPO QUE COMPARTIMOS. A LUIS (MI HERMANO), JORGE Y JAVIER, AMIGOS DE VIDA Y CON LOS QUE SIEMPRE PODRÉ CONTAR.

A MI TÍA TERESA Y ABUELOS, LES AGRADEZCO EL QUE SIEMPRE ME APOYARAN Y QUE PUDIERA CONTAR CON USTEDES.

Y UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL PARA ÁNGELES GUTIÉRREZ, QUE, AUNQUE TENEMOS POCO DE CONOCERNOS SIEMPRE HA ESTADO AHÍ PARA APOYARME Y BRINDARME SU AFECTO INCONDICIONAL.

## Contenido

I. ÍNDICE DE FIGURAS .....	5
II. ÍNDICE DE TABLAS .....	6
III. LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
1. Introducción .....	11
2. Objetivos .....	11
3. Justificación .....	12
4. El virus .....	12
5. Sintomatología o presentación clínica .....	26
6. Diagnóstico .....	30
7. Estudios de laboratorio.....	42
8. Metodología .....	62
9. Análisis de resultados .....	62
10. Conclusiones .....	65
10. Referencias .....	66

## I. ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 VIRIÓN DE CORONAVIRUS OBSERVADO POR MICROFOTOGRAFÍA, SE PUEDEN OBSERVAR ESPÍCULAS QUE DAN LA FORMA DE CORONA AL VIRIÓN (6,7) .....	13
FIGURA 2. FILOGENIA DE LOS CORONAVIRUS (13).....	15
FIGURA 3. PARTÍCULA DE CORONAVIRUS Y LAS PROTEÍNAS QUE LO COMPONEN (17). .....	18
FIGURA 4. PRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DEL GENOMA DEL SARS- COV-2 BASADA EN LA SECUENCIA DE REFERENCIA (18).....	19
FIGURA 5. MECANISMO DE INFECCIÓN DEL SARS-COV-2 (24).....	22
FIGURA 6. RESPUESTA INMUNE ANTE EL SARS- COV- 2.....	25
FIGURA 7. FIGURA QUE REPRESENTA LOS SITIOS DE AFECTACIÓN DEL COVID – 19 (34). .....	28
FIGURA 8. GRÁFICO QUE MUESTRA LA TENDENCIA DE PACIENTES POSITIVOS (A) Y TENDENCIA DE MUERTES (B) EN CDMX DE ABRIL DEL 2020 A FEBRERO DEL 2023 (35,36). .....	30
FIGURA 9. POSIBLES RESULTADOS DE LA PRUEBA DE ANTÍGENOS PARA SARS-COV-2 (38). .....	31
FIGURA 10. FIGURA QUE MUESTRA LA CINÉTICA DEL VIRUS SARS-COV-2 Y LA PRUEBA QUE ES IDEAL SEGÚN EL TIEMPO DE INFECCIÓN (FIGURA OBTENIDA DE (41)).....	33
FIGURA 11. MÉTODO DE QRT-PCR (37) .....	35
FIGURA 12. MÉTODO DE AMPLIFICACIÓN ISOTÉRMICA (37) .....	37
FIGURA 13 MÉTODO CRISPR-CAS12 (37).....	38
FIGURA 14. PRUEBA DE ELISA (37) .....	41
FIGURA 15 FIGURA DE INTERPRETACIÓN DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL (59). .....	43

## II. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. VARIANTES DEL SARS-COV-2. ....	17
TABLA 2. RESULTADOS ESPERADOS E INTERPRETACIÓN DEL MÉTODO QRT-PCR.....	35
TABLA 3. RESULTADOS ESPERADOS E INTERPRETACIONES DEL MÉTODO CRISPR-CAS12 PARA SARS-COV-2. 39	
TABLA 4. TABLA DE VALORES DE LA GASOMETRÍA. ....	43
TABLA 5. VALORES DE REFERENCIA PARA LA BH.....	50

### **III. LISTA DE ABREVIATURAS**

**Ab:** Antibody (Anticuerpo)

**ACE2:** Angiotensin Converting Enzyme 2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2)

**ADE** Antibody Dependent Enhancement (Mejora Dependiente de Anticuerpos)

**ALT:** Alanina Amino Transferasa

**APC:** Antigen Presenting Cells (Células Presentadoras de Antígeno)

**AST:** Aspartato Amino Transferasa

**bFGF:** Fibroblast Growth Factor Basic (Factor Básico de Crecimiento de Fibroblasto)

**BH:** Biometría Hemática

**CAM:** Cell Adhesion Molecules (Moléculas de Adhesión Celular)

**Cas12:** Caspasa 12

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention (Centros para Control y Prevención de Enfermedades)

**CHGM:** Concentración de Hemoglobina Globular Media

**CK:** Creatine Kinase (Creatina Cinasa)

**CRISPR:** Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas)

**DAMP:** Damage-Associated Molecular Pattern (Patrones Moleculares de Daño Asociado)

**dL:** Decilitro

**ELISA:** Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas)

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**Eri:** Eritrocito

**GRNA's:** Guide RNAs (Guía de RNAs)

**Hb:** Hemoglobina

**HGM:** Hemoglobina Globular Media

**Ht:** Hematocrito

**IgA:** Inmunoglobulina A

**IgD:** Inmunoglobulina D

**IgE:** Inmunoglobulina E

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IgM:** Inmunoglobulina M

**IL-8:** Interleucina-8

**IL-6:** Interleucina-6

**IL-1 $\beta$ :** Interleucina-1 $\beta$

**INR:** International Normalized Ratio (Cociente Internacional Normalizado)

**L:** Litro

**LDH:** Lactato deshidrogenasa

**LES:** Lupus Eritematoso Sistémico

**MCP-1:** Monocyte Chemoattractant Protein 1 (Proteína Quimioatrayente de Monocitos 1)

**MHC:** *Major Histocompatibility Complex* (Complejo Principal de Histocompatibilidad)

**MERS-CoV:** Síndrome Respiratorio del Medio Oriente

**mg:** Miligramo

**mL:** Mililitro

**NADH:** Nicotinamida Adenina Dinucleótido

**ng:** Nanogramo

**NK Cells:** Natural Killer Cells (Célula Citotóxica)

**NSNP:** Nonstructural Proteins (Proteínas No Estructurales)

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ORF:** Open Reading Frames (Marco de Lectura Abierto)

**PARS:** Pneumonia- Associated Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio Asociado a Neumonía)

**PCR:** Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de Polimerasa)

**PCR:** C- Reactive Protein (Proteína C Reactiva)

**PCT:** Procalcitonina

**PDGF:** Platelet Derived Growth Factor (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas)

**pg:** Picogramo

**POCT:** Point of Care Testing (Pruebas de Laboratorio en el Lugar de Asistencia)

**pro- BNP:** Brain Natriuretic Propeptide N- terminal (Péptido Natriurético Tipo B)

**qRT-PCR:** Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de Polimerasa con Retrotranscripción Cuantitativa)

**RNA:** Ribonucleic acid (Ácido Ribonucleico)

**RT-LAMP:** Loop Mediated Isothermal Amplification (Amplificación Isotérmica Mediada por Ciclos)

**SARS- CoV: Coronavirus asociado al** Síndrome Respiratorio Agudo Severo

**SCA:** Síndromes Coronarios Agudos

**seg:** Segundos

**SLO:** Secondary Lymphatic Organ (Órgano Linfático Secundario)

**ssDNA:** single stranded DNA (DNA de Cadena Sencilla)

**Tc:** linfocitos T citotóxicos

**Tfh:** Células T cooperadoras foliculares

**Th:** linfocitos T colaboradores

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$ )

**TP:** Tiempo de Protrombina

**TRAS:** Transmisible Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Agudo Respiratorio Agudo Transmisible)

**TTPa:** Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado

**UI:** Unidades Internacionales

**VGM:** Volumen Globular Medio

**VIH:** Virus Inmunodeficiencia Humana

**VOC:** Variant of Concern (Variante de Preocupación)

**VOI:** Variant of Interest (Variante de Interés)

## **1. Introducción**

Durante una pandemia hay diversas prioridades clínicas concurrentes, como prioridad están, la necesidad de comprender la fisiopatología de la enfermedad, la atención adecuada y óptima al paciente y la prevención de futuras infecciones. Como punto de partida se puede comenzar con la detección y caracterización del agente etiológico y en las consecuencias clínicas en los pacientes. La capacidad de definir al patógeno, biológica y genéticamente, y si está induciendo inmunidad (protectora) son clave en el desarrollo de protocolos protectores y curativos contra futuras enfermedades persistentes (1).

La detección del virus, se puede realizar mediante el cultivo del agente, por medio de la detección de una o más proteínas virales, o mediante pruebas moleculares. También es factible identificar de forma indirecta la infección viral mediante la realización de pruebas inmunológicas, que detectan anticuerpos específicos contra agentes en cuestión (1).

La actual pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 ha puesto de manifiesto la importancia de las pruebas diagnósticas en el control de enfermedades. El desarrollo y aplicación precisa de las pruebas diagnósticas específicas en grandes volúmenes es crucial para implementar las medidas de control y atención; aunado a lo anterior, las pruebas de rutina como sistemas adicionales para direccionar el diagnóstico, y la predicción del curso de la enfermedad en los pacientes, resultan también en una herramienta invaluable(2).

En este trabajo se hace una revisión de las principales técnicas de diagnóstico directo y de soporte para la atención de pacientes con COVID-19, haciendo énfasis en la importancia del laboratorio clínico.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo general**

- 2.1.1. Dar a conocer la importancia del laboratorio clínico en el diagnóstico y seguimiento en pacientes infectados por SARS-CoV-2 mediante la revisión de distintas fuentes literarias y técnicas de laboratorio, con la

finalidad de ofrecer una mejora en la atención de los pacientes con la COVID-19.

## **2.2. Objetivos particulares**

2.2.1. Describir los métodos de detección más sensibles para el diagnóstico de SARS-CoV-2

2.2.2. Identificar las pruebas que son alteradas en la infección por el virus

## **3. Justificación**

La COVID-19, es una enfermedad que ha dejado estragos en todo el mundo, dada su alta tasa de infecto-patogenicidad; este virus ha sido relevante en la salud mundial en los últimos años.

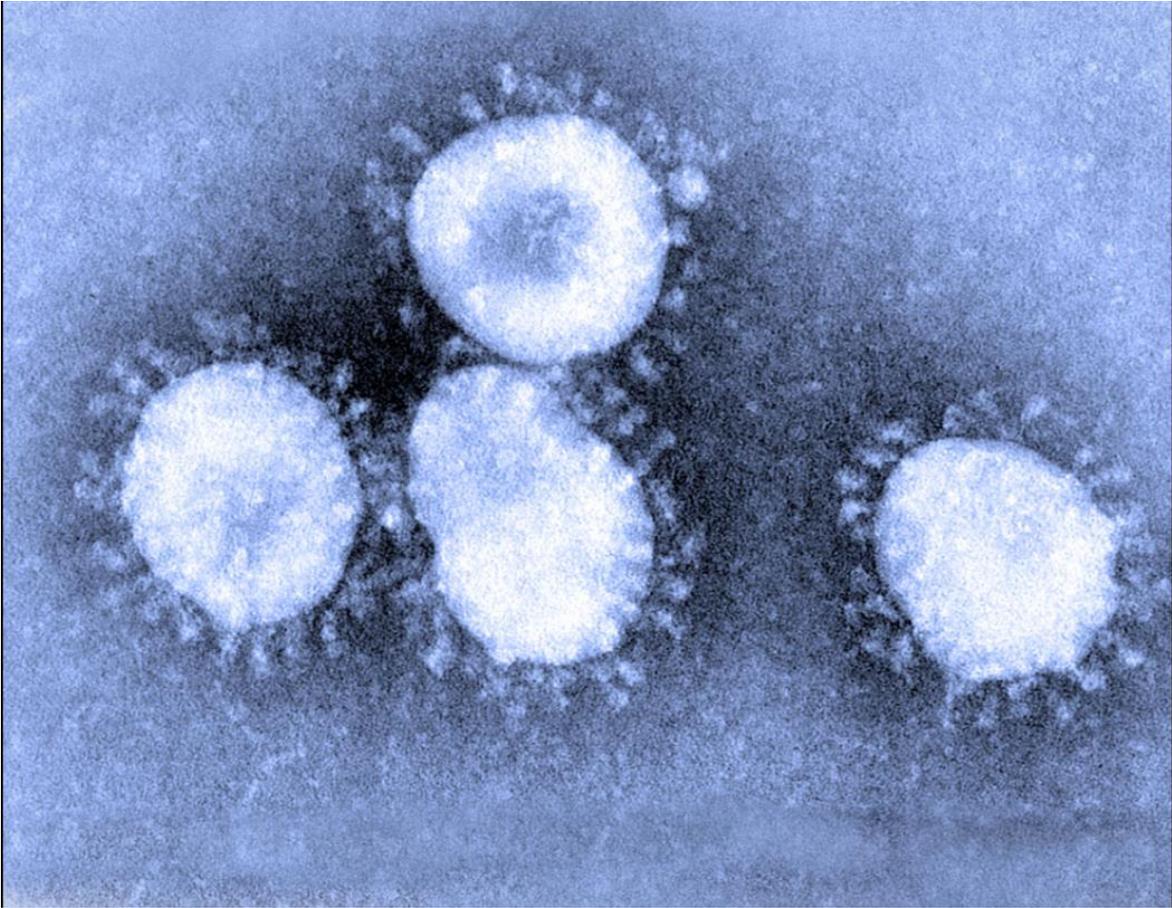
El laboratorio clínico es un establecimiento de gran apoyo para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con infecciones y/o enfermedades; para fines de este trabajo, el laboratorio tiene gran relevancia en los pacientes con la COVID-19, dado que se encarga de dar el diagnóstico a los pacientes sospechosos de tener el virus del SARS-CoV-2 y de igual forma es el encargado de dar seguimiento a las personas positivas al virus y con ello mejorar la atención que recibe el paciente.

Por ende, la finalidad de esta investigación es denotar la importancia que tiene el laboratorio clínico en el diagnóstico y seguimiento de pacientes infectados con la COVID-19.

## **4. El virus**

El SARS-CoV2 pertenece a la familia de los coronavirus, que generalmente causan infecciones leves del tracto respiratorio superior, pero las mutaciones en las proteínas de la superficie del virus pueden llevar a infecciones graves del tracto respiratorio inferior, como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS- CoV) (3).

Los coronavirus fueron descritos por primera vez por Tyrell y Bynoe en 1965; y fue gracias a ellos que quedaron descritos como viriones esféricos con una concha central y proyecciones superficiales que se asemejan a una corona solar, de ahí el nombre “coronavirus” (del latín corona) (Ver Fig. 1) (4,5).



*Figura 1 Virión de coronavirus observado por microfotografía, se pueden observar espículas que dan la forma de corona al virión (6,7)*

Los coronavirus han sido causantes de dos brotes importantes previo a la aparición del SARS-CoV-2, la primera fue por el SARS CoV que apareció en el 2002 en la provincia de China y que se extendió por el sudeste asiático infectando alrededor de 8,000 personas y causando 774 fallecimientos; el otro, vio la luz en el Medio Oriente por el año 2012 y fue designado como MERS CoV (8).

Recientemente una nueva especie de coronavirus, llamado SARS-CoV-2 (antes 2019-nCoV), originario de la provincia de Hubei de la República Popular de China, ha alarmado a varias naciones dado el alto índice de casos en distintos países. El SARS-CoV-2, es un virus con genoma de RNA (Ribonucleic acid) positivo de una sola cadena que infecta a los seres humanos (4).

Existen cuatro subfamilias de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. Los gamma y delta se recombinan de forma más eficiente en cerdos y aves, mientras que los alfa

lo hacen en otros mamíferos, principalmente murciélagos. El tamaño de su genoma varía de 26 Kb a 32 Kb. El subtipo más letal de los antes mencionados es el beta, que puede causar enfermedades graves y mortales (3).

Hasta la fecha se han encontrado cerca de 5 coronavirus que pueden infectar humanos: los 229E (alfa- coronavirus), NL63 (alfa- coronavirus), HKU1, HUMAN CoV OC43, BAT CoV RATG13 (beta- coronavirus) y SARS-CoV-2, perteneciente al linaje de la beta-coronavirus (9).

### *SARS- CoV- 2*

A finales de diciembre del 2019, se detectó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía que se reportó ante la Organización Mundial de la Salud (OMS). Semanas posteriores, se aisló de estos pacientes un nuevo coronavirus, designado inicialmente como 2019-nCoV, otorgándole el nombre de la enfermedad conocido como COVID-19 (10).

Sin embargo, Jiang X, Rayner S, Luo MH (2020), sugirieron que se le denominará como Síndrome Respiratorio Asociado a Neumonía (*Pneumonia- Associated Respiratory Syndrome, PARS*) y al nuevo coronavirus como PARS-CoV (11); tras algunas discusiones sobre el nombre que debía recibir el nuevo coronavirus se determinó que debía designarse a la enfermedad como Síndrome Respiratorio Agudo Transmisible (*Transmissible Acute Respiratory Syndrome, TRAS*) y al virus como TRAS- CoV, aunque esto no se confirmó y finalmente quedó como SARS y la enfermedad como COVID-19(8).

El SAR-CoV-2 pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género Coronavirus y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b) y dentro de ellos al clado o linaje 2, que está más próximo genéticamente a los coronavirus de los murciélagos que del SARS humano (Ver Fig. 2) (12).

