

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Parámetros de laboratorio y factores clínicos en el diagnóstico

Laboratory parameters and clinical factors in diagnosis

Parâmetros laboratoriais e fatores clínicos no diagnóstico

Catalina Betzabe Mora-Muñoz ^I
mora-catalina9695@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-4660-5251>

Juan Cadena-Alvarado ^{II}
jm_cadena59@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3084-1188>

Correspondencia: mora-catalina9695@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/09/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 19/11/2022

1. Licenciada en Laboratorio Clínico, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
2. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Patología Clínica, Médico Patólogo Clínico, Instituto de Posgrado, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Guayaquil, Provincia de Guayas, Ecuador.

Resumen

La utilización de biomarcadores o pruebas tempranas que contribuyan al diagnóstico y alerten sobre la severidad de la enfermedad, son de gran utilidad para el manejo oportuno y disminución del impacto de la pandemia. El objetivo fue analizar los parámetros de laboratorio y sus factores clínicos en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con COVID-19. Se aplicó un diseño documental con búsquedas bibliográficas en PubMed, Elsevier, Google Académico, SciELO, Scopus, Biblioteca Cochrane, Web of Science y páginas oficiales de entes de salud. Se seleccionaron 103 artículos bajo criterios de inclusión y exclusión, publicados en el periodo 2020-2022. Se utilizaron términos MeSH de búsqueda solos o combinados con los operadores booleanos “and” u “or”. Los exámenes de rutina de laboratorio clínico revelan alteraciones en pacientes con COVID-19. Al establecer la utilidad clínica diagnóstica y pronóstica de pruebas de laboratorio en la infección por COVID-19, fue evidente que hasta la actualidad no existe algún biomarcador o combinación de biomarcadores suficientemente sensible y específico para establecer un diagnóstico de COVID-19 o para predecir su curso clínico. La documentación de los factores clínicos y de laboratorio predictivos de hospitalización, enfermedad grave, admisión a cuidados críticos y de mortalidad en pacientes con COVID-19, mostraron que los parámetros de laboratorio, los factores clínicos y de riesgo identificados en los pacientes, han permitido avances en el pronóstico de la gravedad y consecuentemente un mejor y oportuno manejo terapéutico para disminuir la letalidad por COVID-19, observada al inicio de la pandemia.

Palabras clave: Pruebas Diagnósticas; Pronóstico; Factores de Riesgo; Covid-19.

Abstract

The use of biomarkers or early tests that contribute to the diagnosis and alert about the severity of the disease are very useful for timely management and reduction of the impact of the pandemic. The objective was to analyze the laboratory parameters and their clinical factors in the diagnosis and prognosis of patients with COVID-19. A documentary design was applied with bibliographic searches in PubMed, Elsevier, Google Scholar, SciELO, Scopus, Cochrane Library, Web of Science and official pages of health entities. 103 articles were selected under inclusion and exclusion criteria, published in the period 2020-2022. MeSH search terms were used alone or in combination with the Boolean operators “and” or “or”. Routine clinical laboratory examinations

reveal alterations in patients with COVID-19. When establishing the diagnostic and prognostic clinical utility of laboratory tests in COVID-19 infection, it was evident that to date there is no biomarker or combination of biomarkers sufficiently sensitive and specific to establish a diagnosis of COVID-19 or to predict its occurrence. clinical course. Documentation of clinical and laboratory factors predictive of hospitalization, severe illness, critical care admission, and mortality in patients with COVID-19, showed that laboratory parameters, clinical and risk factors identified in patients have allowed advances in the prognosis of severity and consequently a better and timely therapeutic management to reduce the lethality of COVID-19, observed at the beginning of the pandemic.

Keywords: Diagnostic Tests; Forecast; Risk factor's; Covid-19.

Resumo

A utilização de biomarcadores ou testes precoces que contribuam para o diagnóstico e alertem sobre a gravidade da doença são muito úteis para o manejo oportuno e redução do impacto da pandemia. O objetivo foi analisar os parâmetros laboratoriais e seus fatores clínicos no diagnóstico e prognóstico de pacientes com COVID-19. Foi aplicado um desenho documental com buscas bibliográficas no PubMed, Elsevier, Google Acadêmico, SciELO, Scopus, Cochrane Library, Web of Science e páginas oficiais de entidades de saúde. Foram selecionados 103 artigos sob critérios de inclusão e exclusão, publicados no período de 2020-2022. Os termos de pesquisa MeSH foram usados sozinhos ou em combinação com os operadores booleanos “and” ou “or”. Os exames laboratoriais clínicos de rotina revelam alterações em pacientes com COVID-19. Ao estabelecer a utilidade clínica diagnóstica e prognóstica dos testes laboratoriais na infecção por COVID-19, ficou evidente que até o momento não existe nenhum biomarcador ou combinação de biomarcadores suficientemente sensível e específico para estabelecer um diagnóstico de COVID-19 ou prever sua ocorrência. curso. A documentação de fatores clínicos e laboratoriais preditivos de hospitalização, doença grave, internação em terapia intensiva e mortalidade em pacientes com COVID-19 mostrou que parâmetros laboratoriais, fatores clínicos e de risco identificados em pacientes permitiram avanços no prognóstico de gravidade e, conseqüentemente, uma melhor e manejo terapêutico oportuno para reduzir a letalidade da COVID-19, observada no início da pandemia.

Palavras-chave: Testes de diagnóstico; Previsão; Fatores de risco; Covid19.

Introducción

Un brote registrado en la ciudad de Wuhan-China en el año 2019 causado por un nuevo virus, denominado Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 o SARS-CoV-2, se propagó con rapidez en todo el mundo convirtiéndola en pandemia de atención inmediata, el desarrollo de las vacunas, los exámenes clínicos, los factores de riesgos y la clínica de los pacientes fueron de ayuda durante la crisis sanitaria que disminuyó significativamente las defunciones evitando la gravedad del cuadro clínico (1-3).

Debido a su condición de pandemia, es imprescindible contar con métodos de diagnóstico confiables para la determinación de esta infección viral, lo que contribuye a su diagnóstico oportuno y además reduce la posibilidad de clasificar a individuos como falsos negativos, los que podrían propagar la enfermedad (4).

