 <p>SATI-Capítulo Bioquímico</p>	<p>COVID-19:</p> <p>Parámetros Bioquímicos de Importancia</p>	<p>29 de marzo 2020</p> <p>1 de 6</p> <p>Versión 002</p>
---	---	--

Versión 001	Fecha 29/3/2020
Versión 002	Fecha 30/3/2020

COVID-19: Parámetros Bioquímicos de Importancia


Introducción:

Los coronavirus son una gran familia de virus que ya se habían documentado como causantes de resfríos y enfermedades graves como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). En diciembre de 2019 se descubrió una nueva cepa de coronavirus responsable de los casos de neumonía viral en Wuhan, China. Fue reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 12 de enero de 2020 y declarada la epidemia como emergencia de salud pública a nivel internacional el 30 de enero 2020.

Características del coronavirus: las partículas de coronavirus son mayormente esféricas, con rango de tamaño de 50 a 200 nm y un diámetro promedio de 118-136 nm. Las espículas características de esta familia de virus emergen de la envoltura en la superficie del virión. Rodeada por la envoltura viral, se encuentra la nucleocápside, formada por el genoma viral al que se encuentran unidas múltiples copias de la proteína N. En la envoltura se insertan las proteínas S, E y M. La proteína S juega un papel central en la entrada a la célula blanco.

Fisiopatología: si bien la fisiopatología aún no es completamente conocida, a continuación se mencionan algunas observaciones importantes para poder realizar una adecuada interpretación de las pruebas bioquímicas.

- ✓ El coronavirus podría utilizar los receptores de la proteína enzima convertidora de angiotensina II (ACE II) para ingresar a las células. La ACE II está altamente expresada en las células alveolares del pulmón, así como también en células de corazón, riñón, arterias e intestino.
- ✓ El aumento de las citoquinas pro-inflamatorias (Interleuquina 2 y 6, factor de necrosis tumoral alfa) está asociado a la extensa inflamación y daño pulmonar en SARS.
- ✓ Se han propuesto 3 fases probables de la infección y su compromiso orgánico:
 1. Estadío leve o infección temprana.
 2. Estadío moderado con compromiso pulmonar: con hipoxia (2.a) o sin hipoxia (2.b).
 3. Estadío severo donde prima el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

 <p>SATI-Capítulo Bioquímico</p>	<p>COVID-19:</p> <p>Parámetros Bioquímicos de Importancia</p>	<p>29 de marzo 2020</p> <p>2 de 6</p> <p>Versión 002</p>
---	---	--

- ✓ En pacientes severos se ha observado diferencias significativas en los recuentos de leucocitos, tanto neutrófilos (aumentados) como linfocitos (disminuidos) y también en diversos marcadores bioquímicos asociados a inflamación como la procalcitonina (PCT), proteína C reactiva y Ferritina.
- ✓ Respuesta humoral: un estudio realizado en China (82 casos confirmados por RT-PCR y 58 casos probables; RT-PCR negativa con clínica compatible con SARS-CoV-2) mostró que el tiempo para la aparición de anticuerpos fue de 5 días (3-6) para IgM e IgA, y de 14 días (10-18) para IgG desde el inicio de los síntomas.

Clasificación clínica:

1. Leve: con fiebre, síntomas del tracto respiratorio e imágenes compatibles con neumonía.
2. Moderado: debe presentar cualquiera de los siguientes signos y síntomas:
 - a. Dificultad respiratoria, frecuencia respiratoria > 30/min.
 - b. En estado de reposo, saturación de oxígeno menor o igual a 93%.
 - c. PaO₂ menor o igual a 60 mmHg.
3. Grave: que cumpla con alguna de las siguientes condiciones:
 - a. Insuficiencia respiratoria con requerimiento de ARM.
 - b. Shock.
 - c. Ingreso a unidad de terapia intensiva por disfunción multiorgánica.

Factores de riesgo:

El escaso número de camas en las unidades de terapia intensiva hace de vital importancia poder identificar aquellos pacientes que tienen mayores posibilidades de desarrollar una forma severa de la enfermedad, y de esta manera poder optimizar la utilización de recursos.

Existen factores de riesgo independientes como son la edad (mayor de 50 años), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes, hipertensión arterial, score SOFA alto.

El score SOFA o *Sequential Organ Failure Assessment* es utilizado frecuentemente en las unidades de cuidados críticos y se calcula en base a parámetros de laboratorio y clínicos.

