



MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

COVID-19. La primera pandemia del siglo 21

>>> Laboratorios Manlab nos presenta una actualización sobre COVID 19, y la importancia de poder identificar los haplotipos de susceptibilidad-resistencia a la infección de los individuos. No solo nos aporta datos muy importantes sino que también nos brinda los estudios de diagnóstico y evolución de la infección por SARS-CoV-2.

>>> AUTORES

Maria S Perez* y Guillermo G. Nuñez Taquia.
**Jefa Área Genómica y Biología Molecular – Manlab

>>> CORRESPONDENCIA

** Jefe Área Inmunoserología – Manlab
e-mail: maria.perez@manlab.com.ar

>>> El nuevo Coronavirus (2019-nCoV, SARS-CoV-2), que ha afectado a más de 180 países de casi todos los continentes, fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud por su alcance mundial y, hasta la actualidad, el número

de infectados ha sobrepasado los dos millones, con un porcentaje de mortalidad de aproximadamente 6,54%. El crecimiento exponencial del número de casos en el mundo refleja, en parte, la rápida transmisión del virus, lo que se traduce en un gran desafío para los sistemas de salud de los países más afectados. En epidemiología, el número básico de reproducción de una infección (R_0 , también llamado ritmo básico de reproducción) es el número promedio de casos nuevos que genera un caso determinado a lo largo de un período infeccioso. Esta medida es útil debido a que ayuda a determinar cuándo una enfermedad infecciosa puede dar lugar a un brote epidémico serio. En el caso del SARS-CoV-2, el índice R_0 es de 2.5. El ritmo básico de reproducción se ve afectado por otros factores, entre ellos la duración del período de infectividad del patógeno y el número

ELITE InGenius

PCR Real Time

Totalmente Automatizado

COVID-19
CORONAVIRUS
 -DISPONIBLE-

Patógenos de trasplante

- CMV
- EBV
- BKV
- VZV
- HSV1
- HSV2
- Parvovirus B19
- Adenovirus
- Enterovirus
- JCV
- HHV6
- HHV7
- HHV8
- Toxoplasma gondii
- Hepatitis E (RUO)
- WNV
- Aspergillus

Infecciones Resistencia a Antibióticos

- MRSA/SA
- S. aureus
- mecA/mecC
- C. difficile
- Toxin A
- Toxin B
- CRE 21
- KPC
- IMP, VIM, NDM
- OXA
- ESBL
- CTX-M-1,15
- CTX-M-9,14
- Colistin Resistance
- mcr1
- mcr2

Meningitis

- Viral panel 1
- HSV1
- HSV2
- VZV
- Viral panel 2
- Enterovirus
- Parechovirus
- Adenovirus
- Bacterial panel
- N. meningitidis
- S. pneumoniae
- H. influenzae

Infecciones Respiratorias

- Viral panel
- Flu A
- Flu B
- RSV
- Bacterial panel
- C. pneumoniae
- M. pneumoniae
- Legionella pn.
- MTB + Resistance
- MTB complex
- Rifampicin resistance
- Isoniazid resistance
- COVID-19

Onco-Hematológicas

- Coagulation factors panel
- Factor V
- Factor II
- MTHFR

Enfermedades de transmisión sexual

- MG + Resistance
- M. genitalium
- Macrolide resistance
- STI PLUS Panel
- C. trachomatis
- N. gonorrhoeae
- M. genitalium
- T. vaginalis
- C. trachomatis

Gastro-Intestinal Infection

- Norovirus
- Genotypes I & II
- Viral Panel
- Rotavirus
- Adenovirus
- Astrovirus
- Bacterial panel
- Campylobacter spp.
- Salmonella spp.
- Y. enterocolitica
- Parasitic panel
- G. lamblia
- C. parvum
- E. histolytica


BIODIAGNOSTICO

+54 11 4300 9090 | info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

de personas susceptibles dentro de la población. (Anderson Roy M *et al.* 2020)

Cuando se habla de susceptibilidad, se hace referencia a factores como el sobrepeso, la obesidad y dos de sus principales comorbilidades, la diabetes mellitus tipo 2, y la hipertensión arterial, que son situaciones en las que las alteraciones metabólicas tienen un papel fundamental y, conjuntamente con la edad avanzada, se han identificado como los factores de riesgo que más afectan la evolución de la enfermedad de manera negativa. Si bien los mecanismos mediante los cuales el sobrepeso y la obesidad se asocian a un peor pronóstico en los pacientes positivos para la COVID-19, las causas aún no se han estudiado en detalle. No obstante muchos investigadores infieren que una de las causas que explicaría el aumento de la mortalidad en estos pacientes sería la exacerbación del proceso inflamatorio desencadenado por la infección viral, ya que el exceso de tejido adiposo se asocia directamente a un estado proinflamatorio.