Diversos institutos de investigación en todo el mundo, asociados con laboratorios de salud pública, son capaces de implementar tecnologías de detección basadas en la Reacción en Cadena de la Polimerasa de transcripción inversa en Tiempo Real (RT-PCR, por sus siglas en inglés), pruebas serológicas basadas en la detección de las inmunoglobulinas específicas, de antígenos y con la finalidad de encontrar biomarcadores pronósticos varios estudios han dedicado esfuerzos en determinar predictores de mortalidad hospitalaria relacionada con COVID-19 en pacientes, uno de ellos realizado en pacientes mayores hospitalizados, el sexo masculino, los crepitantes, una mayor fracción de oxígeno inspirado y la funcionalidad fueron factores de riesgo independientes de mortalidad. Estos parámetros de rutina y no las diferencias de edad, deben usarse para evaluar el pronóstico en pacientes mayores (5).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la gravedad del virus COVID-19 se asocia a varios factores de riesgo como la edad avanzada, la presencia de antecedentes patológicos individuales de hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedades respiratorias, enfermedades renales o hepáticas crónicas, inmunodeficiencias y tabaquismo (1,3).

Al explorar el valor predictivo de las características clínicas, de laboratorio y de imágenes de tomografía computarizada (TC) al ingreso para los resultados a corto plazo de los pacientes con COVID-19, se demostró que los factores de riesgo como edad avanzada, las comorbilidades

múltiples, la leucocitosis, la linfopenia y la puntuación de gravedad de la TC más alta podrían ayudar a identificar a los pacientes con posibles eventos adversos (6).

En España al describir las características clínicas de los pacientes con COVID-19 atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios y evaluar las asociaciones entre características y resultados, encontraron que la mayoría tenía fiebre alta o baja, tos seca, disnea y diarrea. Las condiciones concomitantes más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares, seguidas de las respiratorias y el cáncer. Las características basales de los pacientes que mostraron una asociación directa e independiente con un peor resultado (muerte y resultado compuesto) fueron la edad y la obesidad (7).

Las variables clínicas directamente asociadas con peores resultados fueron alteración de la conciencia y crepitantes pulmonares; el dolor de cabeza se asoció inversamente con peores resultados. Los hallazgos de las pruebas complementarias que se asociaron directamente con los resultados fueron infiltrados pulmonares bilaterales, linfopenia, un recuento elevado de plaquetas, una concentración de dímero D superior a 500 mg/dL y una concentración de lactato deshidrogenasa superior a 250 UI/L en sangre (7).

En América Latina los casos de comorbilidad más frecuentes relacionados a pacientes post-COVID-19 sugieren a la hipertensión arterial (40%), diabetes mellitus (16%) y enfermedades cardíacas (14%), como una de las principales comorbilidades que afectan a grupos vulnerables de personas mayores de 50 años (8).

Es una enfermedad sin tratamiento farmacológico específico y con unos mecanismos de transmisibilidad y letalidad poco conocidos. Estas características dificultan la instalación de intervenciones sanitarias por parte de los sistemas de salud. A este escenario se agregan la diversidad de aspectos económicos, sociales y demográficos y las capacidades de los sistemas de salud para identificar y ofrecer atención médica a las personas afectadas (9,10).

La pandemia de COVID-19 se ha extendido rápidamente y es un desafío para los sistemas sanitarios del mundo. Hay un esfuerzo científico mundial para conocer las características de esta epidemia y permitir el desarrollo de estrategias eficaces de salud pública. Sin embargo, poco se sabe sobre los factores que determinan el comportamiento y la evolución de la epidemia y los que pueden reducir su impacto sanitario (4).

Por otro lado, el conocimiento de las pruebas de diagnóstico para el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) aún está evolucionando y es importante comprender claramente la naturaleza de las pruebas y la interpretación de sus hallazgos (11).

La evolución de esta pandemia, en términos de incidencia, mortalidad y velocidad de expansión, es heterogénea, con diferencias entre países e incluso entre regiones del este. Esto requiere comprender los elementos que impulsan su comportamiento. Algunos estudios muestran que existen diferencias en la presentación clínica y en la gravedad de la enfermedad y que la letalidad es mayor en las personas mayores (5). Además, la estructura y la capacidad de los sistemas sanitarios son importantes para el impacto de la epidemia (6-10). Por otro lado, dado que la lista de posibles presentaciones y manifestaciones atípicas de COVID-19 podría ser similar a la de otras enfermedades, identificar la etiología de la enfermedad como SARS-CoV-2, nos lleva a preguntarnos:

¿Cuáles son las pruebas de laboratorio, más sensibles y específicas, que se requieren para su diagnóstico?

¿Cuáles son las evidencias científicas que existen sobre los parámetros de laboratorio y los hallazgos clínicos en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con COVID-19?

Las respuestas a estas dos preguntas serán de mucha utilidad para aportar al conocimiento y comprensión del impacto de esta pandemia y en la toma de decisiones sanitarias a futuro, además de esclarecer resultados inmunopatológicos, debido a COVID-19 que podrían proporcionar objetivos potenciales para el diagnóstico, la inmunoterapia y el manejo clínico oportuno.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Investigación de diseño documental con carácter descriptivo y exploratorio, el cual permitió seleccionar artículos relacionados al tema.

Alcance del estudio

Este estudio por su naturaleza es de alcance descriptivo.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas como PubMed, SciELO, Elsevier Web of Science y Redalyc; también se utilizaron en la búsqueda páginas web oficiales de la OMS y reportes de salud. Se utilizaron los términos MeSH: “COVID-19”, “Pruebas diagnósticas”, “factores de riesgo”, “Pandemia”, “dímero D”, “COVID-19”, “pronóstico”, “letalidad”, “mortalidad”. Se emplearon operadores booleanos “and” u “or”, dado que el interés fue buscar información de manera conjunta y separada.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la recolección de información se han incluido las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión, originales, metaanálisis, textos de divulgación científica y páginas oficiales de la OMS referentes al tema de investigación; no se aplicaron restricciones de diseño de estudio o de idioma, considerando artículos de países a nivel mundial, publicados en el periodo comprendido entre los años 2020 al 2022. Se excluyeron las tipologías de artículos no disponibles en versión completa, cartas al editor, tesis de repositorios, comentarios, opiniones, perspectivas, guías clínicas, resúmenes o actas de congresos.

Consideraciones éticas

Se aplicaron normas éticas al no incurrir en un plagio intencional, sin transgresión de la propiedad intelectual y hacer la citación correcta de los autores según las normas Vancouver (50).

Proceso de selección y síntesis de la información

En la selección inicial se incluyeron 399 artículos de las bases de datos antes mencionadas y aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 103 artículos que se relacionan en esta revisión. Una vez seleccionados los artículos, todos ellos fueron evaluados de manera independiente en cuanto a características básicas de publicación, de diseño de los estudios, los resultados y sus conclusiones. Si durante la revisión hubo dudas para su inclusión, se dio paso a la revisión del texto completo del documento (51) (Figura 1).

Resultados y discusión

Con la finalidad de evidenciar las concentraciones séricas de parámetros de laboratorio que a lo largo de la pandemia han demostrado tener valor como marcadores de tendencia en pacientes infectados con COVID-19, se seleccionaron 13 estudios científicos que demuestran según los valores de referencia utilizados por cada grupo de autores y en ocho países del mundo, que se han ensayado una gran variedad de parámetros evaluados para proporcionar una mejor comprensión de la importancia de los hallazgos de laboratorio anormales en el diagnóstico y pronóstico de COVID-19. Las principales pruebas de rutina solicitadas para pacientes con COVID-19 en los estudios seleccionados incluyen hemograma completo, de las cuales siguen siendo de gran valor pronóstico el recuento de neutrófilos (rango encontrado: $1,21$ a $14,5 \times 10^9/L$) y de linfocitos (rango: $0,0$ a $8,6 \times 10^9/L$). Ensayos que investigan la cascada de coagulación y fibrinólisis: TP ($10,1$ seg a $17,4$ seg); aTTP (14 seg a $44,5$ seg) y Dímero D ($0,37$ a $20 \mu g/mL$). Se observó en los estudios la evaluación de muchos otros parámetros, dentro de ellos, los relacionados con la inflamación (Proteína C reactiva, ferritina y procalcitonina) y debido a la capacidad potencial del virus para dañar gravemente varios órganos vitales como el corazón, el hígado y los riñones, el análisis de los factores bioquímicos como una forma apropiada para evaluar las actividades funcionales de estos órganos, los resultados arrojan una gran variabilidad (Tabla 1).

Discusión

En esta investigación documental se analizan evidencias científicas relacionadas a parámetros de laboratorio y factores clínicos en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con COVID-19. Las evidencias de alteraciones en las pruebas de laboratorio de rutina son muy inespecíficas, pero existen numerosos estudios que muestran que algunos parámetros hematológicos y bioquímicos están alterados y permiten evaluar la gravedad de la enfermedad (52, 61, 62,63), el pronóstico (31) y dar seguimiento a los tratamientos e inclusive hasta determinar secuelas (91).

La identificación de pruebas de laboratorio o biomarcadores capaces de discriminar entre los casos graves y los que no son, así como los pacientes con alto o bajo riesgo de mortalidad, ha sido uno de los retos que se han presentado durante esta pandemia de COVID-19, en la búsqueda de una mejor estratificación del riesgo y una asignación adecuada de los recursos. La realidad es que, hasta la actualidad, basados en los resultados obtenidos en la presente investigación, no existe ningún

biomarcador o combinación de biomarcadores que sea lo suficientemente sensible o específico para establecer un diagnóstico de COVID-19, o para predecir su curso clínico. Se ha asumido el término de biomarcadores de tendencia en virtud de una serie de parámetros que han sido valorados en la casi totalidad de los estudios seleccionados y que básicamente están relacionados con la inflamación y debido a la capacidad potencial del virus para dañar gravemente varios órganos, el análisis de los factores bioquímicos como una forma apropiada para evaluar las actividades funcionales de estos órganos, sin embargo, por la gran variabilidad asociada a la severidad de la infección, el valor pronóstico todavía no está claro (52, 63). A medida que se disponga de más datos podrán surgir parámetros de laboratorio que permitan discriminar entre los casos graves y los no graves, o entre los pacientes de alto o bajo riesgo de mortalidad, tal vez desde los categorizados como de tendencia.

Al analizar la utilidad clínica diagnóstica y pronóstica de pruebas de laboratorio en la infección por SARS-CoV-2, queda establecido según los hallazgos que se muestran en esta investigación, que la COVID-19 es una infección sistémica con un impacto significativo en el sistema hematopoyético y la hemostasia (57, 58). La linfopenia puede considerarse un hallazgo de laboratorio cardinal, con potencial pronóstico y diagnóstico complementario a procesos de supervivencia, a la inflamación y a la severidad en general (52, 87). La proporción de neutrófilos/linfocitos y la proporción máxima de plaquetas/linfocitos también pueden tener valor pronóstico para determinar los casos graves (53,79,82). Durante el curso de la enfermedad, la evaluación longitudinal de la dinámica del recuento de linfocitos y los índices inflamatorios, incluidos LDH, PCR e IL-6, puede ayudar a identificar los casos con un pronóstico sombrío y una intervención rápida para mejorar los resultados (37).

Los biomarcadores, como la PCT sérica alta y la ferritina, también han surgido como factores de mal pronóstico (52, 87). Además, la hipercoagulabilidad de la sangre es común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 (57,58). Los niveles elevados de dímero D se informan constantemente, mientras que su aumento gradual durante el curso de la enfermedad se asocia particularmente con el empeoramiento de la enfermedad (87). Otras anomalías de la coagulación, como la prolongación del PT y del aPTT (52, 54), el aumento de los Productos de Degradación de la Fibrina (PDF) y la trombocitopenia grave dan lugar a una Coagulación Intravascular Diseminada

(CID) potencialmente mortal, que requiere una vigilancia continua y una intervención inmediata (55). Por lo tanto, los pacientes infectados por COVID-19, ya sean hospitalizados o ambulatorios, tienen un alto riesgo de tromboembolismo venoso y se recomienda encarecidamente una trombopprofilaxis farmacológica temprana y prolongada, además del tratamiento antiviral o con coadyuvantes. También se destaca la necesidad de asegurar las donaciones de sangre durante la pandemia. (100, 103).

