

Revisión

## Pandemia COVID-19: Análisis Clínicos, Laboratorios Clínicos, Medicina de Laboratorio

### Pandemic COVID-19: Clinical Analysis, Clinical Laboratories, Laboratory Medicine

Gómez Canga-Argüelles C

Academia de Farmacia de Castilla y León. Valladolid. España.

Correspondencia: carlosgomez@redfarma.org

Recibido: 13.06.20; aceptado: 24.06.20

**Resumen:** El laboratorio clínico está siendo una pieza fundamental en la actual pandemia COVID 19, interviniendo tanto en el diagnóstico de la infección, detectando el virus SARS-CoV-2 por técnicas moleculares y serológicas (RT PCR, anticuerpos IgM, IgG), como en la realización de las pruebas necesarias para el correcto seguimiento, pronóstico, y colaboración en las decisiones terapéuticas. Asimismo, se han elaborado protocolos de actuación para futuras epidemias o pandemias. Se ha incluido una breve introducción histórica de la especialidad de Análisis Clínicos que dé visibilidad a su carácter multidisciplinar.

**Abstract:** In the actual pandemic COVID19 the clinical laboratory is acting as a cornerstone, taking part at the disease diagnose procedure, in the SARS-CoV-2 detection procedure using molecular and serological techniques (RT PCR, IgM antibodies, IgG), as well as all necessary texts for the right tracing, diagnose and also collaborate making the right therapeutic decisions. Likewise, some action protocols are being created to face up future epidemics or pandemics. A short introduction of the clinical analysis specialty history is being explained to give visibility of the multidisciplinary nature of this medical specialty.

**Palabras clave:** Pandemia COVID-19, SARS-CoV-2, laboratorio clínico, fisiopatología, pruebas bioquímicas, hematológicas e inmunológicas. **Keywords:** COVID-19 Pandemic, SARS-CoV-2, clinical laboratory, pathophysiology, biochemical, hematological and immunological test.

---

La especialidad de Análisis Clínicos se inicia científicamente a finales del siglo XIX: el método experimental se incorporó a la investigación y al pensamiento médicos a través de la fisiología, aprovechando la oportunidad que para el desarrollo de la ciencia médica significó la utilización de los grandes hospitales públicos. El francés François Magendie, el británico Marshall May, el suizo Moritz Schiff y el alemán Johannes Müller fueron los pioneros en esta ciencia y marcaron la transición desde

la fisiología especulativa a otra experimental y analítica.

La fisiología experimental del francés Claude Bernard, recogida en su libro "Introducción al estudio de la Medicina Experimental", tuvo gran repercusión en Europa y también en España. Constituyó el principal referente de la aplicación del desarrollo de los avances en las ciencias del laboratorio, y su obra fue el estandarte del movimiento positivista renovador de la medicina

española. Los libros de texto universitarios de fisiología de Juan Magaz, José Moreno Fernández, Juan Aguilar y Lara, y otros, se referían a la revolución metodológica impulsada por Bernard a favor de la experimentación.

El impacto de la obra de Claude Bernard desbordó los límites estrictos de la fisiología convirtiendo el hospital en el lugar esencial para la investigación médica. Los laboratorios comenzaron a transformar la fisiología y la patología y a dejar su huella también en la formación médica. Quienes se dedicaban a la química orgánica, a la microscopía, a la fisiología y a otras disciplinas relacionadas con la medicina en el siglo XIX, se percibieron que mientras el hospital era el lugar adecuado para realizar observaciones, en el laboratorio se efectuaba una experimentación controlada y sistemática de éstas, y que debían estudiarse de forma objetiva por diferentes métodos y técnicas con el fin de generar nuevos conocimientos

Durante el siglo XX, con el importante crecimiento experimentado por el conocimiento científico, surgieron numerosas nuevas disciplinas en el campo de la medicina, entre las que destacamos la Química Biológica o Bioquímica, la histología, anatomía patológica, genética, embriología, microbiología... que se engloban dentro del área de conocimiento que llamamos biomedicina.