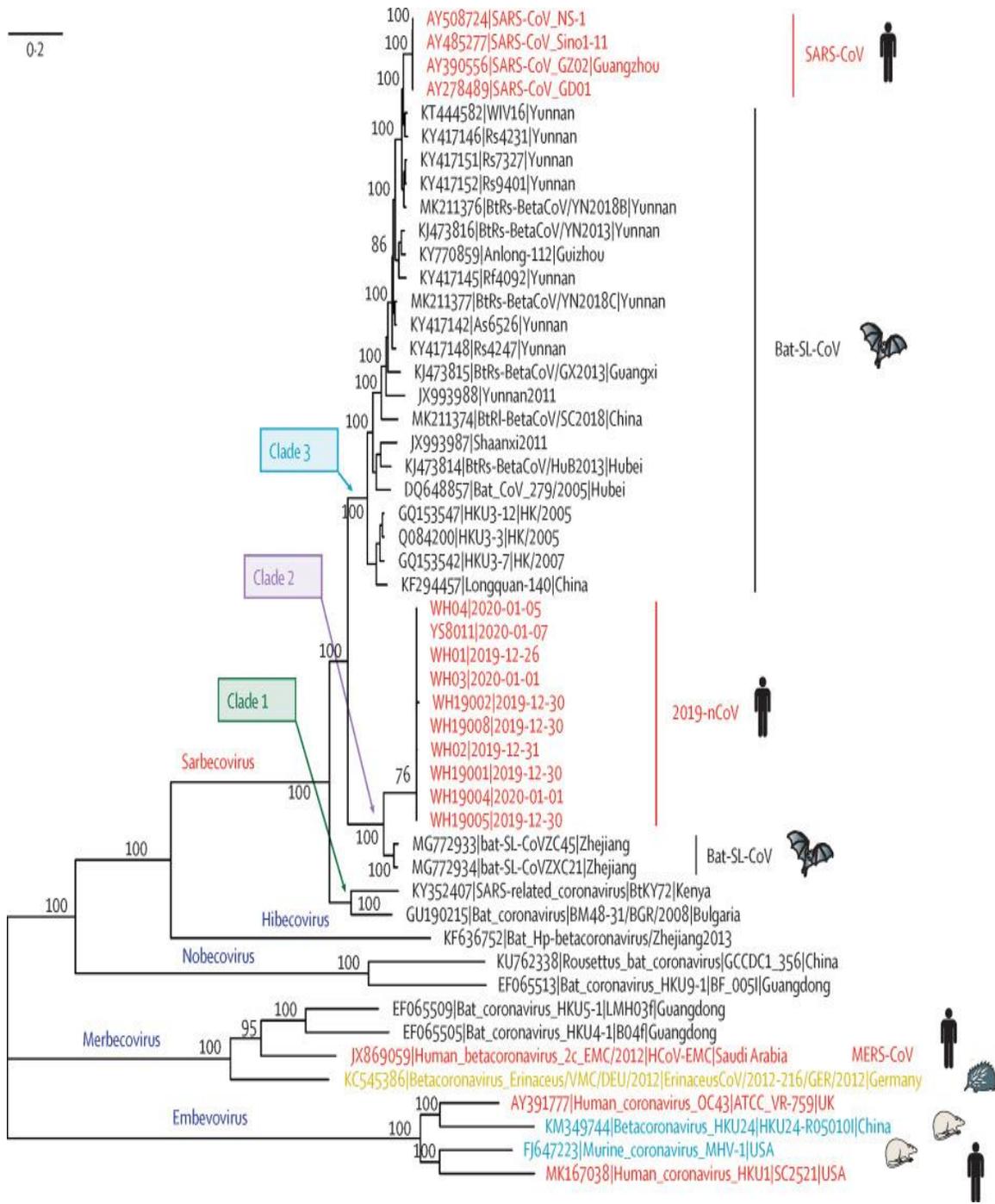


Figura 2. Filogenia de los coronavirus (13)

El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un RNA de una sola cadena de sentido positivo de unos 30,000 nucleótidos y 6 ORF (*Open Reading Frames*), idénticos al resto de coronavirus, y varios genes adicionales. La mayoría de estos genes presentan una homología del 80% con el antiguo virus SARS- CoV; sin

embargo, los genes implicados en la replicación (ORF1ab) presentan una homología del 94% con este virus. A pesar de lo anterior, la secuencia de los genomas detectados en pacientes, muestra que las cepas humanas constituyen un linaje distinto del SARS- CoV, pero muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG13)(13,14).

Las semejanzas genéticas confirman que el origen del SARS-CoV-2 sería algún murciélago salvaje de la zona, y debido a esto Zhou, et al (2020), propone que este coronavirus pudiera ser un recombinante genético entre una cepa de murciélago y el de otra especie animal (quizás un huésped intermediario) (9).

Dado que los virus cambian con el paso del tiempo, la OMS, en conjunto con asociados, expertos, autoridades nacionales, institutos e investigadores, han seguido la evolución del SARS-CoV-2 desde enero del 2020. Fue a finales de este año, cuando empezaron a aparecer variantes del virus (Tabla 1), por lo que se empezaron a categorizar entre “variante de interés” (*Variant of Interest, VOI*), “variante de preocupación” (*Variant of Concern, VOC*) y “variante de bajo monitoreo” (VBM); con el fin de priorizar, dar seguimiento e investigación a escala mundial, y en última instancia, orientar la respuesta a la pandemia de COVID- 19 (15)

Una variante funcional debe cumplir alguno de los siguientes criterios:

- Aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en la epidemiología de la COVID-19.
- Aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad.
- Disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los medios de diagnóstico, las vacunas y los tratamientos disponibles.

Tabla 1. Variantes del SARS-CoV-2.

Variante	Descripción	Clasificación de variante
Ómicron	Variante identificada por vez primera en Sudáfrica. Posee alta rapidez de transmisión y tiene alta posibilidad de presentar síntomas de gravedad, principalmente en personas sin vacuna. Así mismo, posee una posible reducción en tratamiento con anticuerpos monoclonales y sueros postvacunación.	VOC
Alfa	Identificada por primera vez en Reino Unido; tiene la capacidad de propagarse rápidamente, ocasionando que más personas se enfermen gravemente y mueran.	VBM
Beta	Identificada por primera ocasión en Sudáfrica, es la variante de mayor propagación. En su tratamiento se utilizan algunos anticuerpos monoclonales son poco efectivos.	VBM
Gamma	Variante identificada en Japón y Brasil, se clasifica en este grupo ya que su propagación es más rápida. En su tratamiento se utilizan algunos anticuerpos monoclonales son menos efectivos contra esta variante.	VBM
Delta	Variante identificada en la India. Tiene una propagación rápida, también posee la capacidad de causar casos más graves. En su tratamiento se utilizan algunos anticuerpos monoclonales son menos efectivos contra esta variante.	VBM

Nota: VOC (Variante de preocupación); VBM (Variante de bajo monitoreo) Tabla tomada de CDC, 2021 (16)

### *Estructura molecular del SARS-CoV-2*

El SARS-CoV-2, está cubierto por las proteínas *spike* (S), así como las proteínas de membrana (M) y la de envoltura (E) se colocan entre las proteínas S en la envoltura del virus (Ver Fig. 3).

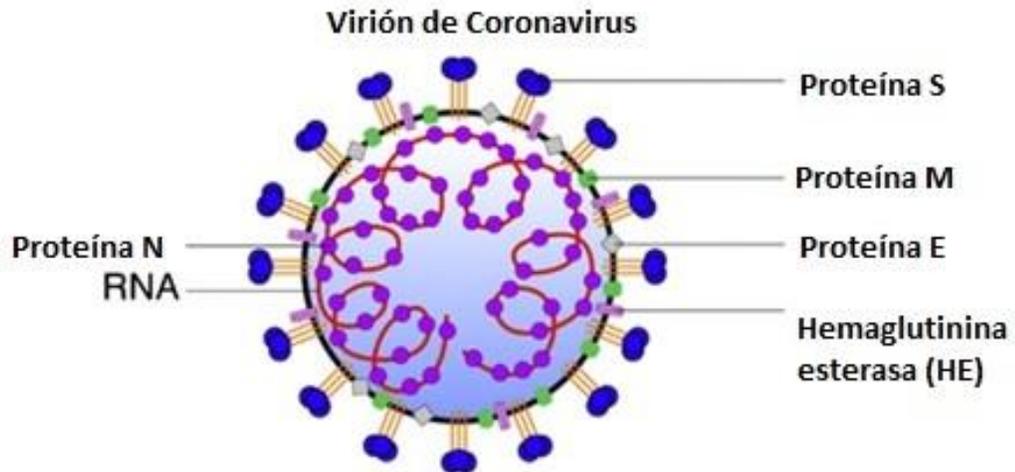


Figura 3. Partícula de coronavirus y las proteínas que lo componen (17).

El genoma del SARS-CoV-2, consta de 29903 nucleótidos, que comprenden el 5' UTR, ORF1a/b que codifica 16 nsps (*Nonstructural Proteins, NSNP*) para la replicación, cuatro genes que codifican proteínas estructurales incluyendo proteínas S, E, M y N, seis genes accesorios que codifican seis proteínas accesorias como ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 y ORF10, así como el UTR de 3' (Ver Fig. 4)(18)

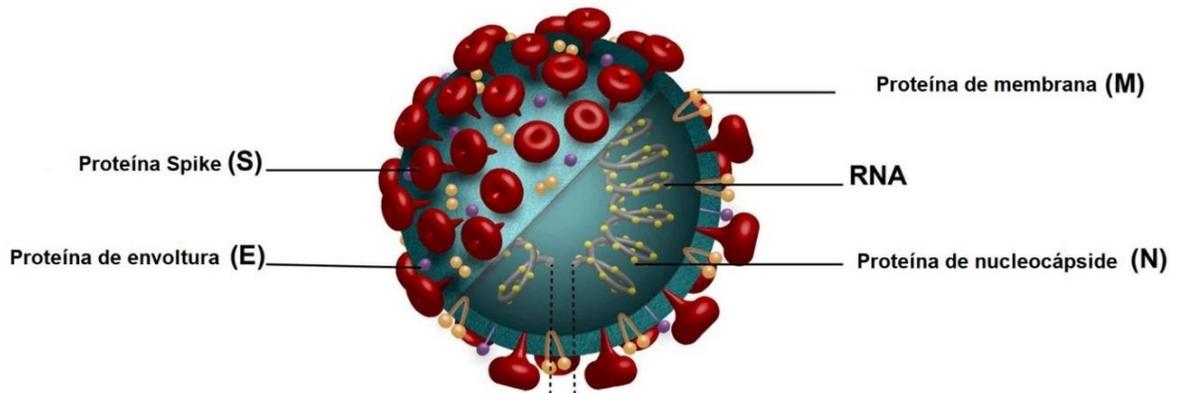
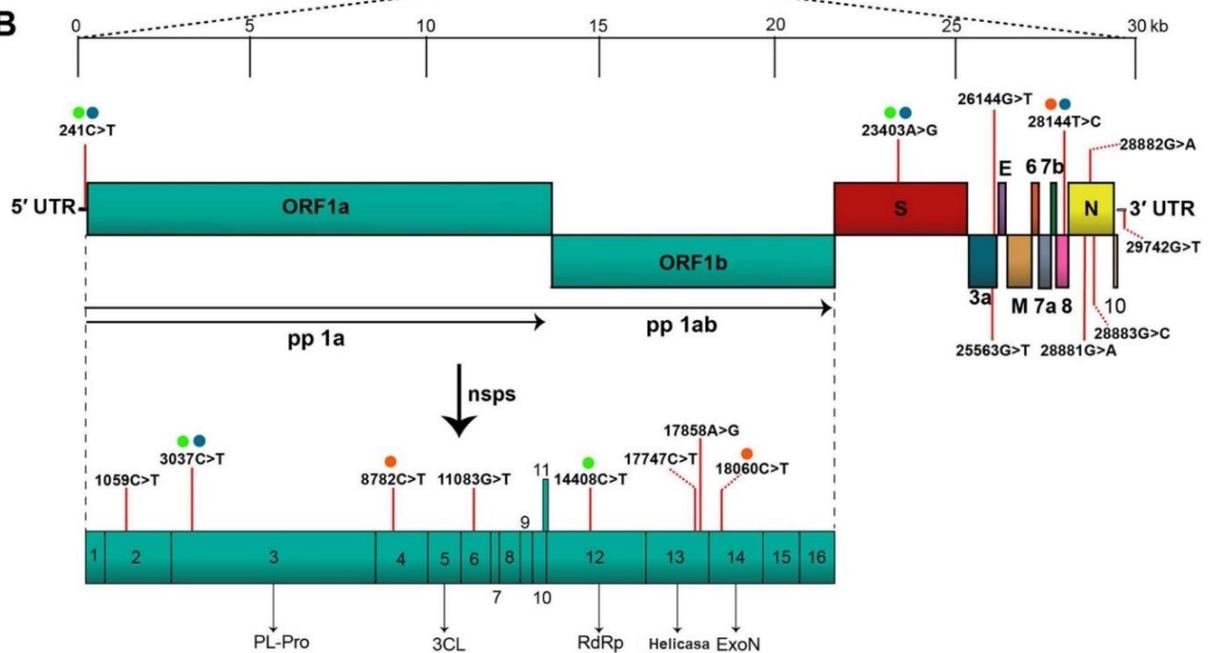
**A****B**

Figura 4. Presentación esquemática de la estructura y organización del genoma del SARS-CoV-2 basada en la secuencia de referencia (18).

### Vía de entrada y transmisión

La principal fuente de contagio del SARS-CoV-2 es en aerosoles (fecales o u orales, de una persona contagiada) y de persona a persona, que se produce a través de gotitas, manos o superficies contaminadas. Las partículas virales presentes en las secreciones del sistema respiratorio de una persona infectada, van a infectan a otras a través del contacto directo con las mucosas de esta persona, con una mediana de periodo de incubación de entre 2 y 15 días (19).

La transmisión sigue siendo posible aproximadamente hasta 8 días después de que aparecen los síntomas. Los pacientes pueden seguir mostrando una prueba que identifique la presencia del virus, como Reacción en Cadena de Polimerasa con Retrotranscripción Cuantitativa (*quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, qRT-PCR*), durante varias semanas después de terminados los síntomas; sin embargo, la positividad de la PCR no se relaciona con la transmisión clínica (20). La transmisibilidad tan alta de SARS-CoV-2 puede deberse a sus características virales únicas, ya que su contagio se produce principalmente después del inicio de la enfermedad y alcanza su punto más alto de infección después de la gravedad de la enfermedad (19).

### *Mecanismo de infección*

Para que el SARS-CoV-2 pueda infectar, la proteína S debe ser hidrolizada por proteasas pulmonares para dar lugar al fragmento S1, responsable de la unión al receptor, y al fragmento S2, responsable del proceso de fusión.

La proteína S1 se divide en dos dominios funcionales: un dominio N- terminal (S1-NTD) y un dominio C- terminal (S1-CTD) que facilita la unión a la Enzima Convertidora de Angiotensina (*Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2*) o también llamado receptor de superficie ACE2 (21); este receptor se distribuye principalmente en las células epiteliales del pulmón y el tracto gastrointestinal, también podemos encontrarlo en células endoteliales arteriales y venosas, en piel, los ganglios linfáticos, los conductos biliares del hígado, células parietales del riñón y el cerebro (22–24). Por esto es que la infección afecta también a estos órganos.

### *Respuesta inmunológica*

Debido a que la entrada del virus es a través de las vías respiratorias altas, donde comenzará a estimular al sistema inmunológico, progresará a las vías respiratorias bajas donde se replicará y podrá desencadenar una neumonía con diferentes grados de gravedad.

Una vez teniendo entrada vía el receptor ACE2, el virus se replicará en estas células (células epiteliales de los alvéolos pulmonares, células endoteliales y en

macrófagos alveolares), que serán destruidas y generarán estrés oxidativo, que es el efecto dañino de los radicales libres en los sistemas biológicos, provocado por la deficiencia de los antioxidantes e incremento de las especies reactivas de oxígeno, lo que permite la amplificación del ciclo viral y su transmisión a otras células adyacentes, y la generación de señales de alarma como los Patrones Moleculares de Daño Asociado (*Damage-Associated Molecular Pattern*, DAMP ) (Ver Fig. 5)(25).

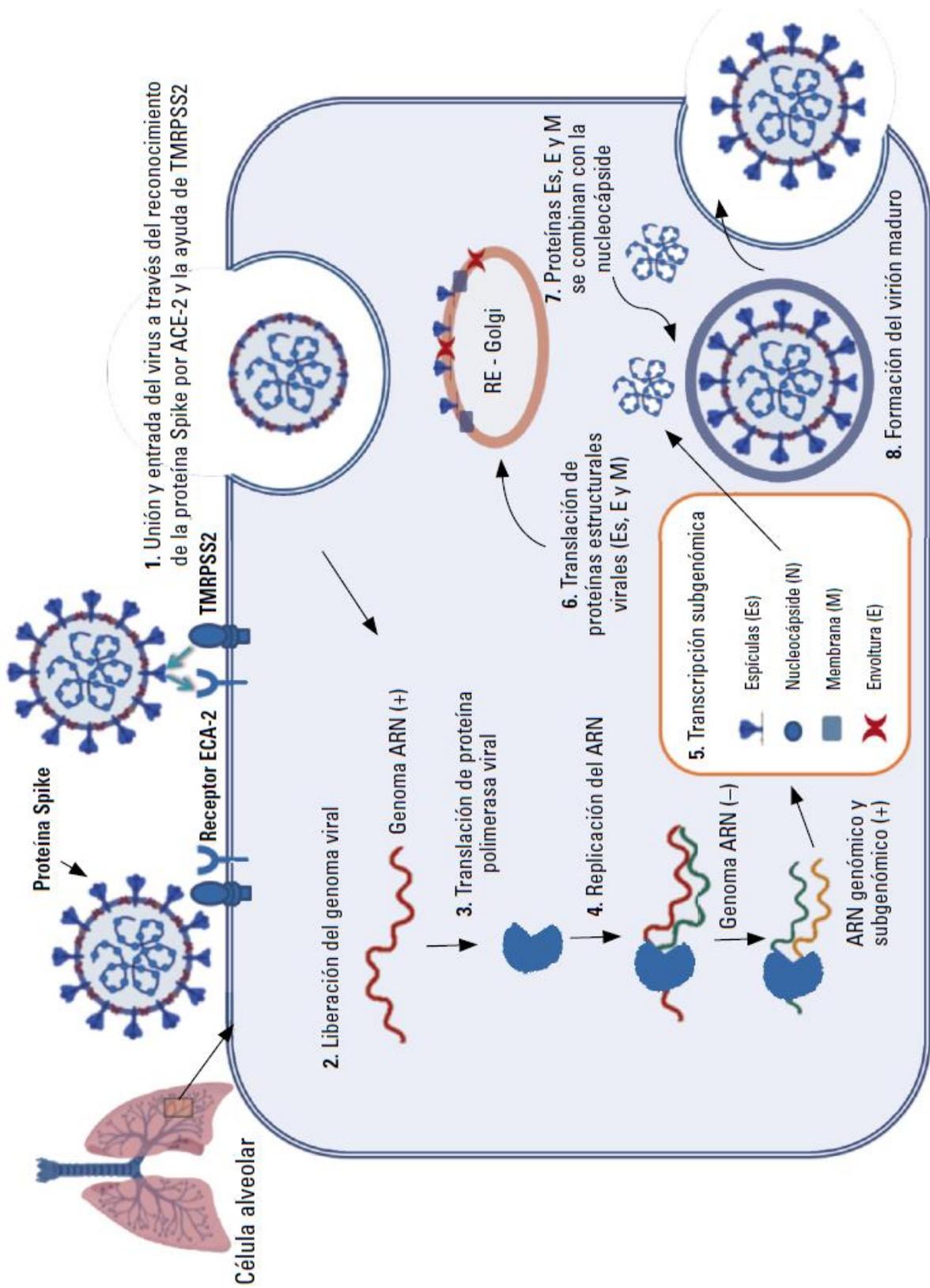


Figura 5. Mecanismo de infección del SARS-CoV-2 (24)

Las células centinela innatas como macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas, *Células NK (Natural Killer cells, NK cells)* y otros mecanismos defensivos humorales como el sistema del complemento y anticuerpos naturales o inducidos previamente, detectan estas señales de alarma.

La presencia de linfocitos T de memoria y los anticuerpos, producidos por infecciones víricas previas o neumonías previas, podrían ser clave en la fase inicial de la infección por SARS-CoV-2 y su rápida eliminación; o ayudar al mecanismo de infección mediante el proceso de Infección Facilitada por Anticuerpos (*Antibody Dependent Enhancement, ADE*), que es un mecanismo adicional de infección que provoca que los anticuerpos opsonizantes (no neutralizantes), sirvan como vía de entrada del virus a células macrófagas mediante receptores Fc presentes en la membrana de estas células (24).

Los macrófagos alveolares pueden ser activados *in situ* por la presencia del virus o de células adyacentes infectadas, liberando rápidamente citocinas proinflamatorias como IL- $\beta$ , IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-8 que afectarán la permeabilidad y composición molecular de los endotelios alveolares; otros mecanismos inmunológicos como la activación de los mastocitos encargados de liberar histaminas, el complemento produciendo anafilotoxinas C3a y C5a o anticuerpos naturales o inducidos, colaboran en la activación del endotelio(24).

La activación del endotelio es un proceso que se lleva a cabo en el sitio de inflamación, y se caracteriza por la secreción de citocinas, como interleucina 1(IL-1), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (*Platelet Derived Growth Factor, PDGF*), el fibroblasto básico (*Fibroblast Growth Factor Basic, bFGF*) y los factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica para monocitos [*Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1*]), y la exposición de proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión celular (*Cell Adhesion Molecules, CAM*) para receptores específicos de leucocitos circulantes (26,27).

Debido a lo anterior, habrá un reclutamiento de células y la amplificación de la inflamación inicial.

Posteriormente, habrá un proceso de diferenciación para que finalmente las células presentadoras de antígeno (*Antigen Presenting Cells, APC*) y células dendríticas, procesen a las partículas virales, y migren a los órganos linfoides secundarios (*Secondary, Lymphatic Organ, SLO*) más cercanos, donde podrán activar linfocitos T cooperadores (Th) y citotóxicos (Tc) específicos del virus, que proliferarán y se reclutarán entre el 6to y 10mo día después de la inflamación alveolar. Con esto, se liberarán citocinas que eliminarán a las células infectadas, y, a su vez, las células T cooperadoras foliculares (Tfh) interactuarán con las células B en los SLO para que produzcan un cambio en el isotipo e hipermutación somática, y elaboren anticuerpos específicos frente al virus SARS-CoV-2 (Fig 6)(24).

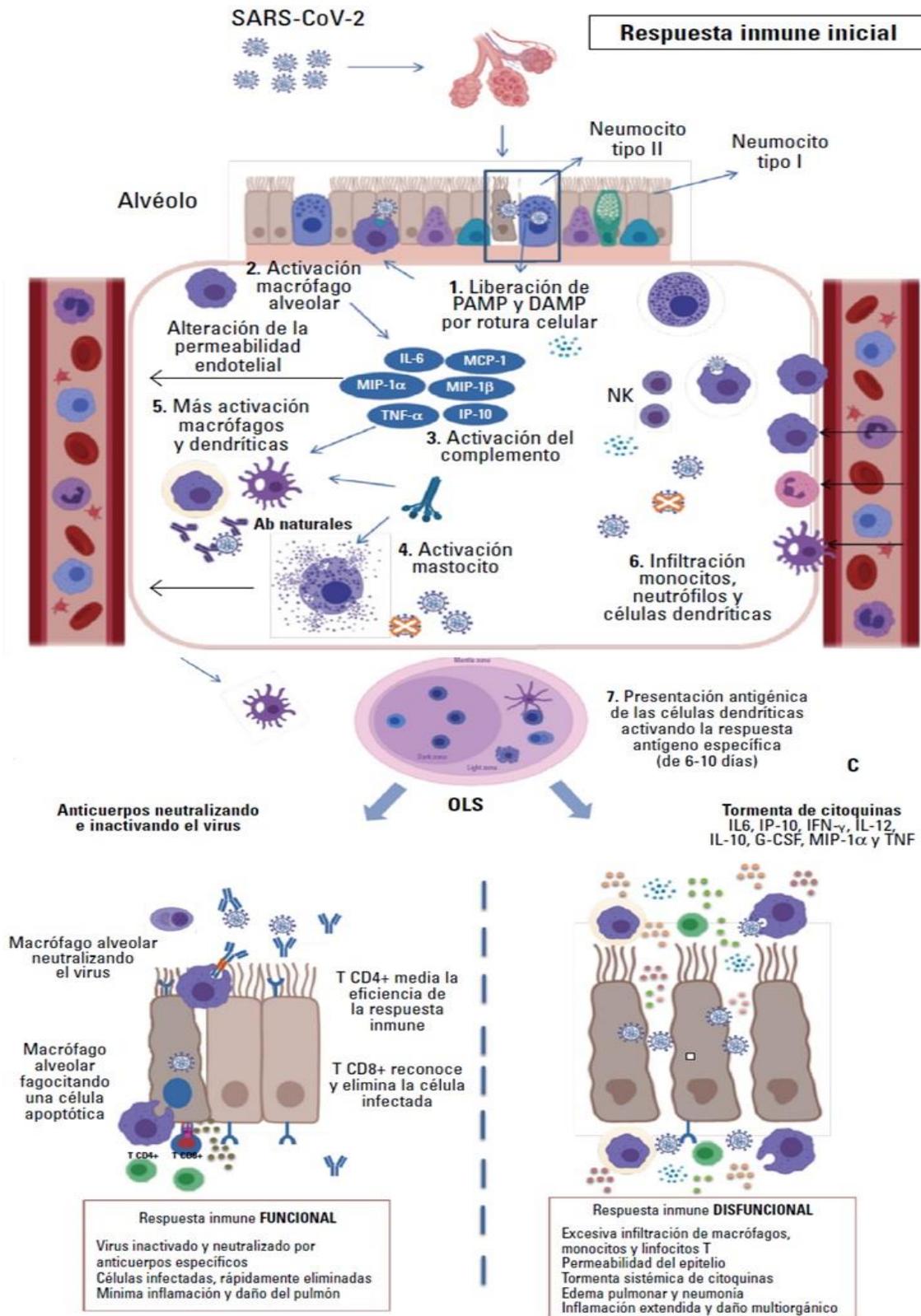


Figura 6. Respuesta inmune ante el SARS- CoV- 2 (24)

## **5. Sintomatología o presentación clínica**

Como se menciona, la enfermedad que provoca el SARS- CoV- 2 se conoce como COVID-19, comienza dentro de los 14 días posteriores a la exposición; aunque, la mayoría de los casos presentan síntomas aproximadamente 5 días después de adquirir la carga viral (28).

Actualmente se ha evidenciado que los principales factores de riesgo para un resultado desfavorable para el COVID-19 incluyen edad, cardiopatía isquémica, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar crónica (29).

Los hallazgos demuestran que todas las edades de la población son susceptibles a la infección por SARS- CoV- 2, además de que la edad media de infección es de alrededor de 50 años. Sin embargo, las manifestaciones clínicas difieren con la edad. En general, los hombres mayores de 60 años con comorbilidad, tienen más probabilidad de desarrollar una enfermedad respiratoria grave (29).

Los síntomas más comunes del COVID- 19 son: fiebre, fatiga, tos seca, pérdida de olfato y gusto. Los síntomas más variantes son producción de esputo, hemoptisis, diarrea, anorexia, dolor de garganta, dolor en el pecho, dolor muscular, disnea, escalofríos y náuseas y vómitos, tal como se ha observado en pacientes habitantes de China y México (30,31).

Las tomografías computarizadas (TC) de tórax de los pacientes infectados suelen mostrar lesiones bilaterales de opacidad en vidrio deslustrado en los pulmones posterior y periférico, señal de la neumonía provocada por SARS- CoV-2. Bernheim y col. (2020), observaron hallazgos de TC normales en las primeras etapas de la enfermedad (0-2 días), alcanzando un máximo de compromiso pulmonar cerca del décimo día después de iniciados los síntomas (32,33).

Yan- Mei Chen, et al (2020), reporta la existencia de lesiones en múltiples tejidos y daños en órganos como: pulmones, hígado, cerebro, testículos, riñones e intestino (Ver Fig. 7).

El SARS- CoV- 2 puede causar secuelas cardiovasculares directas como indirectas, incluyendo lesión miocárdica, síndromes coronarios agudos (SCA), miocardiopatía, arritmias y choque cardiogénico.

Los pacientes con comorbilidades como: diabetes y/u obesidad tienen riesgo de desarrollar una enfermedad más grave por COVID-19. También se han descrito diversas manifestaciones neurológicas, como: dolor de cabeza, mareos, mialgia y/o fatiga, anorexia, anosmia, ageusia, confusión o alteración de la conciencia, también se ha informado de polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, meningoencefalitis, síndrome de encefalopatía hemorrágica posterior irreversible y encefalopatía necrosante aguda.

Algunos casos presentaron manifestaciones dermatológicas como: erupción eritematosa, urticaria y vesículas similares a la varicela; otros hallazgos reportaron erupción maculopapular, lesiones vesiculares y lesiones livedoides y/o necróticas(34).

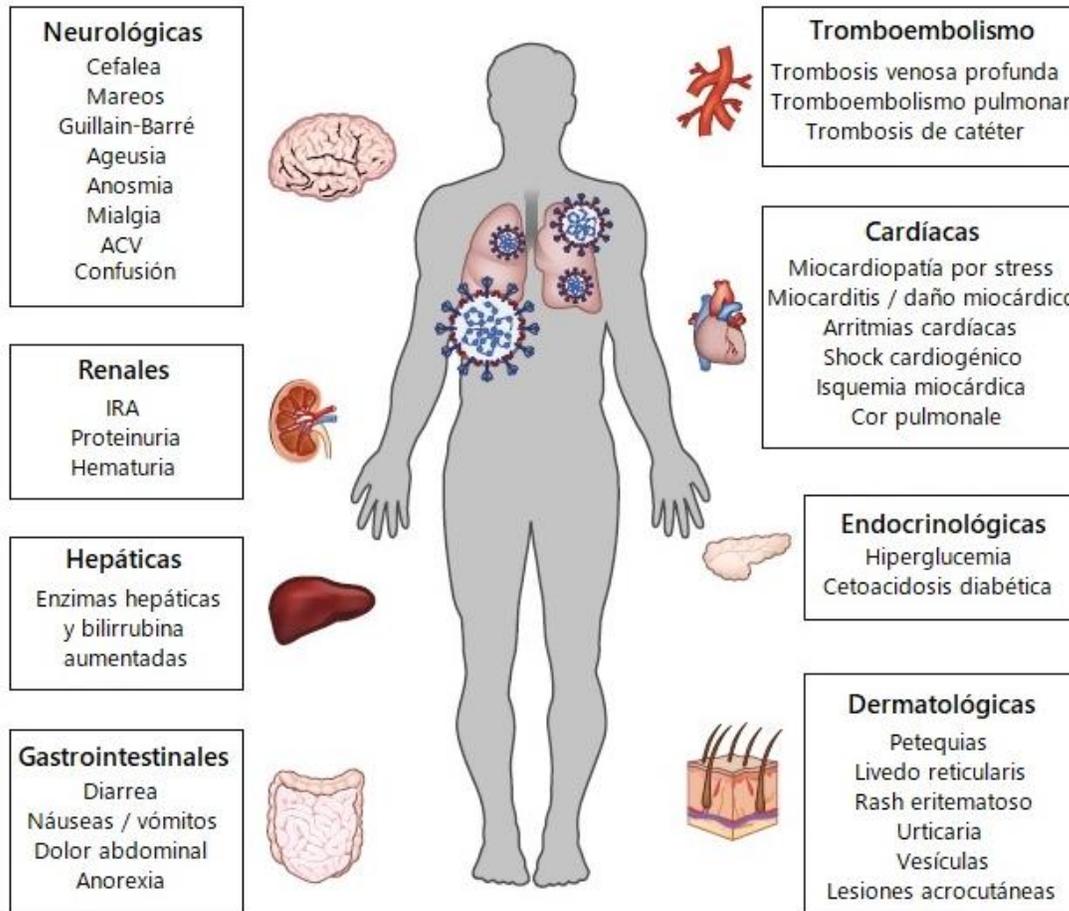
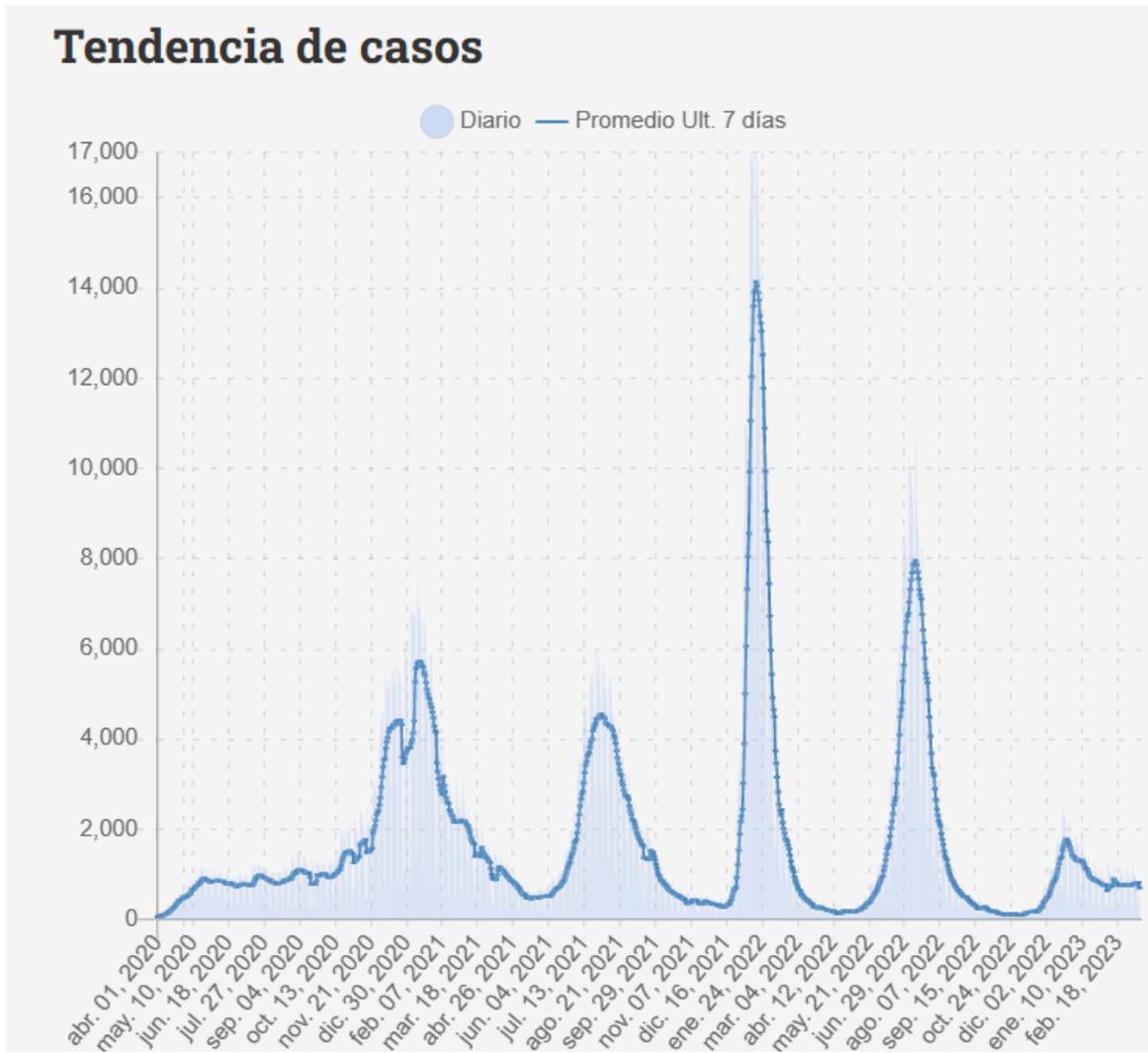


Figura 7. Figura que representa los sitios de afectación del COVID – 19 (34).