La mayoría de los casos de COVID-19, se presentan con síntomas leves, una minoría progresa a una enfermedad respiratoria aguda e hipoxia que requiere hospitalización y un subconjunto desarrolla síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), falla multiorgánica o tiene desenlaces fatales. La tasa de letalidad notificada entre países, entornos y grupos de edad es muy variable, oscilando entre aproximadamente el 0,5% y el 10% (17). En pacientes hospitalizados se ha informado que es superior al 20% (90). Los biomarcadores que reflejan la afectación de múltiples órganos o los efectos farmacológicos se han examinado ampliamente en pacientes hospitalizados y en estado crítico. Al documentar los factores clínicos y de laboratorio pronósticos de hospitalización, de enfermedad grave y admisión a cuidados críticos y de mortalidad en pacientes con COVID-19, los estudios seleccionados bajo criterios evidenciaron que los factores pronósticos para COVID-19 son diversos y dependen en gran medida del diseño de los estudios y la calidad de la evidencia. No obstante, se lograron identificar de acuerdo a metaanálisis y revisiones sistemáticas en su gran mayoría (89, 90, 94,96, 97,99). Estos estudios evidencian que algunos de estos biomarcadores también se utilizan para monitorizar la disfunción en distintos órganos al mismo tiempo, por su redundancia o inespecificidad, de hecho, algunos tienen valor pronóstico y diagnóstico como es el caso del hemograma en general, conteo plaquetario, recuento de neutrófilos/linfocitos, PCR, procalcitonina (PCT) y saturación arterial de oxígeno. Un estudio realizado por Trunfio y col. (91) apoya la cuantificación del ciclo replicativo del SARS-CoV-2 como pronóstico de la severidad, supervivencia e inclusive secuelas seis meses después de la infección. A este respecto, los valores más bajos de tasas virales se asociaron con más signos y síntomas en el momento del diagnóstico y un patrón más frecuente de molestias respiratorias y sistémicas. También observaron una mayor carga viral en pacientes febriles en comparación con afebriles; lo que podría inducir una mayor respuesta inflamatoria que de acuerdo con esto, el ARN

del SARS-CoV-2 en plasma y nasofaringe se ha correlacionado con citocinas proinflamatorias y niveles de biomarcadores de inflamación (79,82).

Los exámenes de rutina de laboratorio clínico revelan alteraciones en pacientes con COVID-19. La utilización de biomarcadores o pruebas tempranas, que ayuden al diagnóstico y alerten sobre el progreso de la enfermedad, son de gran utilidad. Dentro de la investigación los hallazgos muestran la importancia de pruebas de laboratorio clínico junto con sus factores de riesgo y, de esta manera emitir un pronóstico adecuado. En correspondencia con otras revisiones, es evidente la comorbilidad como factor agravante es de gran utilidad para la recuperación y evitar la muerte en estos pacientes. Se observa una evolución tórpida en aquellos enfermos en quienes se asocia la presencia de enfermedades crónicas (27). Las más frecuentes fueron la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y las malignidades (16).

Terpos y col. (49), resumieron los hallazgos y complicaciones de la COVID-19. Encontraron que la linfopenia se puede considerar como un hallazgo de laboratorio cardinal en la mayoría de los pacientes. En esta investigación se encontró que el cáncer conlleva a un riesgo alto de muerte, a diferencia de la diabetes que no encuentra dentro de los riesgos altos de muerte. Se describen por otros autores, anormalidades en los exámenes rutinarios, como la disminución de la urea, el aumento del dímero D, disminución de la hemoglobina y alteraciones del hemograma (25).

Estudios recientes evidencian que las complicaciones respiratorias de la infección por SARS-CoV-2, se presentaban debido a la elevada concentración sanguínea de citoquinas proinflamatorias (77). Este fenómeno, que ha sido reportado con mayor frecuencia en pacientes graves y críticos, ha sido denominado como síndrome de liberación de citoquinas, o tormenta de citoquinas, que genera un proceso inflamatorio mantenido a nivel del parénquima pulmonar, el cual, junto con el trastorno de la coagulación local, es responsable del compromiso respiratorio, y que reflejan progreso de la severidad y necesidad de cuidados críticos (89,94). Otros mencionan que dichos mecanismos no han podido ser descritos del todo, sin embargo, se puede resumir que la tormenta de citoquinas y la activación exagerada de macrófagos, constituyen parte importante en el desarrollo de las trombosis. De ahí una explicación posible de por qué el dímero D se encuentra elevado en la mayoría de los casos, como ocurrió en los pacientes investigados (30).

Algunos factores que parecen estar relacionados con la hospitalización son la edad, los ingresos hospitalarios previos, comorbilidades, linfopenia, elevación de biomarcadores relacionados con infección y elevación de varias citoquinas inflamatorias. Se observó que había posibles factores de confusión y que la gran heterogeneidad entre los datos sugería que los signos y síntomas varían entre los individuos. Se han documentado otras presentaciones clínicas menos frecuentes, como alteraciones del olfato o del gusto (es decir, anosmia o disgeusia), así como manifestaciones neurológicas o cutáneas (72, 76). Cabe señalar que, en las primeras etapas de la pandemia, es posible que algunos de estos síntomas se hayan pasado por alto o no se hayan notificado, pero el conocimiento sobre las posibles presentaciones clínicas de la COVID-19 ha evolucionado con el tiempo.