La biomedicina aplica todos los principios de las ciencias mencionadas en la práctica clínica, mediante el estudio e investigación de los procesos fisiopatológicos, abordando tanto las interacciones moleculares como el funcionamiento dinámico del organismo. Todo ello nos ha permitido perfeccionar el diagnóstico precoz de enfermedades con nuevos biomarcadores de los procesos fisiopatológicos, así como descubrir nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos innovadores.

Podemos constatar que en las últimas décadas del siglo XX y principios del XXI, se toman muchas medidas diagnósticas y terapéuticas basadas en la tecnología biomédica o biotecnología. Estamos asistiendo a un cambio en el concepto de la enfermedad, y en las posibilidades de conocer los detalles de su etiopatología, que nos ha permitido tomar decisiones médicas impensables hace unos años.

En España, se establecieron dos núcleos de vanguardia, localizados en Madrid y Barcelona. Ambas universidades fueron el alma mater de científicos de primera línea, que serían, en definitiva, el punto de partida de los grupos de investigación que, desde principios del siglo XX, elevaron el rango de la investigación fisiológica en España.

El despliegue institucional de la fisiología catalana giró en torno a August Pi i Sunyer y sus discípulos Jesús María Bellido Golferichs y Rosendo Carrasco Formiguera, todos ellos protagonistas de una etapa de investigación experimental sin precedentes y maestros de una generación de grandes fisiólogos.

En Madrid, el gran peso de esta labor recayó sobre todo en la Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas (JAE), fundada en 1907. Presidida por Ramón y Cajal, fue un instrumento central de las políticas regeneracionistas. Bajo la misma inspiración que la JAE se creó en 1910 la Residencia de Estudiantes, dirigida desde su fundación por Alberto Jiménez Fraud.

Pero debemos evocar que, anteriormente, en 1903, el farmacéutico y profesor de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, José Rodríguez Carracido había publicado el libro "Tratado de Química Biológica", pionero de los estudios de bioquímica en España.

A partir de 1912 se inició la creación de pequeños laboratorios para la enseñanza práctica universitaria y para la iniciación a la investigación. Estaban ubicados en los sótanos de la Residencia de Estudiantes. A continuación, se fundó el Laboratorio de Serología y Bacteriología, cuyo director fue Paulino Suárez.

En la memoria publicada por la JAE en 1919, sobre los trabajos e investigaciones realizados durante el curso 1918-1919, se resalta que los trabajos de química se asociaban y complementaban a las prácticas de laboratorio de la Facultad de Farmacia. Se realizaban bajo la dirección de los profesores farmacéuticos José Rodríguez Carracido y Antonio Madinaveitia. Eran trabajos de química biológica dedicados a estudios de farmacodinamia. Asimismo, también se impartían cursos breves de análisis

clínicos de orina, sangre, heces y otros productos biológicos.

En este breve recuerdo histórico de la aportación del laboratorio a la medicina, hemos de destacar la importancia de los descubrimientos en microbiología, parasitología, inmunología y nutrición, y su repercusión en la mejora del diagnóstico biológico y del tratamiento terapéutico de las enfermedades. La ciencia y la práctica médicas basadas en la investigación experimental constituyen la denominada "medicina de laboratorio". Al ser una actividad multidisciplinar, la especialidad fue denominada "Análisis Clínicos", y ha sido el origen histórico de otras especialidades relacionadas con el laboratorio como: Bioquímica Clínica, Hematología, Inmunología, Microbiología y Parasitología, y de otras áreas como la Genética.

He tenido el honor de pertenecer a la Comisión Nacional de Análisis Clínicos del Ministerio de Sanidad, primero como vocal, después como secretario, y finalmente como presidente. En la última Guía de Formación de los Residentes en la que participé en el año 2004, definíamos la especialidad de Análisis Clínicos como la especialidad que, desde el profundo conocimiento de la fisiopatología humana y de los métodos de análisis de muestras biológicas de origen humano, tiene como misión generar información de utilidad para la clínica en los siguientes aspectos:

- a) Distinguir los estados de salud y de enfermedad.
- b) Ayudar al correcto diagnóstico de las enfermedades.
- c) Contribuir al establecimiento del pronóstico de las mismas.
- d) Facilitar el seguimiento clínico.
- e) Asegurar la eficacia del tratamiento aplicado.

Por ello, el Especialista en Análisis Clínicos se integra como un componente fundamental en el equipo multidisciplinar, que junto al resto de especialistas clínicos, participa en el proceso de decisión clínica, que afecta a las tareas de prevención de la enfermedad, promoción de la salud y el cuidado del paciente. Por otro lado, no se entendería que los profesionales

del laboratorio clínico permaneciesen aislados de las grandes líneas de investigación, cuando son ellos los que en muchas ocasiones realizan las determinaciones donde se objetivan los resultados de las mismas.

Hemos querido realizar esta introducción para dar visibilidad al papel que ha llevado a cabo el laboratorio clínico en la actual pandemia COVID-19.

La crisis sanitaria y social derivada de la pandemia COVID-19 ha requerido afrontar una serie de relevantes retos. Avanzar en el conocimiento de un virus desconocido hasta ahora, aplicar los mejores procedimientos para su diagnóstico por el laboratorio y por la clínica, tratar y prevenir la infección, constituyen los principales desafíos científicos de la actualidad.

Mucho se ha escrito y difundido por las redes sociales sobre la ingente y heroica labor de todos los sanitarios, desde el médico asistencial hasta todo el personal auxiliar. Particularmente he echado de menos que no se mencione también a los farmacéuticos, al personal de las farmacias, y a los veterinarios, sobre todo a nivel estatal, no así a nivel autonómico, donde sí se ha reconocido esta actividad sanitaria de primera línea. Ahí están nuestros compañeros que han entregado su vida y/o se han contagiado con la enfermedad en el ejercicio cotidiano de su actividad asistencial SANITARIA.

En el periodo de confinamiento han sido frecuentemente mencionados y popularizados los test de la PCR y las llamadas técnicas rápidas de detección de anticuerpos, así como su significación diagnóstica, cómo y cuándo se debían efectuar, y la falta de reactivos para realizarlos, reemplazando a otras noticias habituales, incluso en los programas radiofónicos audiovisuales deportivos. Sin embargo, con esta popularización se han originado equívocos y dudas entre el público que han contribuido, en ocasiones, a incrementar el desasosiego y la incertidumbre que produce la situación actual. En mi condición de profesional del laboratorio clínico quiero contribuir con algunas reflexiones sobre el papel que aportan las ciencias del laboratorio y los profesionales que trabajamos en ellas.

Los servicios centrales de los hospitales (Radiología, Laboratorios clínicos, Farmacia

Hospitalaria) son departamentos a los que se le da poca visibilidad pero que prestan un servicio sanitario imprescindible para la asistencia médica clínica.

El laboratorio clínico ha sido utilizado por las autoridades sanitarias como centro esencial para la lucha contra la enfermedad COVID-19, dado que una de las principales recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sido realizar un adecuado cribado de la población para detectar el alcance real de la infección.

No es el motivo de este artículo explicar la metodología de la realización de la PCR y de los test de anticuerpos. Desde el diagnóstico de la infección mediante la detección del virus en muestras de vías respiratorias hasta las pruebas necesarias para el correcto seguimiento, pronóstico y colaboración en la toma de decisiones terapéuticas o el conocimiento del estado de inmunización de los pacientes, el laboratorio clínico está siendo una pieza clave en el complicado puzzle de esta nueva situación. Si habitualmente muchas de las decisiones clínicas están basadas en la información procedente del laboratorio clínico, este hecho se ha incrementado en la situación actual de los pacientes con COVID 19.

Pero es que, además de las pruebas diagnósticas de la PCR y serología de anticuerpos, los profesionales del laboratorio han tenido que adaptar sus instalaciones a las nuevas demandas y circunstancias para contribuir y facilitar el seguimiento clínico y asegurar la eficacia del tratamiento terapéutico aplicado.