### *Epidemiología en México*

El Gobierno de la Ciudad de México implementó la aplicación de pruebas para detección de SARS-CoV-2, como respuesta a la situación emergente sanitaria. La Secretaría de Salud se encargó de dar informes constantes sobre la situación de infectados en el país. En la Figura 8 se aprecia la tendencia de casos positivos y tendencias de muerte en la CDMX de abril del 2020 a febrero del 2023(35,36).

A)



B)

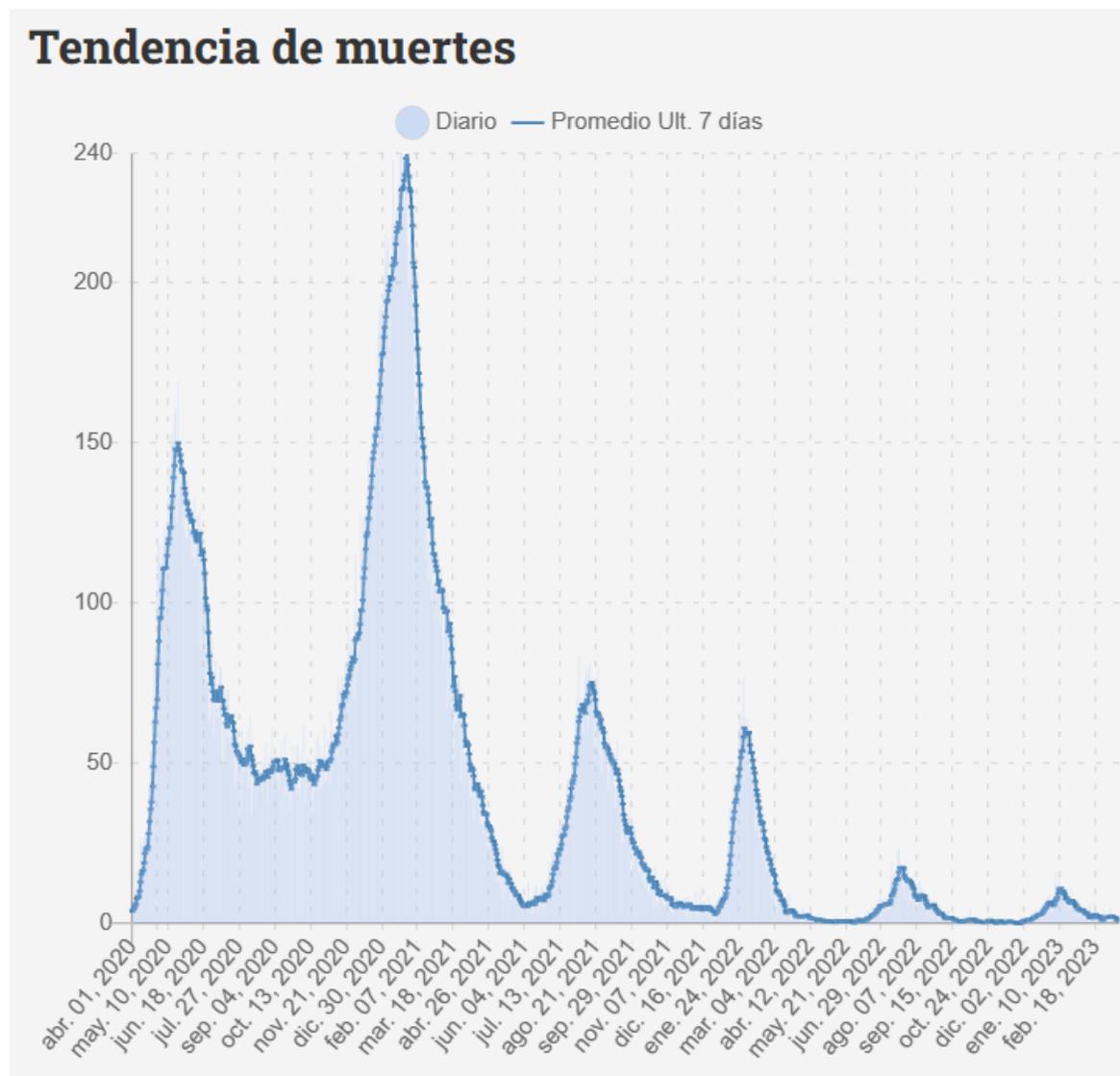


Figura 8. Gráfico que muestra la tendencia de pacientes positivos (a) y tendencia de muertes (b) en CDMX de abril del 2020 a febrero del 2023 (35,36).

## 6. Diagnóstico

Existen distintas técnicas que pueden usarse para diagnosticar si una persona tiene el SARS- CoV-2. Algunas de ellas se basan en la detección del antígeno o en la detección de anticuerpos (37).

### 6.1.1. Ensayo de Flujo Lateral (Pruebas de detección de antígeno)

Dada la urgencia sanitaria, se han desarrollado diversas pruebas de detección rápida, tal es el caso de la prueba de antígenos del SARS-CoV-2. Estas pruebas están diseñadas para detectar directamente partículas virales en muestras biológicas como secreciones nasofaríngeas. Existen varias pruebas rápidas de antígenos, sin embargo, las principales preocupaciones son la tasa de falsos negativos debido a una carga viral baja o variable, y variabilidad en el muestro (esta última tiene mucho potencial de agravar por casos en las que la carga viral es muy baja) (37).

Esta prueba es un ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral que se basa en la presencia de una almohadilla conjugada de oro coloidal y una tira de membrana prerrevestida con Anticuerpos (*Antibody, Ab*) específicos contra los antígenos del SARS-CoV-2 en una línea de prueba. Si hay antígenos del virus en la muestra, aparecerá una banda visible en la línea de prueba (marcada generalmente con una T) como conjugado de formas complejas oro Anticuerpo- Antígeno- Anticuerpo, (ver Fig. 9) (37).

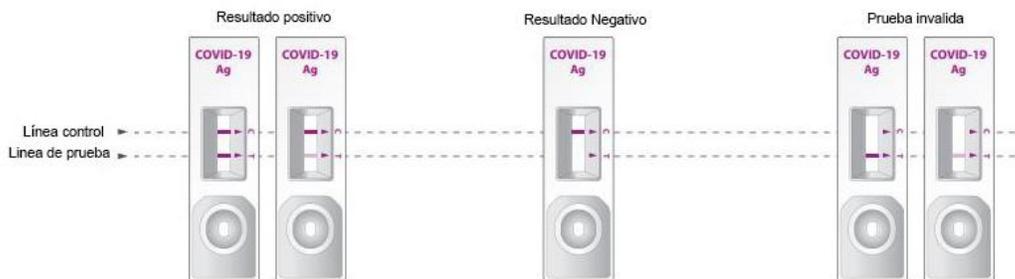


Figura 9. Posibles resultados de la prueba de antígenos para SARS-CoV-2 (38).

### 6.1.2. Pruebas serológicas

Estas pruebas también son llamadas como pruebas de anticuerpos y sirven para detectar infecciones pasadas y/o actuales por el virus SARS-CoV-2, así como para monitorear el progreso de la enfermedad y su respuesta. La prueba va a detectar

IgM e IgG en suero y plasma, ya que estos se producen a manera de respuesta por el sistema inmune contra el virus (37).

Los anticuerpos, conocidos también como inmunoglobulinas, son un conjunto de proteínas de vital importancia que circulan en el torrente sanguíneo y realizan una amplia variedad de funciones, existen 5 tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgE, IgA e IgD (39) con funciones específicas; las inmunoglobulinas leídas en la prueba son las siguientes:

- IgM: tiene un gran poder de neutralización de antígenos grandes circulantes e infecciones agudas, tiene la función de defensa primaria en infecciones y se localiza principalmente en la sangre y el líquido cefalorraquídeo. Su aparición indica reciente infección por un agente patógeno, ya que es el primer anticuerpo en generarse. Se puede encontrar en las muestras de los pacientes generalmente a partir del 8vo día después de haberse presentado síntomas (39,40) (Ver Fig. 10).
- IgG: Esta inmunoglobulina es la más abundante de todas. Se localiza principalmente en los líquidos corporales y brinda protección contra bacterias e infecciones virales. Su aparición en pruebas es aproximadamente en el día 14 – 16 de que inicia la infección (39,40)(Ver Fig. 10).

El primer anticuerpo producido es la IgM, que se produce algunos días después de la infección (aproximadamente 8 días después de iniciados los síntomas en caso de ser sintomático) y dura comúnmente dos semanas. Las IgG se producen posteriormente y tienden a durar más tiempo. Por tanto, una infección temprana se determina por la detección de IgM en la muestra del paciente, mientras que una prueba con IgG indica una infección actual o previa (37–39).

Esta prueba carece de una detección temprana, su precisión va a depender del tiempo de exposición al virus y presenta diversas intervenciones en las lecturas por

la producción de anticuerpos por factores de la persona a la que se le aplica la prueba (32).

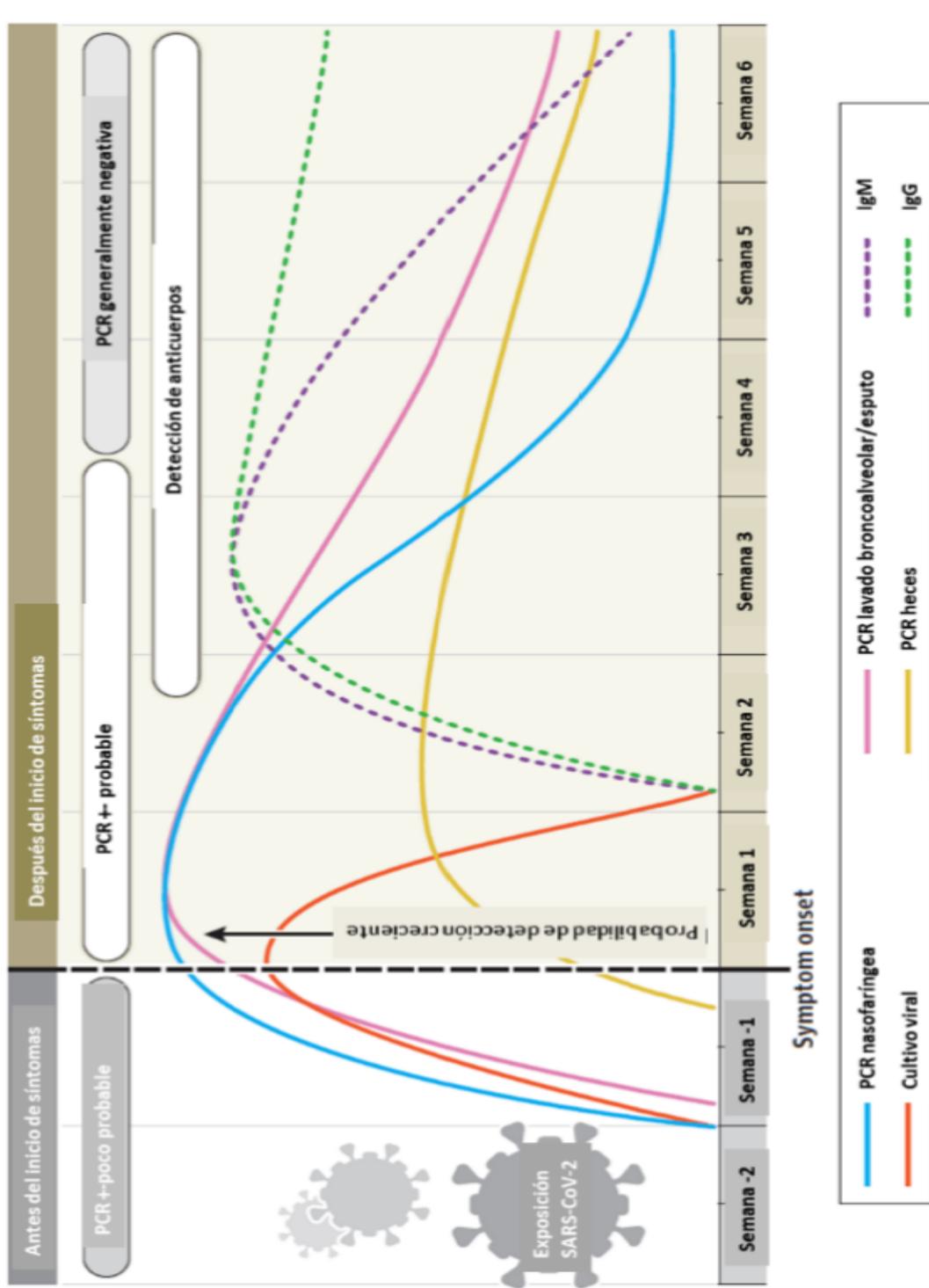


Figura 10. Figura que muestra la cinética del virus SARS-CoV-2 y la prueba que es ideal según el tiempo de infección (Figura obtenida de (41)).

### 6.1.3. Pruebas moleculares

Las pruebas moleculares son las más indicadas para la detección de SARS-CoV-2, ya que son más precisas dado que apuntan e identifican patógenos específicos. Considerando que se trata de un virus de RNA, existen 3 métodos principales para el diagnóstico del SARS-CoV-2: qRT-PCR, amplificación isotérmica y método de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente inter espaciadas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR*). Estos métodos siguen el protocolo establecido por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (*Center for Disease Control and Prevention, CDC*) para la recolección de muestras de pacientes con COVID-19 (37,42).

#### *qRT-PCR*

Este método es el más confiable y por ende estandarizado para diagnosticar SARS-CoV-2 con alta sensibilidad y especificidad (43). En este método el cDNA se genera a partir del RNA extraído del virus con *primers* específicos para los siguientes genes *2019nCoV-N1 (N1)*, *2019nCoV-N2 (N2)* y *RNAse P*. Para esta técnica se utilizan principalmente muestras del sistema respiratorio superior; sin embargo, también pueden utilizarse sueros, secreciones oculares y heces (Figura 10) (44–46).

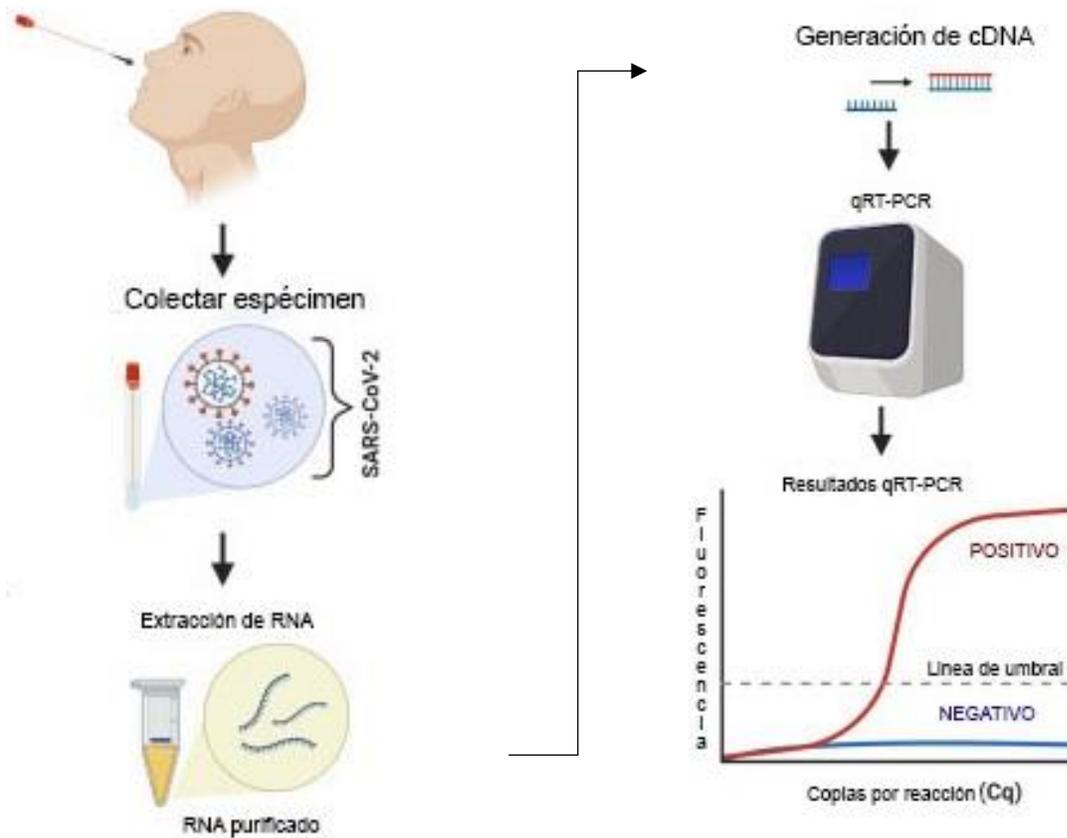


Figura 11. Método de qRT-PCR (37) .