En la actualidad no existe ningún biomarcador que sea lo suficientemente sensible ni específico para establecer un diagnóstico de la COVID-19, o para predecir de forma infalible su progresión o curso clínico. A medida que se disponga de más datos y se informen de más estudios, permitirá que surjan parámetros de laboratorio que ayuden a discernir entre los casos graves y los no graves, incluso entre los pacientes que tienen más posibilidades de morir por un alto grado de riesgo. Las bondades del laboratorio clínico representan un apoyo primordial, por eso numerosos investigadores han observado que los exámenes rutinarios revelan una serie de anormalidades en los pacientes con la COVID-19, tal como se evidencia en el presente trabajo. Sin embargo, aún no se han definido los biomarcadores más apropiados para estudiar en pacientes críticos con COVID-19. La mortalidad de estos pacientes podría reducirse con la observación temprana de las alteraciones de los exámenes complementarios y el actuar de manera oportuna. La utilización de biomarcadores o pruebas tempranas que ayuden al diagnóstico y alerten sobre el progreso de la enfermedad, sería de mucha utilidad para seguir avanzando y mejorando la letalidad y secuelas postcovid-19, independientemente de las coberturas de vacunación.

Conclusiones

Las evidencias sobre las concentraciones séricas de parámetros de laboratorio condujeron a considerar biomarcadores de tendencia en pacientes con COVID-19, dada la alta variabilidad de parámetros y las diferencias observadas en los estudios.

Al establecer la utilidad clínica diagnóstica y pronóstica de pruebas de laboratorio en la infección por COVID-19, fue evidente que hasta la actualidad no existe ningún biomarcador o combinación de biomarcadores que sea lo suficientemente sensible o específico para establecer un diagnóstico de la COVID-19 o para predecir pragmáticamente su curso clínico.

La documentación de los factores clínicos y de laboratorio predictivos de hospitalización, de enfermedad grave y admisión a cuidados críticos y de mortalidad en pacientes con COVID-19, mostraron que en conjunto los parámetros de laboratorio de tendencia y los clínicos, así como los factores de riesgo identificados en los pacientes, han permitido avances en el pronóstico de la gravedad y consecuentemente un mejor y oportuno manejo terapéutico para disminuir la letalidad por COVID-19, observada al inicio de la pandemia.

Los exámenes de laboratorio que han demostrado gran utilidad y son auxiliares en el diagnóstico y pronóstico de la Covid-19 son los siguientes: PCR, Hemograma Completo, Plaquetas, Ferritina, LDH, Dímero D, Interleucina 6, Procalcitonina, Productos de Degradación de la Fibrina, Tiempo de Protrombina y Tiempo de Tromboplastina Parcial.

Agradecimientos

Se deja constancia de la buena labor que realiza la Universidad Estatal del Sur de Manabí y el Instituto de Posgrado de Laboratorio Clínico para que estudios de este tipo tengan fines académicos y editoriales.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus. [Online]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus/coronavirus>.
2. Walls AC, Park YJ, Tortorici M, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058

3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa. 2020. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Valero C, Mina O, Veliz C, Merchán V, Perozo M. COVID-19: La nueva pandemia con muchas lecciones y nuevos retos. Revisión Narrativa. *Kasmera*. 2020; 48(1):e48102042020. DOI: 10.5281/zenodo.3745322
5. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, Genton L, Périver S, Scheffler M, Et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(11):1546-1554.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.014. PMID: 33138936; PMCID: PMC7491997.
6. Xu PP, Tian RH, Luo S, Zu ZY, Fan B, Wang XM, Et al. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics*. 2020;10(14):6372-6383. doi: 10.7150/thno.46833. PMID: 32483458; PMCID: PMC7255028.
7. Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, Llorens P; en representación de la red de investigación SIESTA Et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias*. 2020;32(4):233-241. English, Spanish. PMID: 32692000.
8. Medeiros A, Daponte A, Moreira D, Garcia E, Kalache A. Letalidad de la COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico. *Gaceta Sanitaria*. 2021; 35(4):355-357. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.001>
9. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
10. Florence N., Rodriguez D., Crespín W., Zaola X., Cevallos B., Song J., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

11. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259. PMID: 32374370.
12. Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J, Valls Carbó A, López Picado A, Martínez-Valero C, Miranda J, Et al. Diagnostic groups and short-term outcomes in suspected COVID-19 cases treated in an emergency department. *Emergencias*. 2020;32(4):242-252. English, Spanish. PMID: 32692001.
13. Jiménez Hernández S, Lozano Polo L, Suñen Cuquerella G, Peña Pardo B, Espinosa B, Cardozo C, Aguirre Tejedó A, Llorens Soriano P, Miró Ò. Clinical findings, risk factors, and final outcome in patients diagnosed with pulmonary thromboembolism and COVID-19 in hospital emergency departments. *Emergencias*. 2020;32(4):253-257. English, Spanish. PMID: 32692002.
14. Cui LY, Cheng WW, Mou ZW, Xiao D, Li YY, Li YJ, Li WT, Chen ZM. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021; 111:154-163. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.017. PMID: 34418565; PMCID: PMC8372457.
15. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, Sabzevari A, Azizi G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998. PMID: 33190302; PMCID: PMC7744910.
16. Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S, Duan C, Wei Y, Peng J, Zhang W, Xu J. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 16;100(15):e25230. doi: 10.1097/MD.00000000000025230. PMID: 33847620; PMCID: PMC8052054.
17. Morikawa M, Shinoda M, Ota S, Yoshida Y, Hirouchi T, Shinada K, Sasaki O, Sato T, Kamachi K, Shinkai M. Clinical Features of 154 COVID-19 Patients and the Parameters for the Effective Detection of Pneumonia at the Time of the Initial Diagnosis in Japan. *Intern Med*. 2021; 60(1):31-37. doi: 10.2169/internalmedicine.5528-20. PMID: 33132330; PMCID: PMC7835458.

18. Barth RF, Buja LM, Barth AL, Carpenter DE, Parwani AV. A Comparison of the Clinical, Viral, Pathologic, and Immunologic Features of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Middle East Respiratory Syndrome (MERS), and Coronavirus 2019 (COVID-19) Diseases. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(10):1194-1211. doi: 10.5858/arpa.2020-0820-SA. PMID: 34232978.
19. Budinger GRS, Misharin AV, Ridge KM, Singer BD, Wunderink RG. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia. *J Clin Invest.* 2021 Jul 15;131(14):e149412. doi: 10.1172/JCI149412. PMID: 34263736; PMCID: PMC8279580.
20. Rong Y, Wang F, Tian J, Liang X, Wang J, Li X, Zhang D, Liu J, Zeng H, Zhou Y, Shi Y. Clinical and CT features of mild-to-moderate COVID-19 cases after two sequential negative nucleic acid testing results: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis.* 2021 Apr 8;21(1):333. doi: 10.1186/s12879-021-06013-x. PMID: 33832444; PMCID: PMC8027977.
21. Ouahmi H, Courjon J, Morand L, François J, Bruckert V, Lombardi R, Esnault V, Seitz-Polski B, Demonchy E, Dellamonica J, Boyer-Suavet S. Proteinuria as a Biomarker for COVID-19 Severity. *Front Physiol.* 2021; 12:611772. doi: 10.3389/fphys.2021.611772. PMID: 33767630; PMCID: PMC7985082.
22. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM, Jahanshahi-Anbuhi S. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021 May 12;34(3):e00228-20. doi: 10.1128/CMR.00228-20. PMID: 33980687; PMCID: PMC8142517.
23. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146. PMID: 32845042; PMCID: PMC7855377.
24. Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Front Immunol.* 2022; 13:857573. doi: 10.3389/fimmu.2022.857573. PMID: 35572561; PMCID: PMC9091347.
25. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, Duerschmied D, Smyth SS, Parker WAE, Ajjan RA, Vilahur G, Badimon L, Berg JMT, Cate HT, Peyvandi

- F, Wang TT, Becker RC. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(7):475-495. doi: 10.1038/s41569-021-00665-7. PMID: 35027697; PMCID: PMC8757397.
26. Yang X, Li Z, Wang B, Pan Y, Jiang C, Zhang X, Yang Y, Zhou C, Hu C, Zhang Z, Xu H, Liao W, Vizcaychipi MP, Sanders RD, Li Y, Ma D, Peng Z. Prognosis and antibody profiles in survivors of critical illness from COVID-19: a prospective multicentre cohort study. *Br J Anaesth.* 2022;128(3):491-500. doi: 10.1016/j.bja.2021.11.024. PMID: 34980470; PMCID: PMC8616737.
27. Zhou A, Song Q, Peng Y, Liao X, Huang P, Liu W, Xiang Z, Liu Q, Jiang M, Xiang X, Deng D, Chen P. Symptoms at disease onset predict prognosis in COVID-19 disease. *Libyan J Med.* 2022;17(1):2010338. doi: 10.1080/19932820.2021.2010338. PMID: 34931582; PMCID: PMC8725726.
28. Ramesh J, Rajesh M, Varghese J, Reddy SLS. Calculated plasma osmolality at hospital admission correlates well with eGFR and D-Dimer, a simple outcome predictor and guiding tool for management of severe COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(5):102240. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102240. PMID: 34403950; PMCID: PMC8353972.
29. Debi H, Itu ZT, Amin MT, Hussain F, Hossain MS. Association of serum C-reactive protein (CRP) and D-dimer concentration on the severity of COVID-19 cases with or without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022; 17(1):83-93. doi: 10.1080/17446651.2022.2002146. PMID: 34781810; PMCID: PMC8607539.
30. Kumar DS, Hanumanram G, Suthakaran PK, Mohanan J, Nair LDV, Rajendran K. Extracellular Oxidative Stress Markers in COVID-19 Patients with Diabetes as Co-Morbidity. *Clin Pract.* 2022; 12(2):168-176. doi: 10.3390/clinpract12020021. PMID: 35314591; PMCID: PMC8938798.
31. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.

- <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
32. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; Vol. (58): 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
 33. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23):2950–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
 34. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020; Vol. (109): 531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
 35. García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Talavera B, et al. Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in COVID-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients. *Front Neurolet.* 2020;11:781. Doi: 10.3389/fneur.2020.00781
 36. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020; 127. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>
 37. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2020; Vol. (63): 390–401. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.pcad.2020.03.001>
 38. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844–847. Doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
 39. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Respir Res.* 2020; 21(1):1–10. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01338-8>
 40. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, Zhu Y, Liu Y, Wang X, Wang L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J*

- Med Virol. 2020; 92(7):791-796. doi: 10.1002/jmv.25770. PMID: 32181911; PMCID: PMC7228247.
41. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV- 2: A prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020; 55(5). Doi: 10.1183/13993003.00524-2020
42. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020; 221(11):1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150. PMID: 32227123; PMCID: PMC7184346.
43. Paz Ibarra J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. *Acta Medica Peru.* 2020; 37(2):176–178. Doi: <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.372.962>
44. Zhang Y, Cui Y, Shen M, Zhang J, Liu B, Dai M, et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165. Doi: 10.1016/j.diabres.2020.108227
45. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients with Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care.* 2020; 43(7):1382–1391. Doi: 10.2337/dc20-0598
46. Rastad H, Karim H, Ejtahed HS, Tajbakhsh R, Noorisephr M, Babaei M, et al. Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12(1). Doi: 10.1186/s13098-020-00565-9
47. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and COVID-19 in Association with Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care.* 2020; 43(7):1399–1407. Doi: 10.2337/dc20-0660
48. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020; 12(4):372. Doi: 10.3390/v12040372. PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M,

- Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95(7):834-847. Doi: 10.1002/ajh.25829. PMID: 32282949; PMCID: PMC7262337.
49. Abad-García MF. El plagio y las revistas depredadoras como amenaza a la integridad científica. *Anales de Pediatría.* 2019; Vol 90 (1):57.e1-57.e8J2021; 57:21-34. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.003>
50. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057; PMCID: PMC8005924.
51. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):844–847. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
52. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497–506. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736(20)30183-5)
53. Zheng Y, Xu H, Yang M, Zeng Y, Chen H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol.* 2020; 127:104366. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>
54. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020; 120(6):998–1000. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1710018>
55. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *medRxiv.* 2020; Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1101%2F2020.04.15.20067157>
56. Alsayer RM, Alsharif HM, Al Baadani AM, Kalam KA. Clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 mortality in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2021; 42(10):1083-1094. doi: 10.15537/smj.2021.42.10.20210396. PMID: 34611003.