Ante el dramatismo de ver cómo los pacientes se deterioraban ante sus ojos, los médicos solicitaban pruebas diagnósticas de todo tipo que diesen respuesta o explicaran la fisiopatología del enfermo; necesitaban datos analíticos y/o radiológicos que les ayudara para tomar decisiones terapéuticas. La incertidumbre, falta de seguridad, de confianza ha generado inquietud en la actuación médica. Han tenido que asumir y probar cualquier terapia que pudiera ser efectiva, aunque no estuviera debidamente contrastada su eficacia.

Los laboratorios de urgencia, para dar respuesta a estas inquietudes han tenido que adaptar

sus instalaciones para efectuar las pruebas bioquímicas, inmunológicas y hematológicas alteradas en estos pacientes. Sirvan como ejemplo las alteraciones analíticas más solicitadas referidas en el informe de la Vocalía Nacional de Análisis Clínicos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

- Gasometrías, como en todas las neumonías. Estado ácido base arterial: los pacientes infectados pueden desarrollar de manera súbita insuficiencia respiratoria aguda, por lo que es importante tener presente las alteraciones en la gasometría arterial para poder realizar un correcto diagnóstico y tratamiento.

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

- Linfopenia: Un recuento linfocitario bajo ( $<0.4 \times 10^9/L$ ) se asoció de una manera importante al desarrollo de neumonía grave. ( $n^\circ$  neutrófilos/ $n^\circ$  linfocitos  $>3,13$ ).

- Neutrofilia: El 87% de los pacientes con una cifra de neutrófilos por encima de  $7 \times 10^9/L$  desarrollaron un peor curso clínico.

- Leucocitosis: El 96% de los pacientes con recuento leucocitario superior a  $10 \times 10^9/L$  presentaron un cuadro severo

- Dímero D: El 81% de los pacientes con niveles de dímero D superiores a 1 mg/L presentaron un cuadro grave de neumonía, valores de mal pronóstico en el momento del ingreso. También se asoció a la aparición de complicaciones trombóticas.

- Proteína C reactiva: Mayores niveles de proteína C reactiva ( $>150$  mg/L) se relacionan con desarrollo de neumonía severa.

- Lactato deshidrogenasa (LDH): El 100% de los pacientes con neumonía grave presentaron niveles por encima de 720 U/L.

- Ferritina: Niveles elevados de ferritina ( $> 2000$  ng/mL) se relacionaron con el desarrollo de síndrome hemofagocítico (SHF).

- Procalcitonina (PCT): La procalcitonina es un marcador de utilidad para vigilar la aparición de sobreinfección bacteriana. Niveles

superiores a 0,5 µg/L corresponden a un riesgo 5 veces mayor de infección severa.

- Troponina T: Durante la hospitalización los pacientes con niveles elevados de TnT tuvieron más frecuencia de arritmias malignas que los que presentaban niveles de TnT normales.
- Interleucina -6: Niveles elevados de IL-6 (>80 pg/mL), se asocian al desarrollo de SHF y a fallo respiratorio severo.
- Péptidos natriuréticos (BNP, NT-prBNP): La elevación de péptidos natriuréticos son un factor de riesgo de muerte independiente en pacientes con COVID-19.
- Alanina amino transferasa (ALT): El aumento de la actividad de la ALT se relacionó con peor evolución, especialmente con niveles superiores a 40 U/L.

Como venimos refiriendo en este artículo, los laboratorios de Análisis Clínicos han dado respuesta a la investigación de las alteraciones fisiopatológicas de los trastornos orgánicos producidos por la pandemia COVID 19, referidas principalmente a las interacciones del virus SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el sistema inmunitario, así como con la coagulación y el sistema microvascular.