La denominada «tormenta de citoquinas» es un fenómeno inmunopatológico complejo que puede producirse en pacientes afectados por COVID-19. Esta condición clínica puede, eventualmente, conducir a la muerte del paciente debido a la generación de una respuesta inflamatoria generalizada. En los pacientes con COVID-19, la «tormenta de citoquinas» se relaciona con el desarrollo y el progreso hacia el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. Se demostró que dos de los mediadores involucrados en este proceso son las citoquinas proinflamatorias IL-6 (interleuquina 6) e IL-1. Se sabe además, que existe una correlación positiva entre los niveles séricos de estos mediadores y la tasa de mortalidad de los pacientes y constituyen un factor determinante en la evolución hacia la falla multiorgánica (Ye *et al.*, 2020).

Por otro lado el sobrepeso y la obesidad se relacionan con una mayor incidencia de enfermedades pulmonares como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el síndrome de apnea del sueño; esto significa que el virus se encuentra con pacientes con trastornos preexistentes donde los pulmones tienen un grado de

injuria previa, haciendo que el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 tenga un peor pronóstico. Se ha intentado determinar si la infección por SARS-CoV-2 afecta la capacidad metabólica de la célula, que está íntimamente relacionada con el funcionamiento de las mitocondrias. En ellas reside la capacidad de la célula de generar el ATP y podría decirse que son los pulmones de las células para producir la energía necesaria para su normal funcionamiento. (Vicente Lahera *et al.* (2017)). Si bien aún no hay evidencias experimentales que demuestren la capacidad del SARS-CoV-2 de interferir con el funcionamiento mitocondrial, como sucede con otras infecciones virales, este mecanismo no puede descartarse, principalmente si se tienen en cuenta las características del SARS-CoV-2 y si se considera que las personas que tienen sobrepeso/obesidad tienen menor número de mitocondrias y que un gran número de ellas son disfuncionales en su capacidad de generar suficiente ATP. Así, la mitocondria se convierte en una diana perfecta para que SARS-CoV-2 dañe más a la célula interfiriendo con la respiración celular, lo que contribuye a un peor pronóstico de los pacientes afectados. Por lo tanto, los pacientes con los desórdenes descritos se consideran parte de la población con peor pronóstico ante la infección por SARS-CoV-2.

Es importante destacar que la genética también juega un rol importante en la susceptibilidad y el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2. Dentro de la población afectada existen pacientes asintomáticos y pacientes gravemente enfermos, lo que nos conduce a pensar en la posibilidad de la existencia de variantes genéticas de resistencia o de susceptibilidad al SARS-CoV-2. También existen variantes genéticas que hacen que el paciente responda de diferente manera a los distintos tratamientos aplicados ante la infección por SARS-CoV-2 tales como la hidroxicloroquina, inhibidores de citoquinas (interleuquinas) y los antirretrovirales como el lopinavir y el ritonavir. Los genes con variantes que afectan la respuesta farmacológica de estas drogas son: *G6PD*, *CYP2D6*, *IL10*, *TNF*, *SLCO1B1*, entre otros. (Dávila L *et al.* 2011)

En cuanto al diagnóstico de laboratorio, la RT-PCR puede detectar el ARN viral desde unos días antes de la aparición de los síntomas,

aumentando la probabilidad de positividad hasta ser máxima alrededor del día 7 posinfección y disminuyendo a partir de ahí hasta aproximadamente el final de la segunda semana. Por lo tanto, en los primeros días del período de incubación y tras la desaparición de los síntomas, la carga viral es baja y puede encontrarse por debajo del umbral de detección de la técnica (AEPap, 2020).

La cinética de la respuesta humoral dirigida contra el antígeno de la nucleocápside del SARS-CoV-2 es una herramienta fundamental en la evaluación de la exposición al virus y el seguimiento de los pacientes infectados. En un estudio llevado a cabo en la provincia de Guangdong, China, Zhao *et al.* informaron que en 173 pacientes, los porcentajes de seroconversión para anticuerpos totales, IgM e IgG fueron de 93,1%, 82,7% y 64,7%, respectivamente. La mediana del tiempo de seroconversión para anticuerpos totales, IgM e IgG fue día 11, día 12 y día 14, respec-

tivamente. La presencia de anticuerpos fue <40% a la semana de inicio de la infección y se incrementó rápidamente al 100% para anticuerpos totales, 94,3% (IgM) y 79,8% (IgG) desde el día 15. Por el contrario, la positividad de la detección del RNA viral disminuyó del 66,7%, para muestras tomadas antes del día 7 a 45,5% para muestras tomadas entre los días 15-39 (Zhao *et al.*, 2020). En otro estudio, Lou *et al.* (2020) también comparan el desempeño de los métodos moleculares y de detección de anticuerpos. Los resultados se resumen en la Figura 1.