Los marcadores bioquímicos más frecuentemente utilizados para evaluar este tipo de pacientes son:

- a. Estado ácido base arterial.
- b. Hemograma con recuento de plaquetas y relación neutrófilos/linfocitos (RNL).
- c. Glucemia.
- d. Perfil renal: urea, creatinina, ionograma con cloro.



SATI-Capítulo
Bioquímico

COVID-19:

Parámetros Bioquímicos de Importancia

29 de marzo
2020

3 de 6

Versión 002

- e. Hepatograma.
- f. Dímero D.
- g. Fibrinógeno.
- h. Troponina ultrasensible.
- i. Ferritina.
- j. Proteína C reactiva.
- k. Ácido láctico.
- l. Procalcitonina.
- m. Interleuquina 6.
- n. CPK
- o. LDH

En base a la evidencia científica recopilada hasta el momento estas son las determinaciones recomendadas que demostraron utilidad en el seguimiento y evaluación de estos pacientes.

Es de suma importancia que los laboratorios de urgencias puedan contar con estas prestaciones para poder afrontar de manera correcta la atención de estos pacientes.

Algunos de estos parámetros (RNL, ferritina, dímero D, troponina y ácido láctico) demostraron ser muy buenos predictores de severidad, por lo que se recomienda contar con estos analitos en el laboratorio de urgencias.


Relación Neutrófilos/Linfocitos⁽¹⁾: subclases de linfocitos fueron evaluadas por Chuan Qin y colaboradores en 44 pacientes COVID-19. El recuento total de linfocitos B, T y Natural Killers (NK) fue significativamente menor que en pacientes no COVID-19. Esta disminución se ve en mayor medida en los pacientes con cuadros severos.

Se han observado diferencias significativas en los recuentos tanto de leucocitos ($9,8 \times 10^9/L$ vs $5,2 \times 10^9/L$) como de linfocitos ($0,6 \times 10^9/L$ vs $1,1 \times 10^9/L$) en no sobrevivientes versus sobrevivientes respectivamente.

Según un estudio de Jingyuan Liu y colaboradores observaron que una RNL $< 3,13$ era indicador de bajo riesgo y $\geq 3,13$ era un indicador de alto riesgo.

La aplicación temprana de RNL combinada con la edad (< 50 años) es beneficiosa para el manejo de clasificación de pacientes y ayuda a aliviar la escasez de recursos médicos y materiales de cuidado crítico.

Ferritina: se ha observado que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave podría desarrollar "síndrome de tormenta de citoquinas". La linfocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) es un síndrome hiper-inflamatorio poco conocido que se caracteriza por una

 <p>SATI-Capítulo Bioquímico</p>	<p>COVID-19:</p> <p>Parámetros Bioquímicos de Importancia</p>	<p>29 de marzo 2020</p> <p>4 de 6</p> <p>Versión 002</p>
---	---	--

elevadísima y mortal concentración de citoquinas plasmáticas. La SHLH se caracteriza por fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. El score utilizado para SHLH considera valores de < 2000 ng/ml, entre 2000 y 6000 ng/ml y > 6000 ng/ml. La afectación pulmonar, incluido el SDRA, ocurre aproximadamente en el 50% de los casos. Según estudios recientes hallaron valores de ferritina con una media de 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes. Otros autores obtuvieron valores de 800,4 ng/ml en pacientes severos versus 523,7 ng/ml en pacientes no severos; 1.435,3 ng/ml en no sobrevivientes versus 503,2 ng/ml en sobrevivientes (ambos con $p < 0,001$).

Dímero D: es un marcador de generación de trombina y fibrinólisis. En la activación de la coagulación, se genera trombina que resulta en la conversión de fibrinógeno a fibrina con la consecuente generación de productos de degradación conocidos como PDF y dímero D. Este proceso ya conocido en los pacientes con sepsis también puede ocurrir en algunos pacientes infectados con SARS-CoV-2 y se ha identificado al valor del dímero D como un índice pronóstico de severidad y mortalidad. Valores superiores a 1000 $\mu\text{g/L}$ se asocian con un riesgo 18 veces mayor de mortalidad. Valores 4 veces superiores al valor de referencia son usados para inicio de terapia anticoagulante con heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas o intermedias.

Troponina ultrasensible: la infección por COVID-19 impacta de manera directa sobre el sistema cardiovascular. Los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) están predispuestos a la infección por SARS-CoV-2, y a mayor riesgo de efectos adversos. Además, la infección por sí misma se asocia a complicaciones cardiovasculares.