Los profesionales del laboratorio clínico han vivido con preocupación y responsabilidad esta pandemia, teniendo que adaptar sus instalaciones para la correcta organización de la demanda asistencial sanitaria. Como manifiestan los Dres. Buño (Hospital de la Paz, Madrid) y Álvaro González (Clínica Universitaria de Navarra), en la nota de prensa de la Sociedad Española de Química Clínica del 24/04/2020, han tenido que afrontar los retos demandados por la pandemia COVID-19, han debido aprender a interpretar los resultados de ciertas magnitudes en un nuevo contexto clínico como las pruebas de coagulación, con especial mención al D-dímeros, o a elaborar perfiles que ayuden a estratificar a los pacientes explorando biomarcadores de función hepática, lesión miocárdica, inflamación o infección, entre otras.

## Conclusiones

Como conclusión, debemos destacar que los laboratorios clínicos de urgencia y centrales han sabido responder con gran celeridad a los desafíos que ha impuesto la pandemia actual, pero también han aprendido que deben estar preparados para una nueva epidemia o pandemia. Para ello, han elaborado unas recomendaciones que sirvan de referencia a estas posibles situaciones.

- Revisar los protocolos de seguridad con el adecuado uso de los equipos de protección individual y adaptarlos a las circunstancias del laboratorio, con objeto de preservar la seguridad de los profesionales que trabajan en los laboratorios clínicos, con especial atención a los técnicos de laboratorio.
- Adecuar la organización de los servicios al cambio de actividad. Por un lado, una parte importante de la actividad habitual desapareció por la baja demanda de las necesidades médicas que no fueran COVID-19, mientras que por otro lado apareció una creciente demanda para atender a los pacientes de COVID-19. Ello ha obligado a reajustar circuitos, protocolos y plantillas.
- Compaginar esta reorganización con la ayuda profesional y logística a otras ubicaciones del hospital para múltiples tareas, entre las que destaca la organización del laboratorio clínico de los hospitales de campaña.
- Poner en marcha nuevas pruebas como la detección por PCR del virus en muestras respiratorias, medición de citocinas, como la IL-6, o readaptar las carteras de servicios en los laboratorios de urgencias para medir magnitudes que ofrezcan valor en la toma de decisiones clínicas en los pacientes con COVID-19.
- Formación en la correcta interpretación de resultados. Sigue habiendo una auténtica explosión de publicaciones donde es importante seleccionar las más relevantes.

## Referencias bibliográficas

Los análisis en el laboratorio clínico, pieza clave para luchar contra la pandemia de COVID-19. Nota de prensa de la Sociedad Española de Química Clínica SEQCML. 14.04.2020

Los laboratorios clínicos españoles afrontan una rápida transformación para enfrentarse al COVID-19. Nota de prensa SEQCML. 24.04.2020

Diagnóstico por el laboratorio del virus SARS-CoV-2. Farmacéuticos, Consejo General de Colegios Farmacéuticos, Vocalía Nacional de Farmacéuticos de Análisis Clínicos. Autores: Marta García Colías (1,2), Diego García Martínez de Artola (3), José Antonio Carbajal de Lara (3,4), Miriam Albert Hernández (3). Informe Mayo, 2020. Especialistas en Análisis Clínicos (1), Bioquímica Clínica (2), Microbiología y Parasitología (3) F. Hospitalaria (4).

Gómez Canga-Argüelles C. El laboratorio y la medicina: de los síntomas a los signos. Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia de Cataluña. Barcelona, 22 de marzo de 2015.

El rol de las pruebas de laboratorio en la COVID-19, Blog Economía y Salud. Pere Ibern, Ricard Meneu, Carlos Campillo Artero, Ildefonso Hernández, Salvador Peiró, Vicente Ortún 14 abril, 2020

Buño Soto A. El profesional de la Medicina de Laboratorio ante la pandemia por COVID-19. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0032>

ORDEN SCO/3369/2006, de 9 de octubre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Análisis Clínicos. BOE núm. 262 Jueves 2 noviembre 2006, 38117

Este trabajo debe ser citado como:

Gómez C. *Pandemia COVID-19: Análisis Clínicos, Laboratorios Clínicos, Medicina de Laboratorio*. Rev Esp Cien Farm. 2020;1(1):60-65.