57. Badedi M, Darraj H, Alnami AQ, Makrami A, Mahfouz MS, Alhazmi K, Mahmoud N, Mosa H. Epidemiological and Clinical Characteristics of Deceased COVID-19 Patients. *Int J Gen Med.* 2021; 14:3809-3819. doi: 10.2147/IJGM.S320713. PMID: 34335047; PMCID: PMC8317935.
58. Martínez-Murillo C, Ramos Peñafiel C, Basurto L, Balcázar-Hernández L, Pellón K, Flores López E, Et al. COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021; 4(3):e00279. doi: 10.1002/edm2.279. PMID: 34277995; PMCID: PMC8279620.
59. Cheng X, Xin S, Chen Y, Li L, Chen W, Li W, Zhou B, Li C, Gong Y, Li F, Duan P, Zhou X. Effects of metformin, insulin on COVID-19 patients with pre-existed type 2 diabetes: A multicentral retrospective study. *Life Sci.* 2021; 275:119371. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119371. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33745895; PMCID: PMC7972834.
60. Ciardullo S, Zerbini F, Perra S, Muraca E, Cannistraci R, Lauriola M, Grosso P, Lattuada G, Ippoliti G, Mortara A, Manzoni G, Perseghin G. Impact of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective study from Northern Italy. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(4):843-850. doi: 10.1007/s40618-020-01382-7. PMID: 32776197; PMCID: PMC7415410.
61. Tomar BS, Singh M, Nathiya D, Sharma A, Sharma E, Bareth H, Suman S, Ruparelia DP, Patel JB, Gajera VK; NIMS COVID 19 Investigator Group. Prevalence of Symptoms in Patients Discharged from COVID Care Facility of NIMS Hospital: ¿Is RT PCR Negativity Truly Reflecting Recovery? A Single-Centre Observational Study. *Int J Gen Med.* 2021; 14:1069-1078. doi: 10.2147/IJGM.S295499. PMID: 33790636; PMCID: PMC8006813.
62. Li X, Zhao Y, Lu Y, Zheng Y, Mei N, Han Q, Ruan Z, Xiao A, Qiu X, Wang D, Yin B. Performances of clinical characteristics and radiological findings in identifying COVID-19 from suspected cases. *BMC Med Imaging.* 2022;22(1):55. doi: 10.1186/s12880-022-00780-y. PMID: 35346080; PMCID: PMC8960213.
63. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;

- 395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
64. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, Horiuchi M, Kato K, Imoto Y, Iwata M, Mimura S, Ito T, Tamura K, Kato Y. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(9):e01438-20. doi: 10.1128/JCM.01438-20. PMID: 32636214; PMCID: PMC7448663.
65. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020; 80(4):388-393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016. PMID: 32112884; PMCID: PMC7102539.
66. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, Chan RC, Tsang DN. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol.* 2020; 129:104500. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104500. PMID: 32585619; PMCID: PMC7278630.
67. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, Le Goff J, Delaugerre C. Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(8):e00977-20. doi: 10.1128/JCM.00977-20. PMID: 32404480; PMCID: PMC7383555.
68. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, Aguilera X, Munita JM, Araos R, Pizarro G, Vial P, Iruretagoyena M, Dittrich S, Weitzel T. Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis.* 2020; 99:328-333. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.098. PMID: 32497809; PMCID: PMC7263236.
69. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol.* 2020; 129:104455. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104455. Epub 2020 May 21. PMID: 32485618; PMCID: PMC7240272.
70. Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, Et al. SARS-CoV-2 working diagnostic group. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag

- Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med.* 2020; 7:225. doi: 10.3389/fmed.2020.00225
71. Blairon L, Wilmet A, Beukinga I, Tré-Hardy M. Implementation of rapid SARS-CoV-2 antigenic testing in a laboratory without access to molecular methods: Experiences of a general hospital. *J Clin Virol.* 2020; 129:104472. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104472. PMID: 32504944; PMCID: PMC7261076.
72. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, Kawase M, Saito S, Takayama I, Nagata N, Sekizuka T, Katoh H, Kato F, Et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117:7001–7003. doi: 10.1073/pnas.2002589117.
73. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, Watanabe T, Ujie M, Takahashi K, Ito M, Et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117:16587–16595. doi: 10.1073/pnas.2009799117.
74. Shirato K, Nao N, Katano H, Takayama I, Saito S, Kato F. Et al. Development of Genetic Diagnostic Methods for Detection for Novel Coronavirus 2019(nCoV-2019) in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2020; 73:304–307. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.061.
75. Henry B, Lippi G. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2020; 58(7):1135-1138. Doi: 10.1515/cclm-2020-0272
76. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, Men D, Huang Q, Liu Y, Yang B, Ding J, Li F. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 5;71(8):1937-1942. doi: 10.1093/cid/ciaa449. PMID: 32301997; PMCID: PMC7184354.
77. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, Long D, Yu L. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets.* 2020; 31(4):490-496. doi: 10.1080/09537104.2020.1754383. PMID: 32297540; PMCID: PMC7171387.

78. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020; 84:106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504. PMID: 32304994; PMCID: PMC7152924.
79. Acosta G, Escobar G, Bernaola G, Alfaro J, Taype W, Marcos C, Amado J. Description of patients with severe COVID-19 treated in a national referral hospital in Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020; 37(2):253-258. Spanish, English. doi: 10.17843/rpmesp.2020.372.5437. PMID: 32876213.
80. Solis-Cartas U, Martinez-Larrarte J. Opciones terapéuticas al síndrome de liberación de citocinas en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2020; 49(3):e0200783 Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/783>
81. Ferrari D, Cabitza F, Carobene A, Locatelli M. Routine blood tests as an active surveillance to monitor COVID-19 prevalence. A retrospective study. *Acta Biomed.* 2020; 91(3):e2020009. doi: 10.23750/abm.v91i3.10218. PMID: 32921707; PMCID: PMC7716996.
82. Pérez-Fernández G. ¿Es la comorbilidad cardiovascular la causante de la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos a la COVID-19?. *Acta Médica del Centro.* 2020; 14 (3). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1294>
83. Parra Izquierdo V, Florez Sarmiento C, Romero Sanchez MC. Inducción de tormenta de citocinas en pacientes infectados con SARS- CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020. 35(1):21-9. Disponible en: <https://doi.org/1022516/25007440.539>.
84. Vera N, Saavedra-Hernández D, Hidalgo-Mesa C, Aguila-López M, Abreu-Gutiérrez G, Herrera-González V, Rodríguez-García I. Parámetros de laboratorio clínico en pacientes con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2021; 50 (2). Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1171>
85. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, Kouretas D, Spandidos DA, Tsatsakis A. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and

- lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020; 22(1):9-19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127. PMID: 32377709; PMCID: PMC7248467.
86. Alberca RW, Solis-Castro RL, Solis-Castro ME, Cardoso F, Duarte AJDS, Oliveira LM, Pereira NZ, Gozzi-Silva SC, Oliveira EA, Aoki V, Orfali RL, Beserra DR, Andrade MMS, Sato MN. Platelet-Based Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19 Patients. *Life (Basel).* 2021; 11(10):1005. doi: 10.3390/life11101005. PMID: 34685377; PMCID: PMC8538377.
87. Mikhaleva LM, Cherniaev AL, Samsonova MV, Zayratyants OV, Kakturskiy LV, Vasyukova OA, Birukov AE, Kontorshchikov AS, Sorokina AV, Sinelnikov MY. Pathological Features in 100 Deceased Patients With COVID-19 in Correlation With Clinical and Laboratory Data. *Pathol Oncol Res.* 2021; 27:1609900. doi: 10.3389/pore.2021.1609900. PMID: 34421396; PMCID: PMC8376972.
88. Santos LG, da Silva RV, Leal TC, Xavier JE, Figueiredo EVMS, de Paiva JPS, da Silva LF, Et al. Impact Of The COVID-19 Pandemic on Hospital Admissions and In-Hospital Lethality From Cardiovascular Diseases in Brazil: An Ecological and Time Series Study. *Curr Probl Cardiol.* 2022: 101216. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101216. PMID: 35460687; PMCID: PMC9021219.
89. Briz-Redón Á, Serrano-Aroca Á. On the association between COVID-19 vaccination levels and incidence and lethality rates at a regional scale in Spain. *Stoch Environ Res Risk Assess.* 2022: 1-8. doi: 10.1007/s00477-021-02166-y. PMID: 35002502; PMCID: PMC8727484.
90. Trunfio M, Venuti F, Alladio F, Longo BM, Burdino E, Cerutti F, Ghisetti V, Bertucci R, Picco C, Bonora S, Di Perri G, Calcagno A. Diagnostic SARS-CoV-2 Cycle Threshold Value Predicts Disease Severity, Survival, and Six-Month Sequelae in COVID-19 Symptomatic Patients. *Viruses.* 2021; 13(2):281. doi: 10.3390/v13020281. PMID: 33670360; PMCID: PMC7917896.
91. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in

- Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940; PMCID: PMC7108125.
92. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, Et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328. Update in: *BMJ.* 2021 Feb 3; 372: n236. Erratum in: *BMJ.* 2020; 369:m2204. PMID: 32265220; PMCID: PMC7222643.
93. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, Kuruppu DC, Ranasinghe P, Pathmanathan S, Katulanda P. Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1484-1502. doi: 10.1210/clinem/dgab892. PMID: 34894254; PMCID: PMC8689831.
94. Bellou V, Tzoulaki I, van Smeden M, Moons KGM, Evangelou E, Belbasis L. Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: a field-wide systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2002964. doi: 10.1183/13993003.02964-2020. PMID: 34172467; PMCID: PMC8576809.
95. Farsi Y, Tahvildari A, Arbabi M, Vazife F, Sechi LA, Shahidi Bonjar AH, Jamshidi P, Nasiri MJ, Mirsaedi M. Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Roles of Gut Microbiota in COVID-19: A Comprehensive Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:804644. doi: 10.3389/fcimb.2022.804644. PMID: 35310853; PMCID: PMC8930898.
96. Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Mar 14;17(3): e0263580. doi: 10.1371/journal.pone.0263580. PMID: 35286316; PMCID: PMC8920268.
97. Gillman AG, Lunardo F, Prinable J, Belous G, Nicolson A, Min H, Terhorst A, Dowling JA. Automated COVID-19 diagnosis and prognosis with medical imaging and who is publishing: a systematic review. *Phys Eng Sci Med.* 2022; 45(1):13-29. doi: 10.1007/s13246-021-01093-0. PMID: 34919204; PMCID: PMC8678975.
98. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2022;98(1160):422-427. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542. PMID: 33452143; PMCID: PMC7813054.

99. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkowicz K, Stewart AG. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J.* 2022;52(4):522-529. doi: 10.1111/imj.15432. PMID: 34139048; PMCID: PMC8446980.
100. Lee TC, Murthy S, Del Corpo O, Senécal J, Butler-Laporte G, Sohani ZN, Brophy JM, McDonald EG. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022: S1198-743X(22)00230-0. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.018. Epub ahead of print. PMID: 35598856; PMCID: PMC9117160.
101. Xavier-Santos D, Padilha M, Fabiano GA, Vinderola G, Gomes Cruz A, Sivieri K, Costa Antunes AE. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends Food Sci Technol.* 2022; 120:174-192. doi: 10.1016/j.tifs.2021.12.033. Erratum in: *Trends Food Sci Technol.* 2022; 121:156-160. PMID: 35002079; PMCID: PMC8720301.
102. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK, Shetty AJ, Singh B, Vyas A. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):53-68. doi: 10.1007/s40618-021-01614-4. PMID: 34165766; PMCID: PMC8223190.