La qRT-PCR utiliza tres controles para asegurar el resultado legítimo; cuando es positivo confirma la presencia de RNA viral en el espécimen como se ve en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados esperados e interpretación del método qRT-PCR

2019nCOV-N1	2019nCOV-N2	RNaseP	Resultado (SARS-CoV-2)
+	+	+/-	Positivo
Si solo 1 de los 2 objetivos es positivo			No determinado
-	-	+	Negativo
-	-	-	No válido

Tabla tomada de Dhamad y Abdal, 2020 (37)

A pesar de que la qRT-PCR es el método de “oro” y el más utilizado para diagnosticar el virus en curso, tiene algunas limitaciones y deben considerarse las habilidades profesionales de alto costo necesarias, el tiempo que se requiere desde la obtención de la muestra hasta la generación de resultados y que su realización es obligatoriamente en laboratorio (47).

### *Amplificación isotérmica*

Esta técnica amplifica un ácido nucleico de manera rápida y específica, por una polimerasa con alta actividad de desplazamiento de hebras y diferentes sets de *primers* a temperatura constante (60-65 °C) sin la necesidad de ciclos térmicos (48). En esta prueba se lee cierta región del gen RNA polimerasa dependiente de RNA (*RNA-dependent RNA polymerase, RdRp*) del SARS-Cov-2 mediante amplificación con *primers* específicos y los resultados se muestran en poco tiempo, mostrando un resultado positivo en tan solo 5 min y un negativo en 13 min, ver Fig. 12. Tiene un rendimiento del  $\geq 94\%$  de sensibilidad y  $\geq$  de especificidad. Sin embargo, resultados publicados por Harrison, et al (2020), mostraron que la sensibilidad y especificidad general eran del 74.73% y 99.41%, respectivamente(49).

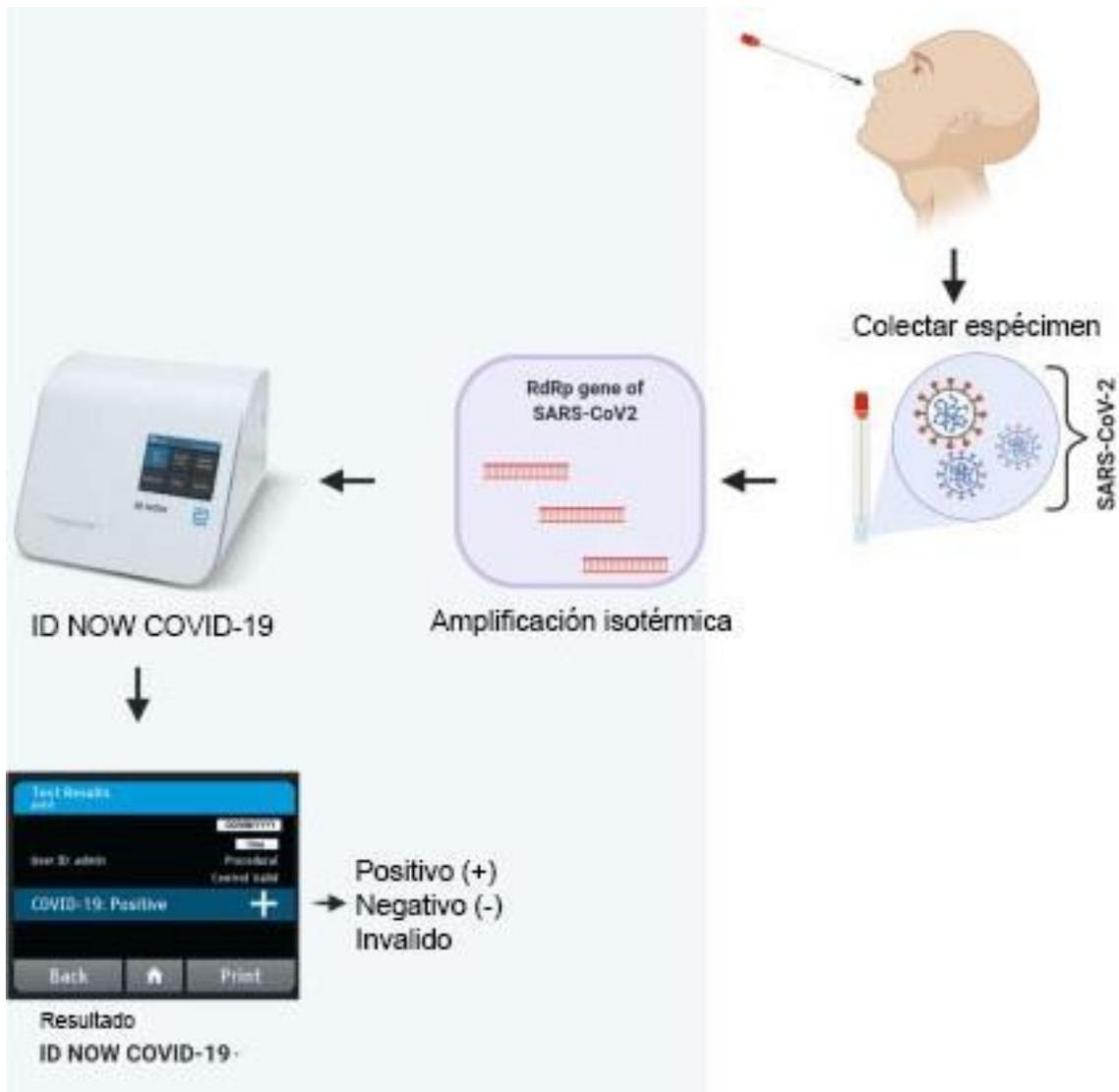


Figura 12. Método de amplificación isotérmica (37)

### Método basado en CRISPR-Cas12

En este método el RNA viral se extrae y purifica a partir de una muestra nasofaríngea, se realiza retro-transcripción y amplificación a las regiones de interés (genes N2, E, RP) a 62°C durante 20 min mediante *primers* específicos usando la técnica de amplificación isotérmica mediada por ciclos con retro-transcripción (*Loop Mediated Isothermal Amplification*, RT-LAMP). Posteriormente, las RNA guía (*Guide RNAs*, *GRNA's*) unidas a las proteínas Cas12 (*CRISPR associated protein 12*, *CAS-12*) se anclan en regiones CRISPR de los genes de interés (gen E, N2 y RP),

posteriormente con ayuda de una sonda reportera el resultado es leído por un detector de fluorescencia o una tira de flujo lateral (Figura 13) (50)(48,51,52).

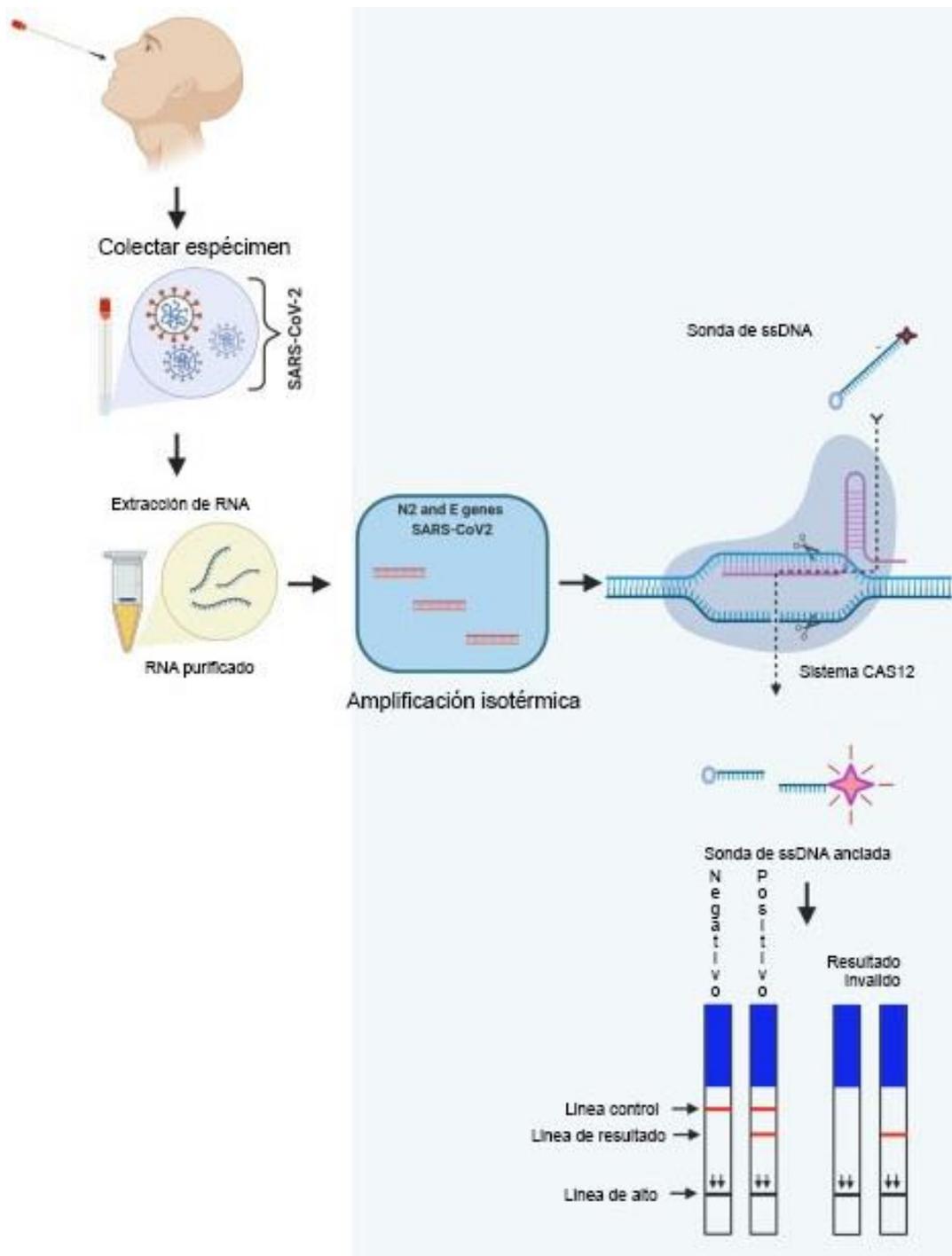


Figura 13 Método CRISPR-Cas12 (37)

Ambos genes N2 y E deben ser positivos para considerar el resultado positivo de la muestra (Tabla 3) Broughton, et al (2020), mostraron que el método era fiable para detectar coronavirus en muestras de hisopo respiratorio con un 90% de sensibilidad y una especificidad del 100%. Además de ser un método que no requiere ciclos, puede ser usado como Pruebas de Laboratorio en el Lugar de Asistencia (*del inglés Point of Care Testing, POCT*), rápido (< 50 min) y barato (37,52).

A su vez que requiere menos equipos y el resultado puede ser visualizado a “ojos desnudos”. Sin embargo, requiere solución de problemas y diseño específico de todas las enzimas, *primers* y reporteros utilizados en el método (37).

Tabla 3. Resultados esperados e interpretaciones del método CRISPR-Cas12 para SARS-CoV-2

Gen N	Gen E	RNaseP	Resultado
+	+	+/-	Positivo
+	-	+/-	Indeterminado
-	+	+/-	Indeterminado
-	-	+	Negativo
-	-	-	No válido

Tabla tomada de Dhamad y Abdal, 2020 (37)

#### 6.1.4. Prueba de ELISA (*del inglés Enzyme- Linked ImmunoSorbent Assay*)

La técnica de ELISA se basa en la unión competitiva de una enzima y antígeno a un anticuerpo de alta afinidad en fase sólida. La enzima conjugada con un anticuerpo reacciona con un sustrato incoloro para generar un producto con reacción cromógena (se le llama sustrato cromógeno), esto se realiza por un proceso de adsorción (retención de líquidos o sólidos en una superficie de una sustancia sólida o líquida).

Dependiendo del tipo de ELISA, la prueba requiere un anticuerpo de detección primario y/o secundario, analito/antígeno, anticuerpo/antígeno de recubrimiento, tampón, lavado y sustrato/cromógeno. Esta técnica tiene 4 pasos principales: recubrimiento (con antígeno o anticuerpo), bloqueo (con adición de albumina sérica

bovina), detección (mediante agregación de un sustrato que genere coloración) y lectura final (Fig. 14).

La prueba de ELISA es relativamente rápida (2-5 h) y barata en comparación con qRT-PCR, tiene una especificidad superior al 95% para el diagnóstico de COVID-19 (37,53–55).

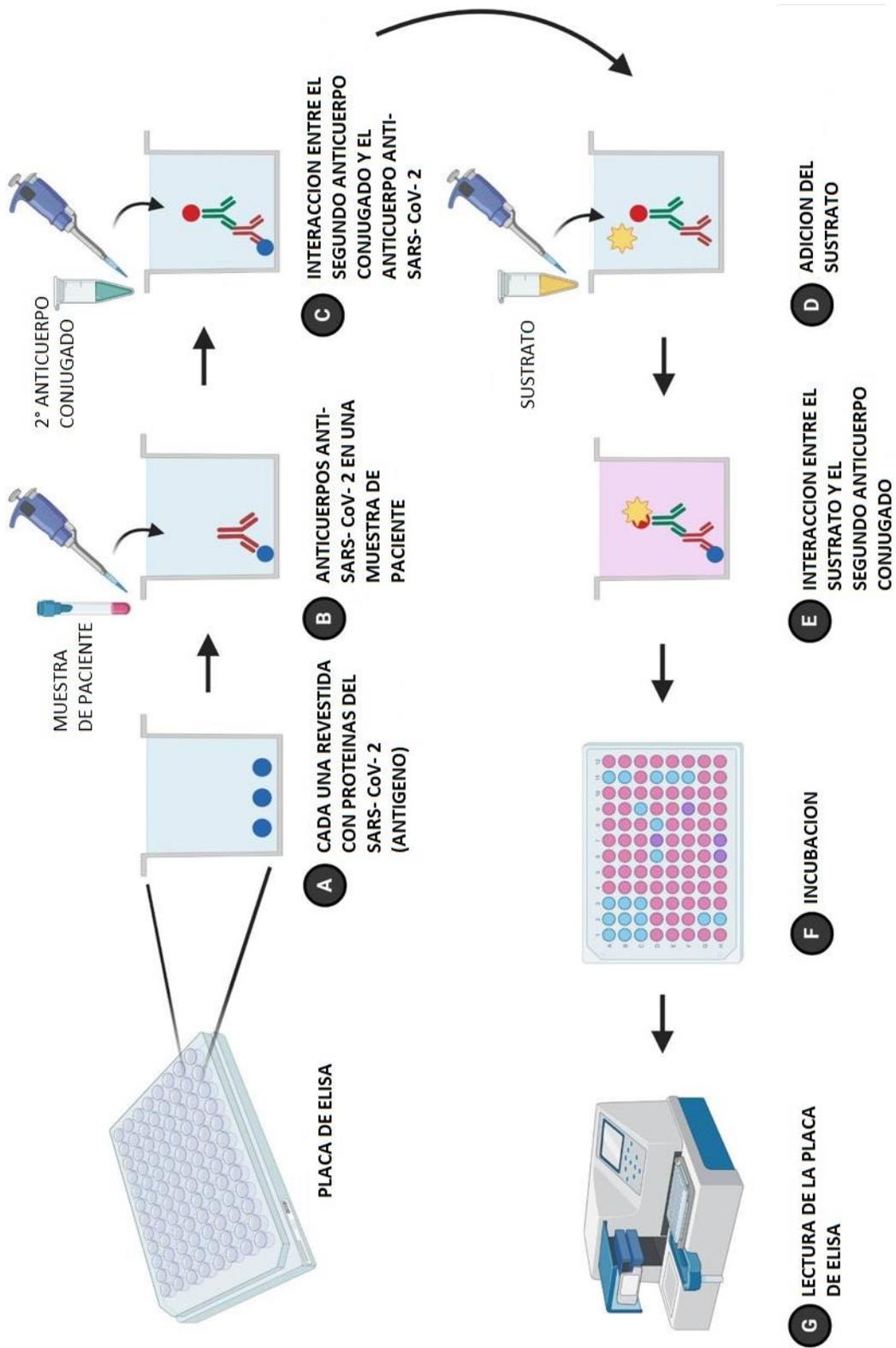


Figura 14. Prueba de ELISA (37)

## 7. Estudios de laboratorio

El laboratorio clínico tiene como objetivo contribuir al diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la evolución de una o varias enfermedades a través del análisis de muestras biológicas. Este debe asegurar que la información producida satisface las necesidades del médico, ya que estos le ayudarán al clínico a confirmar la hipótesis que este se formula previo a los estudios (56).

Por lo anterior, a los pacientes que son ingresados, se les exhorta a realizar prueba de laboratorio regulares como son: gasometría, biometría hemática (BH), estudios de suero como son: electrolitos, marcadores inflamatorios como: proteína C reactiva (*del inglés Protein C Reactive*, PCR), procalcitonina (*del inglés Procalcitonine*, PCT), Ferritina, IL-6, TNF- $\alpha$  y Lactato; pruebas de función hepática como: LDH, CK, creatinina, AST y ALT; enzimas cardiacas: pro-BNP, CK-MB, Troponina I; tiempos de coagulación (TTPa, TP y Fibrinógeno) y dímero-D (57,58).

### 7.1. Pruebas de laboratorio y su relevancia clínica.

Ya que las pruebas de diagnóstico mencionadas anteriormente (ELISA; CRISP, etc.) solo sirven para confirmar o descartar la enfermedad, más no aportan información sobre la gravedad de la misma, surge la necesidad de complementar el diagnóstico con estudios de laboratorio para la vigilancia, seguimiento terapéutico y pronóstico, más aún si consideramos que existen co- infecciones y comorbilidades. Por ellos, a continuación, se mencionan las pruebas más comunes para pacientes con COVID- 19 (57,58).

7.1.1. Gasometría: Esta técnica es principalmente usada para determinar los niveles ácido - base en sangre y de su función respiratoria, sus valores normales se presentan en la tabla 4 y en la figura 15 se aprecia un resumen rápido de la interpretación de los principales parámetros utilizados (59):

Tabla 4. Tabla de valores de la gasometría.

<b>Presión arterial parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>):</b> 80 – 100 mmHg
<b>Presión arterial parcial de (PaCO<sub>2</sub>):</b> 37 – 43 mmHg
<b>Diferencia alveolo arterial de oxígeno (ΔAaCO<sub>2</sub>):</b> 5 – 10 mm Hg pH: 7,37 – 7,43
<b>Bicarbonato (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>):</b> 22 – 26 mEq/L
<b>Exceso de bases (EB):</b> ± 2
<b>Bicarbonato estándar (BCS):</b> 21 – 24 mEq/ L
<b>Saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>):</b> 96 – 100 %

Tabla tomada de Jiménez y Montero, 2010 (59)

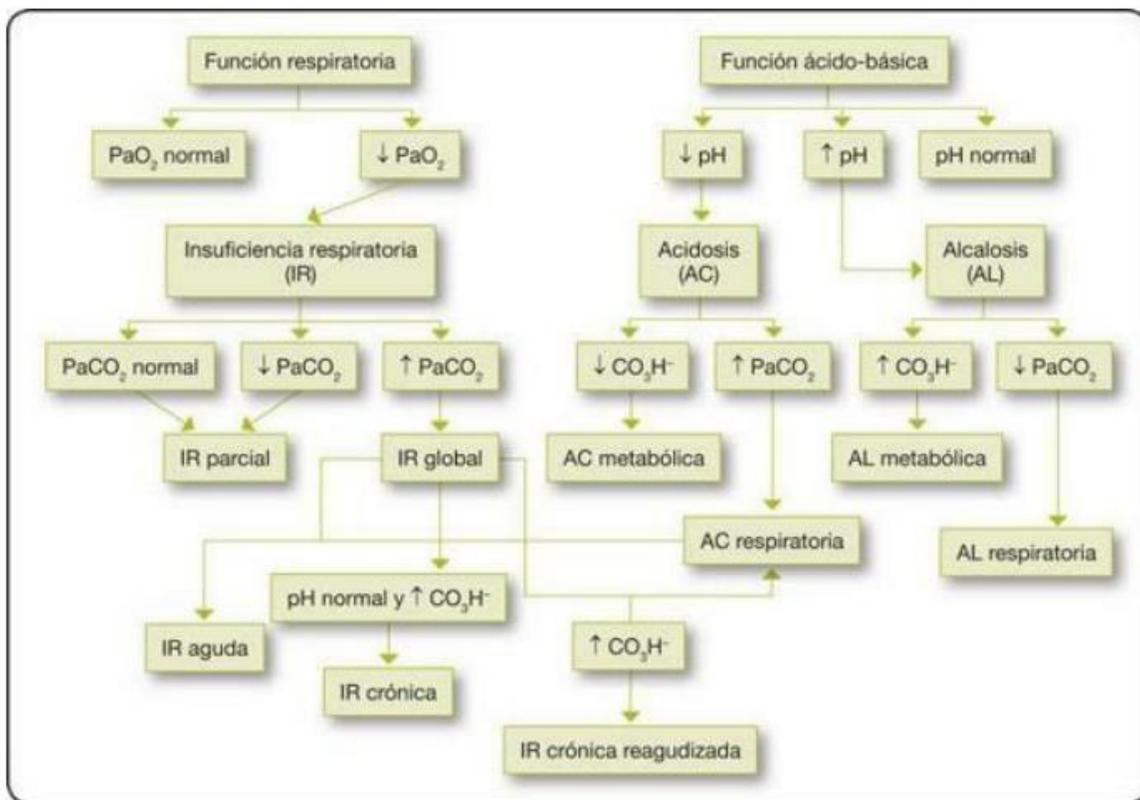


Figura 15 Figura de interpretación de la gasometría arterial (59).

La alteración de estos resultados de una gasometría básica puede derivar en alguna de las siguientes enfermedades:

- Paro cardiorrespiratorio
- Crisis de broncoespasmo
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) descompensada
- Tromboembolia pulmonar
- Neumonía con signos de insuficiencia respiratoria
- Broncoaspiración
- Edema agudo de pulmón
- Intoxicaciones agudas
- Choque de cualquier etiología
- Insuficiencia renal aguda
- Descompensación diabética aguda hiperglucémica
- Hipotiroidismo
- Insuficiencia suprarrenal aguda
- Hiperpotasemia
- Coma de cualquier origen (59)

Dado que los pacientes con COVID en estado crítico requieren de sistema de ventilación, esta prueba es indispensable para valorar que la ventilación sea la adecuada y no causar daño a los pulmones del paciente. Puesto que la ventilación mecánica es el pilar del manejo de la insuficiencia respiratoria por la enfermedad del COVID- 19, se debe monitorizar a través de la gasometría para evitar una elongación excesiva y patológica del tejido pulmonar, y esto genera un daño mecánico con liberación de mediadores proinflamatorios hacia la circulación sistémica (60).

Los resultados de interés para mantener un volumen/minuto constante son principalmente el  $p\text{CO}_2$  (35 – 60 mmHg) y el pH (7,25 – 7,45) (60).

7.1.2. Biometría Hemática (BH): La sangre es un tejido que compone cerca del 6-8 % del peso corporal, y está formada por células (eritrocitos, leucocitos, plaquetas) que circulan en un líquido llamado plasma. Los eritrocitos son los más numerosos, habiendo varios *millones*/ $\mu\text{L}$  de sangre; estos son

seguidos por las plaquetas y por ultimo los leucocitos, siendo en esta ultima los neutrófilos los más abundantes de este linaje (Ver tabla 5).

La Biometría Hemática o Hemograma, es la determinación cuantitativa y cualitativa de los diferentes componentes sanguíneos.

Los estudios por realizar son:

#### 7.1.2.1. Serie o fórmula roja:

- Cambios que inciden en la circulación de eritrocitos:
  - Valor disminuido: se denomina anemia, los tres parámetros disminuyen (Ht, Hb, Eri), aunque este decremento puede ser desproporcionado cuando existen cambios en el tamaño eritrocitario y/o la cantidad de hemoglobina contenida en ellos.
  - Valor aumentado: Denominado policitemia, donde aumenta el número de eritrocitos circulantes denominado policitemia absoluta, también puede darse un aumento transitorio en los eritrocitos circulantes denominado policitemia relativa.
- Hematocrito (Ht): Es el porcentaje de la sangre que está compuesta por eritrocitos.
- Hemoglobina (Hb): Determina la cantidad en g/dL
- Conteo eritrocitario (Eri): Es la cantidad total de eritrocitos circulantes por microlitro de sangre.

De igual manera, se incluyen los índices eritrocitarios que se calculan

- Volumen Corpuscular Medio (VCM): Es el tamaño del eritrocito expresado en femtolitros y se comporta de la siguiente forma:
  - Valor aumentado: Se presenta anemia macrocítica en la que la interferencia en la síntesis del DNA causa inhibición de la división celular y la resultante es la aparición de eritrocitos de gran tamaño. También aumenta en los casos de reticulocitosis (anemia regenerativa).
  - Valor disminuido: Se presenta en casos de deficiencia de hierro.

$$\text{Formula: } \left( \frac{Ht \times 10}{Eri} \right)$$

- Hemoglobina Corpuscular Media (HCM): Se refiere a la cantidad de hemoglobina depositada en el eritrocito expresada en picogramos:
  - Valor aumentado: En los casos de hemolisis tanto *in vivo* como *in vitro*; la hemoglobina extracelular está implicada, aunque el índice asume que toda la Hb (hemoglobina) es intracelular. Durante la reticulocitosis permanece normal o ligeramente elevado.
  - Valor disminuido: En casos de deficiencia de hierro.

$$\text{Formula: } \left( \frac{Hb \times 10}{Eri} \right)$$

- Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM): Es la cantidad de hemoglobina que está relacionada directamente con el eritrocito. Es el índice más preciso, ya que no requiere del conteo total de eritrocitos circundantes.
  - Valor aumentado: En los casos de hemolisis tanto *in vivo* como *in vitro*, así mismo puede incrementarse en los casos de esferocitosis marcada.
  - Valor disminuido: En los casos de reticulocitosis y deficiencias de hierro (61).

#### 7.1.2.2. Serie blanca o fórmula blanca:

La serie blanca va a estar por 5 líneas celulares:

- Neutrófilos: Estas células son las más abundantes en humanos, se caracterizan por su forma multilobulada de su núcleo. Dentro de sus funciones se encuentran: acudir a los puntos de inflamación aguda en respuesta a señales quimiotácticas, son la primera línea de defensa en respuesta a microorganismos invasores, fagocitando a estos (62).
- Monocitos: Este es un tipo de célula inmunitaria que nace en médula ósea y viaja por sangre hasta los tejidos del cuerpo, donde se convierte en macrófago o en célula dendrítica. El macrófago tiene la función de destruir microorganismos, ingerir el material extraño, eliminar células muertas y estimular la respuesta inmunitaria. En un proceso inflamatorio, las células dendríticas estimulan las respuestas

inmunitarias al llevar los antígenos en su superficie y presentarlos a otras células del sistema inmunitario (63).

- Linfocitos: Estas células se desarrollan en médula ósea y en los órganos linfáticos primarios y secundarios. Su principal función es regular la función inmunitaria adaptativa, reaccionando frente a materiales extraños como: microorganismos y células tumorales, se dividen en 3 líneas celulares:
  - A. Linfocitos B: Encargados de la inmunidad humoral en la que defienden al huésped contra gérmenes por medio de la secreción de anticuerpos y también se encargan de presentar antígenos a los linfocitos T, también realizan la regulación negativa de la respuesta inflamatoria y regulan la respuesta frente a autoantígenos
  - B. Linfocitos T: Los cuales tiene la función de detectar antígenos proteicos asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex*, MHC
  - C. Células NK: Encargadas de reconocer y atacar directamente a la célula infectada o célula cancerígena (55,64).
- Basófilos: Es una célula con gránulos enzimáticos que se liberan durante las reacciones alérgicas y el asma (65).
- Eosinófilos: esta célula, al igual que el basófilo tiene gránulos que se liberan durante las infecciones, reacciones alérgicas y/o asma (66).

A continuación, veremos el tipo de afectación dependiendo el linaje:

- Neutrofilia: Es el aumento en el número de neutrófilos sanguíneos, que puede aparecer de manera fisiológica y por cortos periodos de tiempo en respuesta al estrés.

De manera secundaria la neutrofilia suele aparecer secundaria a infecciones o inflamaciones agudas, y de manera menos frecuente a niveles elevados de corticoides. Para dirimir la causa, hemos de considerar si es continua o no (el estrés provoca picos de neutrofilia que desaparecen en pocas horas), así como la existencia de cambios

morfológicos en los neutrófilos (desviación a la izquierda y/o cambios tóxicos), los cuales son típicos de procesos infecciosos localizados y no ocurren en la neutrofilia por hipercorticismo.

- **Neutropenia:** Es dada principalmente por procesos de inmunodeficiencia, se caracteriza por disminución de neutrófilos. Esto puede darse por una aplasia medular, esta se acompaña de una caída del resto de líneas celulares. Se puede encontrar neutropenia en cuadros de anorexia, pirexia y en cuadros gastroentéricos.  
También se puede observar en el uso de fármacos con efecto mielo supresor y en determinados casos de leucemias mielocíticas agudas y síndromes mielodisplásicos.
- **Linfocitosis:** Se caracteriza por 3 procesos que la detonan: neoplasias linfoides, infecciones crónicas con estímulo antigénico prolongado y secundaria a estrés.
- **Linfopenia:** Este tipo es bastante común e inespecífica, y constituye uno de los hallazgos más frecuentes por infecciones, enfermedades por inmunodeficiencia y/o polimorfismo genético.
- **Monocitosis:** Este es bastante específico, se da principalmente acompañado de neutrofilia y se asocia a cuadros donde hay daño tisular muy extenso y grave o bien a procesos piogranulomatosos.
- **Eosinofilia:** Este hallazgo es principalmente relacionado a procesos alérgicos o parasitarios.
- **Basófila:** Es bastante rara y comparte etiología con la eosinofilia; suele encontrarse de manera secundaria a alergias, leucemia basófila, mastocitosis.
- **Leucemias:** estas se conforman por un grupo heterogéneo de neoplasias clonales que surgen de la transformación maligna de células hematopoyéticas. Su característica común es el acúmulo de células malignas en medula ósea y en sangre, lo que provoca fallo medular e infiltración de órganos.

7.1.2.3. Plaquetas: Estas células se dan por los megacariocitos de la médula ósea mediante el proceso de fragmentación citoplasmática, juegan un papel muy importante en la hemostasis, su variación puede ser:

- Trombocitopenia: Disminución del número de plaquetas circulantes. Que llega a darse por enfermedades inmunomediadas, trastornos genéticos o parásitos.
- Trombocitosis: incremento del número plaquetario. Se acompaña de procesos parasitarios deficiencias de hierro.

Valores normales

Los valores de referencia de la biometría hemática se pueden observar en la siguiente tabla (Tabla 5).

Tabla 5. Valores de referencia para la BH.

ESTUDIO	VALOR DE REFERENCIA
ERITROCITOS	HOMBRE 4,6 – 5,9 $\times 10^6/\mu\text{L}$
	MUJER 4,2 – 5,2 $\times 10^6/\mu\text{L}$
HEMATOCRITO	HOMBRE: 40 – 52 %
	MUJER: 38 – 48 %
HEMOGLOBINA	HOMBRE: 13.5 – 17 g/dL
	MUJER: 12.0 – 15.0 g/dL
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (VCM)	80 – 96 fL
HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (HCM)	27 – 32 pg
CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (CHCM)	32 – 36 g/dL
PLAQUETAS	150 – 500 $\times 10^3/\mu\text{L}$
LEUCOCITOS	4,5 – 10 $\times 10^3/\mu\text{L}$
NEUTROFILOS SEGMENTADOS	1.8 – 7.8 $\times 10^3/\mu\text{L}$
EOSINOFILOS	0 – 0.5 $\times 10^3/\mu\text{L}$
BASOFILOS	0 – 0.2 $\times 10^3/\mu\text{L}$
LINFOCITOS	1 – 4.8 $\times 10^3/\mu\text{L}$
MONOCITOS	0 – 0.8 $\times 10^3/\mu\text{L}$

Tabla tomada de labtestonlineseqc, 2023(67).

Entre las variables hematológicas causadas por el COVID-19, encontramos: leucocitosis con neutrofilia, linfopenia y trombocitopenia. La linfopenia ha sido el trastorno más estudiado y el más predominante en los pacientes estudiados por SARS- CoV- 2, siendo el 35 % a 90 % de pacientes con este virus que cursan con esta alteración, siendo causante de una desregulación de la respuesta inmune y provocando una respuesta inflamatoria sistémica de gran magnitud, dañando así al hospedador, se postuló que un menor recuento absoluto de linfocitos inicial es de peor morbimortalidad en el paciente (68).

La leucocitosis con neutrofilia se observó entre el 2-30 % de los pacientes al momento de la consulta o internación, esta puede deberse a una posible coinfección de origen bacteriano concomitante a la infección viral (69).

La trombocitopenia se detectó entre un 5-17 % de ingresos, sin embargo, al detectarse en pacientes internados, se informa de posibles complicaciones para él (70).

Estas afecciones se asocian principalmente al daño pulmonar severo provocado por el virus, los mecanismos a nivel medular, el secuestro y/o consumo celular producido por la severa reacción inflamatoria y la reducción en la producción plaquetaria (69).

#### 7.1.3. Marcadores inflamatorios.

- Proteína C reactiva (*C- Reactive Protein*, PCR): Este analito se produce en el hígado; se eleva cuando hay inflamación en todo el cuerpo, y pertenece a un grupo de proteínas, denominadas reaccionantes de fase aguda, que aumentan en respuesta a la inflamación. Estas son producidas por los leucocitos durante una inflamación y se mantiene durante varios días.

##### *Valores de referencia*

- Un valor normal de PCR es menor a 1 mg/dL
- Los niveles de PCR iguales o superiores a 1 mg/dL se consideran como aumento marcado (71).

Una prueba positiva, significa que hay inflamación en el cuerpo. No es determinante de alguna afección, sin embargo, algunas de las causas de que se vea elevada la PCT, son:

- Cáncer
- Ataque cardiaco
- Infección
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Artritis reumatoidea, lupus y/o enfermedades relacionadas con este
- Fiebre reumática(72)

En pacientes que tienen la enfermedad de COVID- 19 se presenta generalmente un valor de 7-9 mg/dL, esto en pacientes no críticos; sin embargo, en pacientes críticos, el valor tiende a aumentar hasta 12-14 mg/dL. De los pacientes que ingresan con PCR de 9,1 mg/dL y diagnosticados con SARS- CoV- 2, requirieron cuidados críticos (73).

- Procalcitonina (*Procalcitonine*, PCT): Es un polipéptido sérico de 116 aminoácidos, que se encuentra en el plasma en cantidades mínimas ( $<0,5$  ng/mL), este se eleva intensamente a las pocas horas de la administración de endotoxina en voluntarios humanos, así como en infecciones bacterianas sistémicas graves (sepsis, choque séptico y meningitis).

Tiene la peculiaridad de que no se altera en infecciones víricas ni en colonización bacteriana.

Entre sus usos se encuentran:

- Diagnosticar sepsis y otras infecciones bacterianas (por ejemplo, meningitis)
- Diagnosticar infecciones de riñón en niños con infecciones en vías urinarias
- Determinar la gravedad de una sepsis
- Averiguar si una infección fue causada por una bacteria
- Vigilar la eficacia de un tratamiento con antibióticos (74)

Se han descrito aumentos en los niveles de PCT en pacientes infectados con SARS-CoV-2; de manera general, en pacientes con enfermedad no severa, llegan a tener valor de 0,25 ng/mL (esto sin coinfecciones asociadas al COVID-19). En pacientes críticos este valor es mayor a 5 mg/dL (75).

- **Ferritina:** La ferritina es una proteína dentro de las células que almacenan hierro. Este examen mide la cantidad de hierro en sangre, por lo que es común solicitar este examen si se sospecha de anemia.

*Valores de referencia*

Hombres: 12 – 300 ng/mL

Mujeres: 12 – 150 ng/mL

Un nivel elevado puede deberse a:

- Enfermedad hepática debido al abuso de alcohol
- Cualquier trastorno autoinmunitario, como artritis reumatoide
- Transfusión frecuente de eritrocitos
- Demasiado hierro en el cuerpo (también llamado hemocromatosis)

Un nivel bajo puede darse por:

- Una dieta baja de hierro
- Sangrado profuso debido a una herida
- Sangrado menstrual profundo
- Absorción deficiente de hierro de los alimentos, los medicamentos o las vitaminas
- Sangrado en el estómago o intestinos

Este marcador se llega a encontrar aumentado en pacientes graves con COVID-19, se cree que esta se aumenta debido a la tormenta de citocinas provocada por este virus (76).

- **IL-6 (Interleucina 6):** Es una proteína producida por diferentes tipos de células. Permite regular la respuesta inmune, por lo que su medición puede ser útil para valorar la activación del sistema inmunitario. Esta proteína no se encuentra en sangre o se encuentra en concentraciones bajas; sin embargo, tiende a elevarse durante un proceso inflamatorio como:

- LES (Lupus Eritematoso Sistémico)
- Artritis reumatoide
- Casos de sepsis
- Diabetes
- Accidente vascular cerebral
- Enfermedad cardiovascular

Esta proteína aumentara debido a la tormenta de citocinas provocada por el SARS-CoV- 2, ver figura 6. Esta se asocia al uso de ventilación mecánica por parte del paciente (77).

- TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- alfa): EL factor de necrosis tumoral-alfa es una citocina que producen varias células del sistema inmune, principalmente macrófagos y monocitos. Esta proteína promueve la inflamación y fiebre cuando el cuerpo lucha contra algo que el sistema inmune percibe como extraño o “no propio”, como bacterias o virus.

Debido a sus propiedades inflamatorias, puede aumentar la gravedad, complicaciones y el daño asociado con las enfermedades.

#### *Valores de referencia*

El valor de la TNF va de 1 – 30 pg/mL

TNF- $\alpha$  se eleva por la tormenta de citocinas que provoca el COVID- 19 y al igual que la IL-6, se va a asociar con la gravedad de la enfermedad (78).

#### 7.1.4. Pruebas de función hepática

- Lactato deshidrogenasa (*Lactate dehydrogenase*, LDH): Es una importante enzima de la vía anaerobia del metabolismo. Pertenece a la clase de las oxidorreductasas. Tiene como función catalizar la conversión reversible de lactato a piruvato con la reducción de NAD<sup>+</sup> (Nicotinamida Adenina Dinucleótido) a NADH y viceversa.

#### *Valores de referencia*

Adultos 130 – 240 UI/L

Niños 120 – 395 UI/L

Los factores que pueden causar aumento de LDH, son:

- Enfermedad hepática
- Anemia
- Ataque cardíaco
- Fracturas óseas
- Traumatismo muscular
- Cáncer
- Infecciones como: encefalitis, meningitis o VIH (79)

Debido a la tormenta de citocinas provocada por la COVID- 19, este analito se encuentra aumentado en pacientes con infección por el virus y e posibilidad de estar agravados (80).

- Creatin cinasa (*Creatine Kinase*, CK): También conocida como creatina fosfoquinasa, es una enzima intracelular presente en grandes cantidades en el musculo esquelético, miocardio y cerebro; y en cantidades menos en otros tejidos viscerales.

Esta molécula es dimérica, y está compuesta por dos subunidades denominadas M y B. Las combinaciones de estas forman las isoenzimas CK-MM, CK-MB y CK-BB. Una concentración significativa de la isoenzima CK-MB se encuentra casi exclusivamente en el miocardio, la CK-MM se encuentra principalmente en el musculo esquelético y la CK-BB se encuentra principalmente en tejido cerebral.

La ruptura de las membranas celulares debido a hipoxia u otra lesión libera CK del citosol celular a la circulación sistémica.

#### *Valores de referencia*

Hombres: 38 – 174 UI/L

Mujeres: 96 – 140 UI/L

Un resultado alto de CK, podría significar que tiene una lesión o enfermedad en los músculos, el cerebro o el corazón. Para obtener más información, se debería realizar la medición de enzimas específicas (CK- MM, CK -MB y CK-BB)

Otros problemas relacionados con los niveles altos de CK, son:

- coágulos de sangre
- infecciones
- trastornos hormonales, como de la tiroides o de las glándulas suprarrenales
- Ciertos medicamentos
- Ejercicio extenuante (81)

Este valor se encuentra incrementado en al menos 50 % de los pacientes infectados, un promedio de 6280 UI/L; esto podría deberse al daño al miocardio y/o al musculo que presentan los pacientes infectados (69).

- Creatinina: Este analito es una molecular pequeña que se produce por degradación no enzimática de la creatina y fosfocreatina muscular. Esta producción es relativamente constante según la masa muscular del individuo. La creatinina es permeable a las membranas celulares, no se fija a células plasmáticas, no se almacena ni se metaboliza en ningún tejido y se excreta rápidamente al pasar por los riñones donde se elimina por filtración glomerular directa, esta excreción es mayor a medida que se va deteriorando el filtrado glomerular.

*Valores de referencia*

Hombres: 0.7 - 1.3 mg/dL

Mujeres: 0.6 – 1.1 mg/dL

Un nivel superior a lo normal puede deberse a:

- Obstrucción de vías urinarias
- Problemas renales, como insuficiencia o daño en el riñón, infección o reducción del flujo de sangre
- Pérdida de líquido corporal (deshidratación)
- Problemas musculares, como descomposición de las fibras musculares
- Problemas durante el embarazo, como convulsiones o hipertensión arterial causada por preeclampsia.

Niveles bajos de creatinina, pueden deberse a:

- Afecciones que comprometen los músculos y nervios que llevan a una reducción de la masa muscular
- Malnutrición (82)

En pacientes en estado crítico de COVID- 19, se encontró elevación de creatinina y daño renal, llegando a requerir diálisis. De igual manera, el estudio de pacientes fallecidos por COVID- 19 llegó a detectar un aumento de la creatinina sérica, esto sin detectar evidencia de necrosis tubular, vasculitis u hemorragia. Posteriores estudios en esta misma población, arrojaron hallazgos del virus SARS-CoV-2 en túbulos renales, pudiendo ser causantes de la elevación de creatinina en suero (83).

- **Aspartato aminotransferasa (*Aspartate Aminotransferase*, AST):** Es una enzima que se encuentra principalmente en el hígado, pero también está en los músculos. Cuando las células que contienen AST están dañadas, liberan esta enzima a torrente sanguíneo.

*Valores de referencia*

En mujeres y hombres sus valores deben oscilar de 7 – 27 UI/L

Un nivel elevado de AST puede ser indicativo de hepatitis, cirrosis, mononucleosis u otras enfermedades hepáticas. También pueden indicar problemas cardíacos o pancreatitis (84).

- **Alanina aminotransferasa (*Alanine Aminotransferase*, ALT):** La ALT es una enzima que se encuentra principalmente en el hígado. Se libera a torrente sanguíneo cuando las células hepáticas están dañadas.

*Valores de referencia*

Al igual que en la AST, su valor de referencia para ambos géneros es 1 – 21 UI/L

Un valor elevado de ALT puede indicar daño hepático por hepatitis, infección, cirrosis, cáncer de hígado u otras enfermedades de hígado (85).

Algunas publicaciones sugieren que el virus puede unirse a receptores ACE- 2 situados en las células hepáticas, esta infección resulta en casos graves donde ocurre hiperactivación inmunitaria proinflamatoria, donde esto podría ser más letal

que el propio efecto citopático del virus, y provocando valores de hasta 5 veces arriba de lo normal de AST y ALT (86).

#### 7.1.5. Enzimas cardiacas

- Péptido natriurético (*Brain natriuretic propeptide N-terminal*, pro-BNP): Este analito son péptidos (proteínas pequeñas) que se producen continuamente en cantidades pequeñas en el corazón y se liberan en grandes cantidades cuando el corazón requiere más esfuerzo.

##### *Valores de referencia*

Un nivel de pro- BNP menor a 100 pg/mL se considera normal, sin embargo, este valor puede variar según la edad, sexo y el índice de masa corporal (IMC) (87)

- CK-MB: Esta enzima se localiza principalmente en las células musculares cardiacas. Es una de las tres formas (isoenzimas) de la enzima CK.

##### *Valores de referencia*

CK- MB < 5 ng/dL

Si las condiciones físicas del paciente (principalmente dolor de pecho), y la relación CK – MB y CK total es superior a 2,5 – 3, es probable que exista una lesión cardiaca (88)

- Troponina I: La troponina es un tipo de proteína que se encuentra en los músculos del corazón. Normalmente esta no aparece en sangre. Cuando el musculo del corazón sufre un daño, libera troponina al torrente sanguíneo. A medida que el daño en el corazón aumenta, se libera más troponina en la sangre.

##### *Valores de referencia*

El valor normal de troponina I es inferior a 1,6 ng/mL

Si los resultados muestran que sus niveles de troponina son normales 12 hrs después del comienzo del dolor de pecho, es poco probable que la causa haya sido un ataque al corazón. Si se encontraran niveles altos de troponina en una o más pruebas, podría significar un ataque al corazón. Otras causas de valores altos son: insuficiencia cardiaca, enfermedades de los riñones y/o coágulos de sangre en uno o ambos pulmones (89,90).

Existen pruebas incontestables de que los aumentos de las pruebas cardíacas tienen una estrecha relación con la gravedad de la enfermedad y las serias consecuencias en pacientes con COVID- 19. En el estudio de Calvo- Fernandez et al. (2020), los autores evalúan los valores de la Troponina I y el pro BNP, ya que estos se elevan por el daño viral que sufre el paciente por la infección de SARS-CoV- 2, y que se le nombra isquemia y a su vez por la disfunción del ventrículo izquierdo del corazón y sobrecarga del ventrículo derecho (91–93).

#### 7.1.6. Tiempos de coagulación

- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa): Este estudio mide el tiempo en que tarda en formarse un coagulo en sangre; esta prueba sirve para medir el funcionamiento de factores de coagulación específicos, algunos de estos son: factor VIII, factor IX, factor XI y factor XII. En algunas ocasiones se manda para monitorizar el tratamiento con heparina u otros anticoagulantes

##### *Valores de referencia*

TTPa = 30 – 45 segundos (seg)

Si el resultado es elevado, puede significar que:

- Existe un trastorno hemorrágico como hemofilia o enfermedad de Von Willebrand. La enfermedad de Von Willebrand es el trastorno hemorrágico más común, pero por lo general causa síntomas más leves que otros trastornos hemorrágicos.
  - Enfermedad del hígado
  - Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o síndrome anticoagulante lúpico.
  - Deficiencia de vitamina K
- Tiempo de protrombina (TP) y ratio internacional normalizado (INR): Esta prueba se utiliza en la detección y diagnóstico de un trastorno hemorrágico o un estado de hipercoagulabilidad sanguínea. El INR se calcula a partir del TP y se utiliza para verificar que los tratamientos anticoagulantes son eficaces para prevenir la formación de coágulos.

### *Valores de referencia*

TP= 11 – 13,5 seg

INR= 0,8 – 1,1

Si el paciente no está tomando anticoagulantes como Warfarina, un resultado de INR por encima de 1,1 significa que su sangre está coagulando más lentamente de lo normal. Esto puede deberse a:

- Trastornos hemorrágicos
- Trastornos en los cuales las proteínas que controlan la coagulación de la sangre se vuelven demasiado activas (coagulación intravascular diseminada)
- Enfermedad del hígado
- Nivel bajo de vitamina K

Si el paciente está en tratamiento con Warfarina para prevenir la formación de coágulos, el INR debería mantenerse entre 2,0 – 3,0.

Un resultado de TP demasiado alto o bajo en alguien con tratamiento con Warfarina puede deberse a:

- La dosis incorrecta del medicamento
- El consumo de alcohol
- Tomar ciertos medicamentos de venta libre, vitaminas, suplementos, medicamentos para el resfriado, antibióticos u otros medicamentos
- Consumir alimentos que cambien la forma en la que el anticoagulante funciona en el cuerpo (94).

- **Fibrinógeno:** El fibrinógeno es un factor de coagulación (factor I), es una proteína producida por el hígado que ayuda a detener el sangrado al favorecer la formación de coágulos de sangre. Normalmente, cuando un tejido del organismo o una pared vascular están lesionados, el proceso de hemostasia permite la formación de un tapón en el sitio de la lesión para impedir o limitar el sangrado.

### *Valores de referencia*

El rango normal de fibrinógeno es de 200 – 400 mg/dL

Un resultado anormal puede deberse a:

- El cuerpo usa demasiado fibrinógeno (Coagulación intravascular diseminada)
- Deficiencia de fibrinógeno
- Descomposición de la fibrina
- Sangrado excesivo (95)
- Dímero D: El dímero D es uno de los compuestos proteicos que se produce en el momento en que un coágulo de sangre se disuelve en el organismo. Suele ser indetectable a menos que el organismo este pasando por un proceso de formación y disolución de coágulos. En tal caso, los niveles de dímero pueden aumentar.

#### *Valores de referencia*

Un valor por encima de 1,000 ng/mL se considera riesgoso para el paciente. Los resultados de dímero elevados, significan que tal vez se tenga un trastorno de la coagulación de la sangre, pero no se señala el lugar del coágulo, ni qué tipo de trastorno es. Otras causas de niveles altos son: embarazo, una enfermedad cardíaca o una operación reciente (96).

Los hallazgos más frecuentes en pacientes infectados de COVID- 19 en materia de coagulación, son:

- 1) Aumento constante de la concentración de dímero-D y fibrinógeno
- 2) Disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas
- 3) Prolongación leve de los tiempos de coagulación: tiempo de protrombina (PT) (se debe aclarar que estos cambios sutiles pueden pasar desapercibidos cuando se expresa como relación internacional normalizada [INR]) y tiempo parcial de tromboplastina activado (PTTa) (97).

## **8. Metodología**

Se realizó la búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect- ELSEVIER, BiDi UNAM, Nature Biotechnology, ACS Central Science, Nature Reviews, American Society for Microbiology, INDRE, American Medical Association, Journal of medical Virology, CDC, OMS.

La búsqueda se realizó utilizando los siguientes criterios inclusión: Investigaciones descriptivas, experimentales y cuasiexperimentales en cualquier idioma, utilizando periodos de Diciembre del 2019 a Febrero del 2023 preferentemente.

Palabras clave utilizadas: COVID- 19, SARS- CoV- 2, pruebas de antígeno COVID review, Pruebas de laboratorio usadas para COVID- 19, Pruebas bioquímicas para COVID-19, Review.

## **9. Análisis de resultados**

El virus fue identificado y nombrado como coronavirus de síndrome respiratorio agudo severo (SARS- CoV- 2) o COVID- 19; COVID- 19 es un acrónimo que significa enfermedad del coronavirus del 2019 y es dado por la OMS. Dada su relevancia, se determinó que se necesitan estudios detallados de este nuevo coronavirus, su mecanismo de infección y replicación para desarrollar enfoques terapéuticos efectivos y memoria inmunológica mediada por la vacunación, para combatir eficazmente las pandemias actuales y futuras (98).

La intervención de laboratorio juega un papel fundamental en el diagnóstico, evaluación y seguimiento durante la infección del SARS- CoV- 2.

La OMS y la guía de diagnóstico y tratamiento de China, recomiendan en primera instancia la aplicación de la prueba de ácido nucleico del SARS- CoV- 2 para confirmar que un paciente sea positivo al virus. Las pruebas de antígeno se recomiendan en lugares con alta prevalencia y durante la etapa temprana del COVID- 19.

Finalmente, las pruebas de anticuerpos, que se recomiendan durante la fase aguda de la infección y en la fase de convalecencia, y únicamente se le dará valor para medir el aumento de anticuerpos en el paciente (57,99).

Dada la naturaleza del virus, y el daño causado por este, muchas de las pruebas bioquímicas son alteradas; debido a esto, es de alta prioridad proporcionar pruebas bioquímicas de laboratorio, entre las que incluyen: hemogramas completos, pruebas de función hepática, función renal, función cardíaca, electrolitos, gases en sangre, coagulación e inflamación (57,100).

Barnalil, Seema y Pooman (2021), analiza 6 casos de COVID- 19, 5 casos graves de distintas edades y uno leve. Demostrando que los marcadores por excelencia para determinar la infección por SARS- CoV- 2 fueron:

- IL-6 con valores desde los 25.35 pg/mL
- CPR estos con valores desde los 3.38 ng/mL
- PCT reportando valores desde 1.808 ng/mL

Así mismo, los hallazgos hematológicos con mayor prevalencia fueron:

- Disminución de linfocitos con recuentos desde 600 cel/ $\mu$ L
- Aumentos de neutrófilos con conteos desde 10, 940 cel/ $\mu$ L
- Aumentos en el conteo de leucocitos con conteos desde 12,100 cel/ $\mu$ L (101)

Por parte de las químicas, el analito más frecuente reportado fue:

- Lactato con valores desde 2.8 mmol/ L

En el estudio de Mohamadian, *et al.* (2020). Menciona hallazgos de que la mayoría de los hemogramas de paciente con COVID- 19, muestra conteo normal o bajo de glóbulos blancos, linfopenia y trombocitosis. La CPR y la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) se encuentran por lo general aumentados. Y en formas graves de la enfermedad la creatinina, mioglobina, AST, ALT, lactato deshidrogenasa, Dímero- D y CPK, se ven aumentados (102).

En ambas investigaciones, la biometría hemática es un estudio vital en el diagnóstico y control de la enfermedad, esto ya que tiene la característica de que el paciente sufre leucocitosis neutrofila, así como trombocitosis y linfocitosis; debido al mecanismo de infección del virus (Fig. 6), ya que este provoca una infiltración de

neutrófilos en la zona donde se aloja el virus. La VSG, al ser un estudio usado como ayuda en la determinación de inflamación, se va a encontrar inflamado.

Así mismo, podemos observar que los marcadores inflamatorios como son: PCT, CPR e IL-6, son de los analitos más marcados en una infección por SARS- CoV- 2; esto como se explicó previamente debido a los efectos que tiene el virus sobre el tejido y con lo cual se aumentan estos analitos.

Con estas investigaciones, se puede determinar el uso de pruebas PCR para SARS- CoV- 2 y el antígeno de este, como las únicas herramientas para diagnosticar el COVID- 19; sin embargo, los estudios de rutina o laboratorio se usan únicamente para dar seguimiento a la enfermedad y con ello dar la atención requerida o evaluar el daño post - COVID.

La prueba de lactato deshidrogenasa, que es otro analito mencionado en ambos estudios, y que se ve aumentado por la tormenta de citocinas provocada por el virus; de hecho, este analito si se encuentra aumentado en las pruebas de laboratorio, indica que probablemente el paciente pase a estado de gravedad.

E independientemente de los dos estudios que se mencionan, existen otros analitos que ayudaran al personal de salud a determinar si el paciente puede entrar en estado crítico o no; entre estos estudios, se encuentra:

CK, CK-MB, Troponina I, Troponina T y Péptido Natriurético tipo B, el aumento de estos analitos puede derivar en daño al corazón y posibles infartos debido al SARS- CoV- 2.

Creatinina, AST, ALT, CK, si estos llegan a aumentar su valor debido al virus, puede derivar en falla renal y/o daño hepático, alterando con esto, los valores de la biometría hemática.

Y finalmente y no menos importante, dada su relación con el perfil cardiaco, se encuentran las pruebas de TP, TTPa, TT, Fibrinógeno y Dímero, dado que, en el proceso de infección por el virus, estos valores llegan a alterarse, dando indicios de coagulopatías que derivan en infartos.

Finalmente podemos hacer mención de algunos órganos que terminan con afectaciones debido a la infección por el COVID- 19 como son: pulmones, hígado, corazón y riñones.

## **10. Conclusiones**

La relevancia del laboratorio en el diagnóstico y seguimiento a la infección de SARS-CoV- 2 fue de alto grado, dado que se requiere la identificación de infección viral mediante el uso de las pruebas mencionadas anteriormente, y en algunos casos o en situaciones de gravedad, se debe dar un seguimiento más exhaustivo en poblaciones que enfermaban gravemente, siendo el laboratorio el encargado de realizar e informar los resultados de las pruebas.

De las pruebas moleculares revisadas, las más eficaces al momento de determinar la infección por el virus, son:

- qRT-PCR
- Amplificación isotérmica
- Método basado en CRISPR- Cas.

Aunque basado en el costo de las pruebas, la prueba de oro para detección de COVID – 19 es la qRT-PCR.

De igual manera, logramos revisar algunos analitos que son alterados por el SARS-CoV- 2, y de qué manera estos se manifiesta durante la enfermedad del COVID- 19. Los analitos que se encontraron elevados con mayor frecuencia y eran predictores de un mal diagnóstico, fueron:

- PCT, Proteína C Reactiva, IL-6, LDH; estos analitos colaboran para determinar el nivel de inflamación en la persona afectada y con esto, dar un probable pronóstico de la evolución del COVID- 19.
- CK, CK-MB, Troponina I, Troponina T y Péptido Natriurético tipo B, estas son bastante relevantes dada su estrecha relación con la gravedad de la enfermedad y las serias consecuencias en pacientes con COVID- 19

## 10. Referencias

1. Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, van Belkum A, Kozlakidis Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2021;19(3):171–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00461-z>
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. el 15 de febrero de 2020 [citado el 7 de noviembre de 2022];395(10223):507–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>
3. Ena J, Wenzel RP. Un nuevo coronavirus emerge. *Ann Oncol*. 2020;(January):19–21.
4. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*. 2020;25(3):278–80.
5. March J, Erkoreka A. Aspectos históricos de los coronavirus que afectan a humanos Historical aspects of coronavirus what affect humans. *Medicina Balear*. 2020;35(4):22–2020.
6. Janes F, Rall GFR, Racaniello VR, Skalka AM. *Principles of Virology*. 4a ed. 2015. 1060 p.
7. Maroto-Vela M del C, Piédrola-Angulo G. Coronaviruses. *ANALES RANM* [Internet]. el 5 de marzo de 2020;136(03):235–8. Disponible en: [http://analesranm.es/revista/2019/136\\_03/13603rev01](http://analesranm.es/revista/2019/136_03/13603rev01)
8. Reina J. The SARS-CoV-2, a new pandemic zoonosis that threatens the world. *Vacunas* [Internet]. 2020;21(1):17–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001>
9. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*

- [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
10. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):760–2.
  11. Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol*. 2020;92(5):476–8.
  12. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2020;165(April):112454. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112454>
  13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):565–74. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
  14. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):514–23. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
  15. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
  16. Información importante acerca de las variantes | CDC [Internet]. [citado el 1 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant.html>
  17. Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res* [Internet]. 2015;202:120–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2014.11.021>

18. Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. *Genomics* [Internet]. 2021;113(1P2):1221–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.059>
19. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69–79.
20. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(15):1502–3.
21. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019;17(3):181–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
22. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):1–9.
23. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008;131(6):230–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13124619>
24. Sanz J, A. G, R. M. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2 : inmunopatología de la COVID-19 Palabras Clave : 2020;(January).
25. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. Artículo de revisión. *Rev Invest Med Sur Mex*, Julio-Septiembre. 2013;20(3):161–8.
26. Guijarro C. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus

COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).

27. Duboscq C. Endotelio vascular. Hematología. 2017;21(Extraordinario):19–30.
28. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577–82.
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
30. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
31. Parra-Avila I. COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2020;9(S2):160–6.
32. Juárez-Hernández F, García-Benítez MP, Hurtado-Duarte AM, Rojas-Varela R, Farías-Contreras JP, Pensado Piedra LE, et al. Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*. 2020;79(2):71–7.
33. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging* [Internet]. 2020;64(April):35–42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.04.001>
34. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 26:7 [Internet]. el 10 de julio de 2020 [citado el 7 de noviembre de

2022];26(7):1017–32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>

35. Datos Abiertos de México - Información referente a casos COVID-19 en México [Internet]. Secretaria de Salud. [citado el 9 de julio de 2021]. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/informacion-referente-a-casos-covid-19-en-mexico>
36. Ciudad de México - Estadísticas del Coronavirus | Proyecto Rodillo [Internet]. [citado el 14 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://rodillo.org/estadisticas-coronavirus/mexico/ciudad-de-mexico/>
37. Dhamad AE, Abdal Rhida MA. COVID-19: Molecular and serological detection methods. PeerJ. 2020;8:1–18.
38. Denver HN. COVID-19 Ag PLEASE READ CAREFULLY BEFORE YOU PERFORM THE TEST.
39. Vega B. Inmunología para el médico general: Anticuerpos. Medicgraphic-Inmunología para el médico general [Internet]. 2009;1:136–8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un093j.pdf>
40. Pasullés Zamora N, Jódar Masanes R MRJ. Monografía técnica de la S.E.F.H. Características técnicas de las inmunoglobulinas intravenosas comercializadas en España. 2013. 1–33 p.
41. Sanitarias E. Información Científica-Técnica Información sobre la Inmunidad y el Desarrollo de Vacunas frente a Covid-19. 2021;19:1–18.
42. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. CDC. [citado el 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/>
43. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 -nCoV by RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):1–8.

44. Niu P, Lu R, Zhao L, Wang H, Huang B, Ye F, et al. Three Novel Real-Time RT-PCR Assays for Detection of COVID-19 Virus. *China CDC Wkly.* 2020;2(25):453–7.
45. 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;92(6):589–94.
46. Carter LJ, Garner L V., Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci.* 2020;6(5):591–605.
47. Kubina R, Dziedzic A. Molecular and serological tests for COVID-19. A comparative review of SARS-CoV-2 coronavirus laboratory and point-of-care diagnostics. *Diagnostics.* 2020;10(6).
48. Wang D, Yu J, Wang Y, Zhang M, Li P, Liu M, et al. Development of a real-time loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay and visual LAMP assay for detection of African swine fever virus (ASFV). *J Virol Methods [Internet].* 2020;276:113775. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.113775>
49. Harrington A, Cox B, Snowdon J, Bakst J, Ley E, Grajales P, et al. Comparison of abbot id now and abbot m2000 methods for the detection of sars-cov-2 from nasopharyngeal and nasal swabs from symptomatic patients. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8):1–3.
50. Markoulatos P, Siafakas N, Moncany M. Multiplex polymerase chain reaction: A practical approach. *J Clin Lab Anal.* 2002;16(1):47–51.
51. Yu L, Wu S, Hao X, Li X, Liu X, Ye S, et al. Rapid detection of COVID-19 coronavirus using a reverse transcriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) diagnostic platform. *medRxiv.* 2020;3–10.
52. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol [Internet].*

2020;38(7):870–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41587-020-0513-4>

53. ELISA.
54. Hernández Ramírez DF, Cabiedes J. Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes. *Reumatol Clin.* mayo de 2010;6(3):173–7.
55. Kindt TJ, Goldsby RA. INMUNOLOGÍA de Kuby.
56. García Raja A, Martín IC, Marín ÁG. Uso adecuado del laboratorio clínico: necesidad y tendencias. *Revista del Laboratorio Clínico.* abril de 2008;1(2):75–82.
57. Chen Z, Xu W, Ma W, Shi X, Li S, Hao M, et al. Clinical laboratory evaluation of COVID-19. *Clinica Chimica Acta.* el 1 de agosto de 2021;519:172–82.
58. REVISTA ECUATORIANA DE PEDIATRÍA ARTÍCULO ORIGINAL.
59. Murillo LJ, Pérez FJM. MEDICINA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS. Vol. 58, ELSEVIER. 2010.
60. Ulloa R, Born P, Kattan E, Buggedo G. Respiratory support of the COVID-19 critically ill patient: 18 months since the pandemic started in Chile. *Revista Chilena de Anestesia.* 2021;50(6):806–15.
61. P. MT. INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL HEMOGRAMA. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. el 1 de noviembre de 2015 [citado el 9 de noviembre de 2022];26(6):713–25. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-interpretacion-clinica-del-hemograma-S0716864015001480>
62. Neutrófilos | British Society for Immunology [Internet]. [citado el 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/neutrofilos>

63. Definición de monocito - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [citado el 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/monocito>
64. Definición de linfocito - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [citado el 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/linfocito>
65. Definición de basófilo - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [citado el 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/basofilo>
66. Definición de eosinófilo - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [citado el 7 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/eosinofilo>
67. Hemograma [Internet]. [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/hemograma>
68. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection [Internet]. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020 [citado el 9 de noviembre de 2022]. p. 1131–4. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0198/html>
69. López LE, Mazzucco MD. Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2. 2020;2957(3):293–307.
70. Yang M, Hon KLE, Li K, Fok TF, Li CK. The effect of SARS coronavirus on blood system: its clinical findings and the pathophysiologic hypothesis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* [Internet]. el 1 de junio de 2003 [citado el 9 de noviembre de 2022];11(3):217–21. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/12844398>

71. Análisis de la proteína C reactiva - Mayo Clinic [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/c-reactive-protein-test/about/pac-20385228>
72. C-reactive protein: MedlinePlus Medical Encyclopedia [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/ency/article/003356.htm>
73. Vaquero-Roncero LM, Sánchez-Barrado E, Escobar-Macias D, Arribas-Pérez P, González de Castro R, González-Porras JR, et al. Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. el 1 de noviembre de 2021 [citado el 9 de noviembre de 2022];68(9):513. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7833846/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35833846/)
74. Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *An Pediatr (Engl Ed)*. el 1 de enero de 2001;54(1):69–73.
75. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. el 28 de marzo de 2020 [citado el 9 de noviembre de 2022];395(10229):1054–62. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620305663/fulltext>
76. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Saeidi M, Ju SY, Ha AW. Dietary factors associated with high serum ferritin levels in postmenopausal women with the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V). *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 2020 [citado el 9 de noviembre de 2022];44(4):1375–84. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>
77. Crisan Dabija R, Antohe I, Trofor A, Antoniu SA. Corticosteroids in SARS-COV2 infection: certainties and uncertainties in clinical practice. *Expert Rev*

Anti Infect Ther [Internet]. 2021 [citado el 9 de noviembre de 2022];19(12):1. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8171006/](#)

78. Vultaggio A, Vivarelli E, Virgili G, Lucenteforte E, Bartoloni A, Nozzoli C, et al. Prompt Predicting of Early Clinical Deterioration of Moderate-to-Severe COVID-19 Patients: Usefulness of a Combined Score Using IL-6 in a Preliminary Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 9 de noviembre de 2022];8(8):2575. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7303032/](#)
79. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. *StatPearls* [Internet]. el 8 de mayo de 2022 [citado el 9 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>
80. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 9 de noviembre de 2022];15(3):359. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7373339/](#)
81. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical Methods. Geriatric Psychiatry* [Internet]. 1990 [citado el 9 de noviembre de 2022];77–121. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201/>
82. Diago CAA, Señaris JAA. ¿Debemos prestar más atención a la creatinina baja? *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 9 de noviembre de 2022];67(7):486–92. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-debemos-prestar-mas-atencion-creatinina-S2530016420300549>
83. Ángel LM de Francisco, Claudio Ronco. Insuficiencia Renal Aguda en la Infección por Coronavirus Sar-Cov2 (COVID-19) | *Nefrología al día* [Internet]. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGIA . 2021 [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-infeccion-por-340>

84. Prueba de AST: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-ast/>
85. Prueba de sangre de ALT: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-sangre-de-alt/>
86. Téllez L, Martín Mateos RM. Actualización en COVID-19 y enfermedad hepática. Gastroenterol Hepatol [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 9 de noviembre de 2022];43(8):472. Disponible en: </pmc/articles/PMC7332955/>
87. BNP (en sangre) [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: [https://myhealth.ucsd.edu/RelatedItems/167,bnp\\_blood\\_ES](https://myhealth.ucsd.edu/RelatedItems/167,bnp_blood_ES)
88. Creatina quinasa MB (CK-MB) [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/creatina-quinasa-mb-ck-mb>
89. Troponina | Pruebas de laboratorio en línea-ES [Internet]. 22d. C. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://labtestsonline.it/tests/troponina>
90. Lab-Test: Prueba de troponina - Manual MSD versión para público general [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/multimedia/lab-tests/prueba-de-troponina>
91. Cannata F, Bombace S, Stefanini GG. Cardiac biomarkers in patients with COVID-19: pragmatic tools in hard times. Rev Esp Cardiol. el 1 de julio de 2021;74(7):566–8.
92. Alcaide E, Álvarez Bota L, Salas R. Relevancia de marcadores de daño miocárdico en la evolución de los pacientes con COVID-19. Rev Esp Cardiol [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 9 de noviembre de 2022];75(1):105.

Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-relevancia-marcadores-dano-miocardico-evolucion-articulo-S0300893221003213>

93. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. el 1 de julio de 2021 [citado el 9 de noviembre de 2022];74(7):576–83. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-marcadores-dano-miocardico-prediccion-del-articulo-S0300893220305492>
94. Tiempo de protrombina (TP): MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003652.htm>
95. Examen de fibrinógeno en la sangre: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003650.htm>
96. Prueba del dímero D: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-del-dimero-d/>
97. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. enero de 2022;22(1):44–54.
98. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells* 2021, Vol 10, Page 206 [Internet]. el 21 de enero de 2021 [citado el 9 de noviembre de 2022];10(2):206. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/2/206/htm>
99. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. [citado el 9 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>

100. Fang B, Meng QH. The laboratory's role in combating COVID-19. <https://doi.org/10.1080/1040836320201776675> [Internet]. el 17 de agosto de 2020 [citado el 9 de noviembre de 2022];57(6):400–14. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408363.2020.1776675>
101. Das B, Bhatia SY, Pal PM. Evaluation of the Role of Routine Laboratory Biomarkers in COVID-19 Patients: Perspective from a Tertiary Care Hospital in India. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* [Internet]. el 1 de octubre de 2021 [citado el 9 de noviembre de 2022];36(4):473. Disponible en: </pmc/articles/PMC8062949/>
102. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* [Internet]. el 1 de febrero de 2021 [citado el 9 de noviembre de 2022];23(2). Disponible en: </pmc/articles/PMC7883242/>