Se han postulado posibles hipótesis de lesión miocárdica:

- a. Daño directo mediado por ACE2.
- b. Lesión miocárdica por hipoxia.
- c. Daño microvascular.
- d. SIRS.

Estudios de cohorte estimaron que entre el 7-17% de los pacientes hospitalizados presentaron injuria miocárdica aguda; 22,2% en pacientes ingresados a unidades críticas y 59% en aquellos que murieron.

La lesión miocárdica es una afección común entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Hasta la fecha no hay trabajos que hayan probado la existencia de IAM tipo I o II a causa de la infección por COVID-19.

 <p>SATI-Capítulo Bioquímico</p>	<p>COVID-19:</p> <p>Parámetros Bioquímicos de Importancia</p>	<p>29 de marzo 2020</p> <p>5 de 6</p> <p>Versión 002</p>
---	---	--

Se han reportado valores para troponina I medida al cuarto día desde el inicio de los síntomas con media de 8,8 pg/ml en no sobrevivientes versus 2,5 pg/ml en sobrevivientes. La media en los sobrevivientes prácticamente no sufre variaciones significativas (2,5-4,4 pg/ml); mientras que en los no sobrevivientes se observa un incremento gradual con el tiempo desde el inicio de los síntomas: día 7: 24,7 pg/ml; día 13: 55,7 pg/ml; día 19: 134,5 pg/ml y día 22: 290,6 pg/ml. Si bien estos valores son de un único trabajo es importante resaltar la tendencia en aumento que muestran los pacientes graves que fallecieron versus la tendencia constante de los sobrevivientes.

Ácido láctico: de suma importancia para monitoreo de pacientes en shock. Permite evaluar el estado de hipoxia tisular y monitorear la reanimación de los pacientes graves.

Estado ácido base arterial: los pacientes graves infectados por COVID-19 desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, por lo que es importante tener presente las alteraciones en la gasometría arterial en esta patología para poder realizar una rápida y correcta validación de los resultados y de esta manera disminuir los tiempos de respuesta del laboratorio.

Los principales cambios que veremos en la gasometría arterial en un paciente sin patología de base serán:

- a. PaO₂ disminuida (menor o igual a 60 mmHg).
- b. Aumento de la PaCO₂.
- c. Acidosis respiratoria, que puede presentarse junto a acidosis metabólica por presencia de ácido láctico.


Todos son de relevancia para cálculo de Score SOFA.

LDH: marcador de daño tisular pulmonar. Se debe tener en cuenta la baja especificidad de la enzima ya que puede estar aumentada por otras causas o causas pre-analíticas como la hemólisis. Fei Zhou y colaboradores hallaron sobre un total de 191 pacientes valores promedios de 521 UI/L para no sobrevivientes versus 253,5 UL/L para sobrevivientes.

Proteína C reactiva: marcador bioquímico de inflamación. Se han hallado medias de 57,9 mg/L en pacientes severos versus 33,2 mg/L en no severos (p<0,001).

Interleuquinas: para la IL-6 se hallaron valores de 25,2 vs 13,3 pg/ml (p<0,001).

Parámetros bioquímicos utilizados para Score SOFA: presión y saturación de oxígeno, recuento de plaquetas, bilirrubina, creatinina. Además de estos parámetros se utiliza para su cálculo la tensión arterial, escala de Glasgow y el flujo urinario.

 <p>SATI-Capítulo Bioquímico</p>	<p>COVID-19:</p> <p>Parámetros Bioquímicos de Importancia</p>	<p>29 de marzo 2020</p> <p>6 de 6</p> <p>Versión 002</p>
---	---	--

Bibliografía:

1. Jingyuan Liu, Yao Liu, Pan Xiang et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>
2. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort Study. Lancet 2020; 395: 1054-62
3. Qiurong Ruan , Kun Yang, Wenxia Wang et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
4. Páramo Fernández J. Coagulación, Dímero D y COVID-19. <https://www.seth.es/index.php/noticias/noticias/noticias-de-la-seth/1588-coagulacion-dimero-d-y-covid-19.html>
5. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y and Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
6. Pérez G. Coronavirus. Impacto cardiovascular <http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/coronavirus-y-su-impacto-cardiovascular/>
7. Guo L, Ren L, Yang S et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
8. Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clint Infect Dis 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
9. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
11. Informe SARS-CoV-2. Sociedad Argentina de Virología. 26 de marzo de 2020.

⁽¹⁾ Nota de la versión 002: se corrigieron errores de traducción de la versión anterior.