Por lo expuesto, si bien es muy importante conocer las características del agente infeccioso (Figura 2) y cómo diagnosticar la enfermedad, es también relevante poder identificar los haplotipos de susceptibilidad-resistencia a la infección de los individuos y los haplotipos de pacientes que tendrán peor evolución o progreso de la enfermedad, estratificando así la población para poder aplicar estrategias terapéuticas más dirigidas y en

GEMATEC
equipamiento para medicina

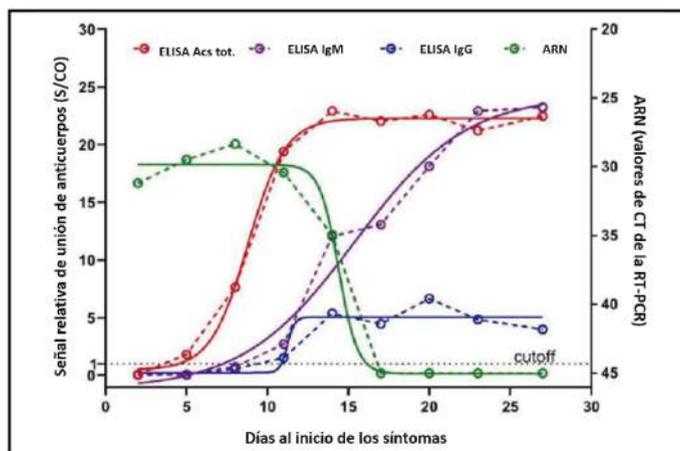


Int. Avalos 3651 | (1605) | Munro
Buenos Aires, Rep. Argentina
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666

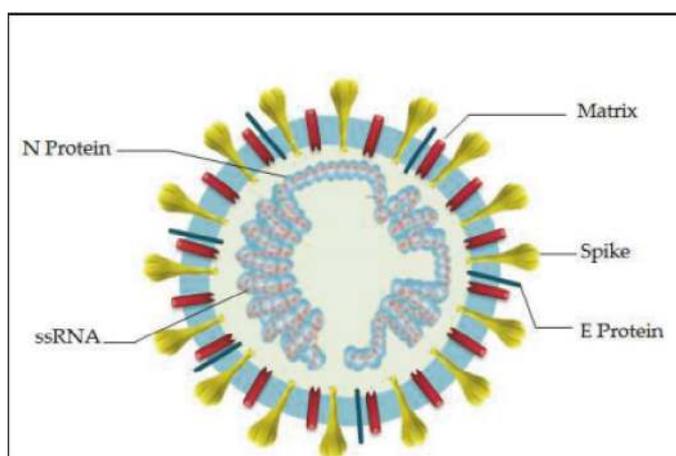
ventas@gematec.com.ar
www.gematec.com.ar
@Gematecarg

consecuencia, más eficaces.

>> **Figura 1** Cinética de detección de ARN viral y de anticuerpos específicos para SARS-CoV-2



>> **Figura 2** Estructura del SARS-CoV-2



Desde Manlab se brindan estudios de diagnóstico y evolución de la infección por SARS-CoV-2.

>>> BIBLIOGRAFÍA

- 1- Anderson Roy M et al. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *The Lancet* March 21, 2020.
- 2- Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (2020). Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19.
- 3- Astuti M. et al (2020) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2): An Overview of Viral Structure and Host Response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2020
- 4- Davila L et al. (2011). Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2011
- 5- Liu J et al (2020) Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*, 2020
- 6- Lou et al. (2020) Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post-symptoms onset. *Medrxiv*, en prensa.
- 7- Vicente Lahera et al. (2017). Role of Mitochondrial Dysfunction in Hypertension and Obesity. *Curr Hypertens Rep*, 2017
- 8- Ye et al. (2020). *Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment*. *J. Infection*, en prensa.
- 9- Zhao et al. (2020). *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019*. *Clin. Infect. Dis.*, en prensa. ■

MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:
La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
Mínimo de muestra 60 uL.
Fijación de complemento:
Mínimo de muestra 120 uL.



Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A

GLIADIN-G
tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
ft4
ft3
TOTAL IgE

Fijación del Complemento

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar