

PREGUNTAS y RESPUESTAS (Dr. Juan García Puig) **relacionadas con el COVID19:**

Actualizado a, **03 mayo 2020**

En esta **8ª semana de confinamiento**, le ofrezco **nuevas cuestiones**, relacionadas con la enfermedad Covid19.

- SEIS aspectos de la enfermedad Covid19.

Partiendo de las preguntas formuladas varias personas el Dr. Juan García Puig responde con información científica relevante. Se ofrecen las referencias / fuentes, para contrastar la información ofrecida.

1.- Preguntas varias – todas con respuestas breves.

1.1.- ¿Está siendo útil el confinamiento?

1.2.- Padre en residencia de ancianos. ¿Hay que hacer PCR a todos?

1.3.- ¿Podremos ir a la playa en Agosto?

2.- EMBARAZO y Covid 19.

3.- Fallecidos por 100.000 habitantes: Diferencias entre países.

4.- ¿Darán un “pasaporte sanitario” a quien tenga anticuerpos (Ac)?

5.- ¿Quién debe hacerse la prueba de los anticuerpos (Ac)?

6.- Factores de riesgo de Covid-19: Edad, sobrepeso, hipertensión, IECA/ARA2 ...

1.- Preguntas varias – todas breves.

1.1. ¿Está siendo útil este confinamiento en casa?

Sí, no lo dude.

En un trabajo publicado el 23 de abril 2020 en la revista PNAS (*una de las más prestigiosas revistas científicas*) unos autores italianos han cuantificado el efecto de las medidas de confinamiento.

Las restricciones a la movilidad e interacción entre las personas han reducido la transmisibilidad del virus en un 45% (entre el 42 y el 49%). Estos modelos matemáticos, sin lugar a dudas, apoyan las medidas de confinamiento y distancia presencial entre personas.

Gatto M, Bertuzzo E, Mari L, et al. Spread and dynamics of the COVID-19 epidemic in Italy: Effects of emergency containment measures. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 23. pii: 2004978117. PubMed: <https://pubmed.gov/32327608> . Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004978117>

1.2. Mi padre está en una residencia en la que han muerto 4 mayores ¿le deben realizar la prueba de la PCR?

Sí, absolutamente.

Disponemos de resultados científicos en “residencias de ancianos” que indican de forma manifiesta la NECESIDAD de realizar la prueba de la PCR (*detecta fragmentos del virus*).

En un estudio observacional realizado en King County, Washington, EE.UU (*publicado el 24 de abril 2020. NEJM 2020, Apr 24. Doi:10.1056/NEJMoa2008457*) 57/89 residentes (64%) mostraron PCR POS a los 23 días de que un primer residente resultase positivo. De estos 57 residentes con PCR POS, 15 fallecieron (26%). 48 residentes fueron estudiados de forma cotinuada: 27 estaban asintomáticos

(56%) al inicio, y en un tiempo medio de 4 días desarrollaron síntomas. Probablemente todos ellos contribuyeron a diseminar la enfermedad.

Conclusión: Las medidas de control sobre los residentes sintomáticos NO son suficientes.

Por favor **“test them all”** Hay que hacer la prueba de PCR a TODOS los residentes, y aislar inmediatamente a todos los que tienen elementos del virus SARS-CoV-2 (PCR POS) y/o síntomas compatibles con la enfermedad Covid-19.

Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. *Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility*. *N Engl J Med*. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329971> . Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>

1.3. ¿Vd cree que podremos ir a la playa en Agosto?

No lo sé. Todos deseamos que este virus SARS-CoV-2 sea sensible a la temperatura y que su capacidad de infectar disminuya con el calor.

Dos autores del Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA, Barcelona), adscrito al CSIC, han estudiado la relación entre las modificaciones de temperatura ambiental del área metropolitana de Barcelona (del 2 de marzo al 5 de abril, 2020) y la incidencia de nuevos casos de Covid19 (PCR positiva). Los nuevos casos oscilaron entre el 0 y 60% y la temperatura entre 12,2 °C y 22,8 °C. Un aumento de la temperatura de tan solo 1 °C se acompañó de un descenso medio en la incidencia de Covid-19 del -7,5% (IC95%, -12,3 a -2,6%).

Un estudio previo realizado en 4 ciudades de China demostró que la transmisión de SARS (enfermedad producida por el coronavirus SARS-CoV-1) aumentaba con las bajas temperaturas. Y otros tres estudios en países afectados por el Covid-19, pero no revisados por expertos, han concluido que las temperaturas bajas son favorables a la transmisión del virus SARS-CoV-2.

Conclusión: Ojalá la llegada del calor, como la que hemos tenido este fin de semana (primero de mayo 2020), contribuya a atenuar la pandemia.

Dos comentarios:

1.- NO sabemos si la llegada del otoño y el frío del invierno puede aumentar la expansión de este virus, y

2.- *“Las teorías despiertan siempre sospechas, porque harta a menudo se utilizan para legitimar necesidades personales”*. (W Schultz, economista EE.UU, 1902-98)

Tobias A, Molina T. *Is temperature reducing the transmission of COVID-19 ? Environ Res*. 2020 Apr 18;186:109553. PubMed: <https://pubmed.gov/32330766> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109553>

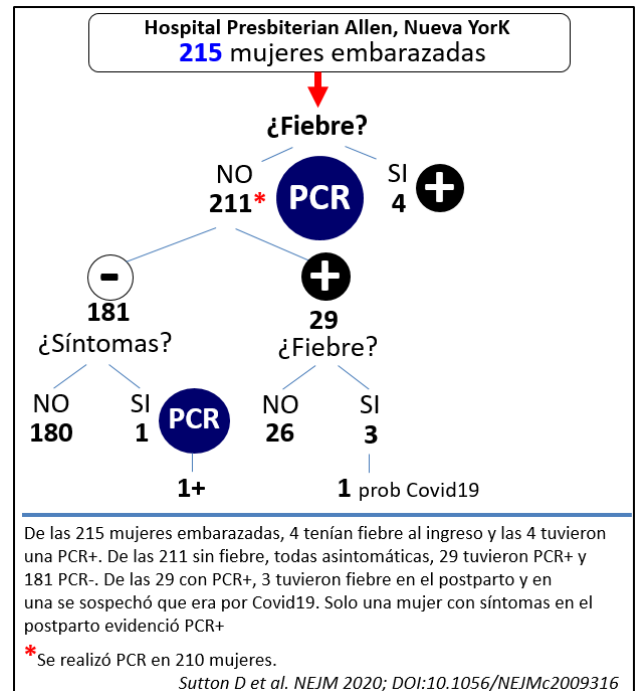
1.- Estoy embarazada y la fecha probable del parto es el 15 de mayo

¿Hay riesgo para el niño por el Covid19? ¿Debo hacer algo especial?

NO, no hay datos que sustenten que el niño o Vd embarazada tengan mayor riesgo de enfermar por Covid19. A principios de marzo 2020 se comunicaron los primeros casos de Covid19 en mujeres embarazadas. Desde entonces se han publicado bastantes estudios sobre el Covid19 y embarazo. Uno de los más ilustrativos es el publicado el 13 de abril 2020 en NEJM (Sutton D, et al NEJM 2020; DOI:10.1056/NEJMc2009316). En este estudio se incluyeron 215 mujeres embarazadas que iban a dar a luz en un Hospital de Nueva York. Al ingreso se realizó la prueba de la PCR a TODAS las mujeres para saber si podían estar infectadas por el virus SARS-CoV-2. La evolución se muestra en la figura de la derecha.

De estos estudios podemos extraer las siguientes conclusiones:

- En países desarrollados hoy en día se realiza la prueba de la PCR a todas las mujeres antes del parto.
- La inmensa mayoría de las mujeres embarazadas NO presentan síntomas de Covid 19 (*en el estudio referido, 181/214 [85%] NO tenían síntomas*).
- Tan solo UNA mujer asintomática tuvo PCR negativa al ingreso, que se positivizó durante su estancia en el Hospital (*pudo haberse contagiado antes de ingresar*).
- Si una mujer tiene síntomas (fiebre) es posible que se deba a Covid19. Las 8 mujeres (3,7%) que tuvieron alguna incidencia en el parto, tuvieron una enfermedad leve y todas se recuperaron.
- NO se ha descrito que los niños recién nacidos de madres con Covid19, muestren PCR positiva. Esto significa que (a) el virus NO atraviesa la barrera placentaria y (b) que el feto no se contamina de su madre durante el parto. Se han descrito niños recién nacidos con PCR positiva. Se han podido infectar de la madre (tal vez, portadora asintomática), o de otras personas que han tenido contacto con el recién nacido.
- NO hay datos que apoyen la conveniencia de aplazar posibles embarazos por el Covid19. Las precauciones a seguir son las mismas que se han dictado para la población general, y para cualquier mujer embarazada.
- Seguro que tiene Vd muchas más preguntas. Le aconsejo que consulte con su ginecólogo que es el que mejor conoce su embarazo y cómo trasladarle a Vd la información disponible y para sobrellevar sus preocupaciones / necesidades.
- Le indico un enlace para una información más completa de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO):
(http://www.rhaprofesional.com/wp-content/uploads/2020/03/SEGO_España.pdf)



3.- Fallecidos por 100.000 habitantes: Diferencias entre países.

La “guerra de cifras” en cuanto a pruebas realizadas y fallecidos me parece sonrojante. ¿A qué se debe? ¿Se debería tomar como referencia los certificados de defunción firmados por los médicos?

Sus preguntas me parecen muy pertinentes porque hay mucha confusión ...

Cualquier dato (cifra) en ciencia (y pienso que en la vida) tiene una calidad intrínseca. Y la calidad del dato (cifra) viene determinada por una serie de variables, que podemos resumir en **fiabilidad** (¿Cómo se ha generado esa información? ¿El instrumento de medida es adecuado, está bien calibrado y mide lo que debe medir?).

Cifras de “tests” o pruebas realizadas: Nos han informado que se cuantifican como contagiados / enfermos las personas que tienen una PCR positiva (aunque estén asintomáticas).

Tras esta prueba, que ha sido el patrón oro (“gold standard”) para saber quien SI y quien NO estaba infectado por el virus SARS.-CoV-2, han surgido otras pruebas que detectan antígenos virales (pruebas rápidas de antígenos). Algunos consideran que estas pruebas NO son fiables, y otros que SI lo son.

En un análisis de las “pruebas existentes” el periódico **The New York Times** (28.04.2020) (<https://www.nytimes.com/2020/04/28/opinion/coronavirus-testing.html>) concluía: “No hay suficientes pruebas para todas las personas; muchas son de pacotilla y la mayoría no ofrece la información que queremos obtener.” Y en sumar o no sumar los resultados de estas pruebas rápidas –de antígenos– reside la “guerra de cifras”, en lo referente a **pruebas realizadas**.

Otro tema son los ANTICUERPOS (Ac) de los que hablamos en la siguiente sección.

Cifras de “fallecidos”: Nos han informado que se cuantifican como fallecidos las personas cuya evolución ha sido fatal, pero solo si había tenido de una PCR positiva.

No conocemos con exactitud cómo se establece el número de los fallecidos por Covid19 en los diferentes países, pero es evidente que esta cifra varía mucho entre países, incluso en un mismo entorno geográfico.

La Agencia Europea de Control y Prevención de Enfermedades,

(<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-todays-data-geographic-distribution-covid-19-cases-worldwide>; Download today's data on the geographic distribution of COVID-19 cases worldwide as of 28 April 2020 - EN - [XLSX-626.78 KB]), ofrece cada día el número de personas diagnosticadas y fallecidas por Covid-19, de todos los países. La figura de la página siguiente, actualizada al 2 de mayo 2020, recoge los fallecidos por 100.000 habitantes de 13 países.

Algunos consideran que las personas con síntomas muy sugestivos de la enfermedad (por ejemplo, mayores en algunas residencias) también deberían contabilizarse como fallecidos por Covid-19 (desde el 29.04.20 Inglaterra contabiliza como “fallecidos por Covid-19” a los mayores que han muerto en domicilios y residencias [nursing homes], aun cuando no dispongan de una prueba de PCR). Al hacer ésto las cifras podrían no ser exactas, ya que algunos mayores han podido morir por otras causas (serían falsos positivos y la cifra de fallecidos sería mayor con respecto a la cifra real). Por el contrario, si NO se

The New York Times

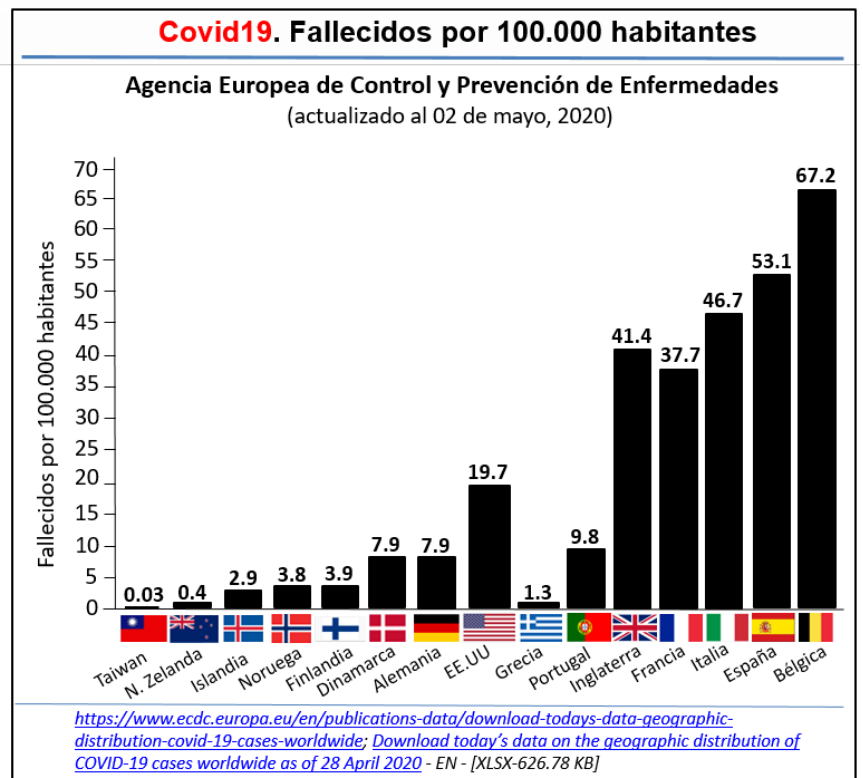


Testing for infection in Yichang, Hubei Province, China, on Monday. China Daily/Reuters

contabilizan estas personas fallecidas, la cifra también pecaría de inexactitud porque algunos fallecidos, seguramente por Covid-19 no serían incluidos (= falsos negativos y la cifra de fallecidos sería menor con respecto a la cifra exacta).

¿Cómo resolver este problema? Se me ocurre acudir a los “**certificados de defunción**”, que hay que presentar en cada caso para proceder a la incineración / entierro del fallecido.

La AUTOPSIA es el instrumento de mayor calidad que tenemos para establecer la causa de la muerte. Y después de la autopsia, en medicina y en investigación clínica, el “**certificado de defunción**”. En ausencia de autopsias, el certificado de defunción tiene el máximo crédito para establecer la causa de la muerte; es el documento al que la ciencia (Manabe T, et al. *Pneumonia-associated death in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019 Mar 14;14(3):e0213825. doi: 10.1371/journal.pone.0213825. eCollection 2019. PMID: 30870526*) y la sociedad reconoce la mayor credibilidad / fiabilidad, después de la autopsia, y tiene una gran transcendencia legal.



4.- “Pasaportes de inmunidad” – Anticuerpos (Ac).

He leído que la OMS no recomienda la realización de pruebas de anticuerpos a todo el mundo. Yo pienso que si una persona tiene anticuerpos significa que ha pasado la enfermedad y que ya no se puede volver a contagiar. ¿Es así? ¿Debemos hacernos la prueba de los anticuerpos?

Gracias por sus preguntas. Entiendo que en su planteamiento hay cuatro temas / preguntas que intentaré responder basándome en datos e informaciones de la mayor calidad.

1.- “**La OMS no recomienda determinar anticuerpos, de forma universal**”.

2.- Si tiene anticuerpos → ha pasado la enfermedad.

3.- Si tiene anticuerpos → no se puede volver a contagiar

4.- ¿Quién debe hacerse la prueba de los anticuerpos?

1.- “**La OMS no recomienda determinar anticuerpos, de forma universal**”

NO es exactamente así. El comunicado de la OMS dice exactamente (24 de abril, 2020; *Considerations in adjusting public health and social measures in the context of COVID-19.*

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19>),

“**There is currently no evidence that people who have recovered from Covid-19 and have antibodies are protected from a second infection.**”

“En la actualidad no disponemos de evidencias suficientes para asegurar que las personas que han superado la enfermedad Covid-19 y tienen anticuerpos están protegidas frente a una segunda infección”.

Es decir, que todavía NO sabemos si las personas que han generado anticuerpos (Ac) y están inmunizadas (tienen “defensas”) se encuentran protegidas ante una posible segunda infección. La figura de la página siguiente puede ayudar a explicar este concepto.

Antes debemos aceptar varias premisas:

A.- Una persona que ha superado la infección → tiene un sistema inmunológico aceptable.

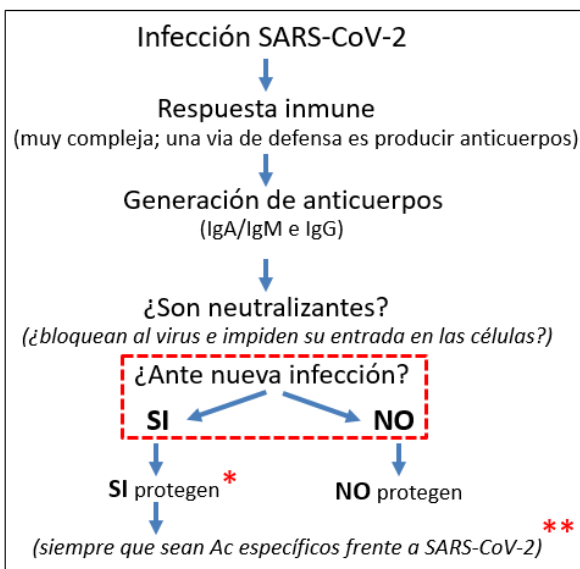
B.- Una persona que ha superado la infección → tiene anticuerpos (Ac).

C.- Los Ac pueden no ser detectables en algunas pruebas (*falsos negativos*).

D.- Los Ac pueden NO ser específicos contra el virus SARS-CoV-2. Este virus es el quinto de la familia de los coronavirus beta (*figura derecha*) (*hay otros dos virus coronavirus alfa*). Por pertenecer a la misma “familia”, es lógico que el virus SARS-CoV-2 (Covid-19) comparta con sus “hermanos” ciertos antígenos (Ag) (*ver cuadro, derecha*).

Los otros cuatro coronavirus beta producen infecciones respiratorias muy diversas, algunas bastante banales (*gripe o catarro común*).

Coronavirus Humanos <i>Human Coronaviruses (HCoV)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Poco patógenos <ul style="list-style-type: none"> - HCoV-OC43 - HCoV-HKU1 	Infecciones respiratorias leves
<ul style="list-style-type: none"> • MUY patógenos <ul style="list-style-type: none"> - SARS-CoV-1 - MERS-CoV - SARS-CoV-2 	Infecciones graves (↑↑↑ mortalidad)



El rectángulo de puntos rojo indica un área de investigación determinante para saber si los anticuerpos protegen o no frente a una infección por el SARS-CoV-2.

* Todos los enfermos con Covid-19 han generado Ac. Ningún enfermo que ha superado la enfermedad Covid-19 (con PCR POS) ha vuelto a enfermarse con Covid-19.

** El SARS-CoV-2 es el 5° coronavirus beta conocido. Puede ocurrir que los Ac generados frente a uno de los muchos antígenos del SARS-CoV-2, en verdad, se haya originado frente a antígenos de otro coronavirus, que ha podido infectar previamente a ese sujeto y manifestarse como una gripe o catarro común (*Ac falso positivo, frente al virus SARS-CoV-2*).

Puede suceder que algunos Ac, aparentemente detectados frente al virus SARS-CoV-2, en verdad sean Ac frente a esos otros virus “poco patógenos”, (*serían Ac falsos positivos*).

E.- Los Ac generados frente al virus SARS-CoV-2 pueden NO ser neutralizantes (*pueden no ser eficaces para combatir al SARS-CoV-2 en el caso de reinfección, o frente a otros coronavirus*).

En suma, en el estado actual de nuestros conocimientos, **NO podemos asegurar** que si una persona ha vencido a la enfermedad, y en buena lógica tiene Ac, esos Ac le protejan frente a una nueva infección por el virus SARS-CoV-2.

(*figura de la izquierda*)

Mi opinión: Hoy por hoy NO podemos asegurar que una persona no pueda volver a infectarse y padecer una segunda enfermedad Covid-19. Para saberlo con certeza debemos conocer al menos TRES aspectos cruciales del comportamiento del virus SARS-CoV-2.

UNO: ¿Los Ac son específicos contra este virus o los podemos tener por haber pasado alguna infección por otro coronavirus beta? Esto explicaría que algunas personas tengan Ac frente al SARS-CoV-2 sin recordar síntoma alguno (asintomáticos).

DOS: ¿Cuánto duran los Ac que generamos?, y

TRES: ¿Estos Ac son neutralizantes y nos previenen de una infección ulterior por el SARS-CoV-2?

En mi opinión, hay al menos TRES argumentos a favor de que los Ac que generamos nos ofrezcan protección: (a) TODOS los enfermos que han tenido Covid-19 generan Ac, que parecen bastante

específicos frente al SARS-CoV-2 (Zhao J, et al. *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis* 2020; Mar 28;ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344). En una serie de 173 pacientes con Covid-19 (PCR positiva) en el día 5 tan solo 10 pacientes tenían Ac y en el día 40 en todos (100%) se detectaron Ac; (b) los Ac generados por enfermos con infecciones por otros coronavirus beta (HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) han sido neutralizantes (los Ac frente al SARS-CoV-1 son eficaces contra el virus HCoV-OC43 y viceversa) (Patrick DM et al. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:330-6. Doi:10.1155/2006/152612 Medline); y (c) NO se ha descrito que alguno de los enfermos que, afortunadamente, ha superado la enfermedad Covid-19, **haya recaído con una segunda infección por el mismo virus SARS-CoV-2**. Es decir, hasta ahora **NINGUNA PERSONA que se ha recuperado de Covid-19 ha vuelto a enfermar por Covid-19**.

Espero haber contestado a los tres primeros temas / preguntas de su correo.
Ahora voy a intentar contestarle a su cuarta pregunta

4.- ¿Quién debe hacerse la prueba de los anticuerpos?

Es un tema muy debatido. Algunos dicen que “todo el mundo”. Otros desaconsejan su realización si no es con fines de investigación (para valorar la especificidad de los Ac frente a SARS-CoV-2, si son Ac neutralizantes, la evolución de su concentración, presencia en el tiempo, asociación a diversos estados de inmunidad, edad, patologías varias, etc.)

El argumento que sustentan los que defienden la NO realización de estas pruebas de forma universal es, esencialmente, que la mayoría de las pruebas que se venden no han avalado su calidad con rigor científico (por ejemplo, no se conocen las concentraciones de Ac para que la prueba sea positiva/negativa; no sabemos con seguridad la especificidad de los Ac detectados frente a SARS-CoV-2 y no frente a otros virus ...)

La Federal Drug Administration de EE.UU (Agencia que autoriza la venta de productos sanitarios en EE.UU), en base a la necesidad urgente de disponer de pruebas de PCR y de Ac, ha autorizado la venta de muchas pruebas sin los controles de calidad rigurosos que exige habitualmente. En la actualidad **se venden 61 pruebas de PCR y 136 pruebas de anticuerpos** (“rápidas” y menos rápidas) (Osterholm MT, Olshaker M. *Let’s go real about coronavirus tests. The New York Times*, 28 abril, 2020; <https://www.nytimes.com/2020/04/28/opinion/coronavirus-testing.html>), (principio del *caveat emptor*)*

Muchas de estas pruebas NO se han comprobado frente a controles positivos (sensibilidad = verdaderos positivos; sueros con anticuerpos que pertenecen a personas con Covid-19 en base a PCR positiva) y negativos (especificidad = verdaderos negativos; sueros SIN anticuerpos pertenecientes a personas asintomáticas con PCR negativa), con el suficiente rigor científico (Torres R, Rinder HM. *Double-Edged Spike. Are SARS-CoV-2 Serologic Tests Safe Right Now? Am J Clin Pathol* 2020;XX:1–2; DOI: 10.1093/AJCP/AQAA071).(ver Tabla de página siguiente: algunas de las pruebas de Ac disponibles en España. Fuente: Sociedad Española de Inmunología: Anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Actualización SEI, versión 02/ 14 abril 2020).

**Caveat emptor*, voz latina que significa “cuidado por parte del comprador”, es decir el comprador asume el riesgo de las cualidades del producto (“se vende como está”). Esta doctrina de la ley de la propiedad significa que la responsabilidad de una compra recae en quien adquiere el bien. Será él quien deberá valorar el estado o calidad del bien. Las agencias

estatales de medicamentos y productos sanitarios se crearon para garantizar la bondad de estos productos y evitar fraudes o perjuicios al consumidor, obviamente no experto.

PRUEBAS DETECCIÓN DE ANTICUERPOS anti-SARS CoV2

Fabricante	Nombre Test	Resumen	Tiempo ensayo	Disponibilidad	Tipo	Sens/Esp (%)*	Muestras positivas/negativas testadas insert
Guangzhou Wondfo Biotech (China)	Wondfo SARS-Cov-2 antibody test	Inmunoensayo lateral flow (POC)	15 minutos	Marca CE	IgG e IgM	86,4/99,6	No disponible
Innovita Biological Technology (China)	Rapid SARS-Cov-2 Ag detection test	Inmunoensayo lateral flow (POC)	15 minutos	Certificado China	IgG e IgM	87,3/100	126/62 (no diferencian por subtipos)
Jiangsu Medomics Medical Technologies (China)	SARS-Cov-2 rapid combined IgM/IgG antibody test kit	Inmunoensayo lateral flow (POC)	15 minutos	¿?	IgG e IgM	88,6/90,6 (IgG+, IgM+ o IgM+/IgG+) 64,5 % IgM+/IgG+	397/128
Pharmact (Alemania)	SARS-COV-2 Rapid Test	Inmunoensayo POC	20 minutos	¿?	IgG e IgM	98,6/998 (IgG) 92,3/99,8 (IgM)	No disponible/272
Snibe Diagnostics (China)	Maglumi 2019-nCoV IgM/IgG kit	Inmunoquímico luminiscencia Maglumi	1:30 horas	Marca CE	IgG e IgM	91,2/97,3 (IgG) 78,7/97,5 (IgM)	91/750 (IgG) 89/200 (IgM)
Zhejiang Orient Gene Biotech (China)	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	Inmunocromatografía de fase sólida	30 minutos	Marca CE	IgG e IgM	97,2/100 (IgG) 87,9/100 (IgM)	3 9 Page View Select the pages layout of your PDF documents from the context menu.
Sugentech (Corea del Sur)	SGTi-flex COVID-19 IgM/IgG	Inmunoensayo lateral flow (POC)	10 minutos	Marca CE	IgG e IgM	91/96,7	96/154
Euroimmun (Alemania)	SARS-Cov-2	ELISA	2 horas	Marca CE	IgA e IgG (IgM RUO)	80/100 (IgG) 100/100 (IgM)	9/200 (IgG) 9/200 (IgM)
MyBiosource (USA)	Human COVID-19 IgG/IgM antibody Elisa kit	ELISA	2 horas	RUO	IgG e IgM	No disponible	No disponible
Epitope Diagnostics (USA)	EDI Novel COVID-19 ELISA kits	ELISA	1,5 horas	Marca CE	IgG e IgM	100/100 (IgG) 45/100 (IgM)	30/54 (IgG) 9/54 (IgM)
Hangzhou Alltest Biotech (China)	AllTest Prueba Rápida 2019-nCoV IgG/IgM	Inmunoensayo lateral flow (POC)	20 minutos	Marca CE	IgG e IgM	100/98 (IgG) 85/96 (IgM)	21/49 (IgG) 19/51 (IgM)
Nal Von Minden (Alemania)	NADAL COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	Inmunoensayo lateral flow (POC)	15 minutos		IgG e IgM	98,8/98,7 93,7/99,1	No disponible
Hangzhou Clongene Biotech (China)	Clungene COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	Inmunoensayo lateral flow (POC)				96,8/100 (IgG) 93,1/96,7 (IgM)	31/89(IgG) 29/91(IgM)

* Se especifica la sensibilidad diagnóstica de los IgG/IgM (e IgA) conjunta, de acuerdo a datos de *insert* del producto y estudiados entre los días 10 y 24 de la infección

En el lado opuesto hay quien defiende que algunas pruebas sí tienen la calidad suficiente para ser informativas. En un estudio todavía no publicado (*no revisado por expertos ni por el comité editorial de alguna revista científica*), pero realizado en centros de gran prestigio como la Universidad de California en San Francisco, conjuntamente con Berkley, y el Massachusetts General Hospital, Boston, todos en EE.UU, la sensibilidad (82-100%) y especificidad (84-100%) de las pruebas de anticuerpos empleadas fueron excelentes (*Whitman JD et al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. Preprint*), y paragonable a muchas pruebas clínicas que no se cuestionan (*por ejemplo, la sensibilidad [90%; 10% de falsos positivos] y especificidad [82%; 18% de falsos negativos] del TAC en el diagnóstico de cáncer de páncreas (Hessel SJ, et al. A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. Radiology 1982; 143:129-33. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063714).*

Mi opinión: La determinación de Ac puede ser muy informativa y sus posibles “efectos secundarios” derivan de posibles resultados falsos positivos / negativos. Estos “efectos secundarios”, se minimizan si se ofrece una interpretación experta y prudente, por un médico, siempre que el paciente ofrezca

una INFORMACION CLINICA SINCERA de lo ocurrido y de los motivos por los que se ha realizado la determinación de Ac.

Yo creo que en España, en la actualidad, hay laboratorios de ANALISIS CLINICOS muy responsables que ofrecen determinar Ac frente a SARS-CoV-2 con una elevada sensibilidad y especificidad (resultados fiables). Creo que hay casos en los que SE DEBEN DETERMINAR de forma inexcusable. Por ejemplo, un paciente con clínica característica de Covid-19, que incluso requiere ingreso hospitalario y oxígeno, con PCR negativa. Estos casos suponen un reto clínico mayúsculo. La determinación de Ac puede ser muy esclarecedora: ¿en verdad el paciente tiene la enfermedad Covid-19 o su insuficiencia respiratoria se debe a otra causa? La determinación de Ac, mediante una técnica fiable, ha demostrado ser de la mayor utilidad en pacientes con sospecha clínica de COVID-19 y PCR negativa (Guo L, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Clin Infect Dis 2020 Mar 21; doi: 10.1093/cid/ciaa310. Online ahead of print)

Para la **población general**, los cuatro escenarios más frecuentes se recogen en la tabla de la izquierda. Muchas personas pueden encuadrarse en una de las cuatro

¿Me debo determinar los **ANTICUERPOS**?

		¿Síntomas? *	
		SI	NO
¿Contacto? persona con Covid-19 **	SI	a	b
	NO	c	d

a = Ha tenido síntomas y ha estado en contacto con paciente Covid-19
b = NO ha tenido síntomas pero ha estado en contacto con paciente Covid-19
c = Ha tenido síntomas pero NO ha estado en contacto con paciente Covid-19
d = NO ha tenido síntomas y NO ha estado en contacto con paciente Covid-19

* Los síntomas de Covid-19 son muy diversos y de intensidad muy variable el médico debe valorar sus síntomas para orientar el grado de probabilidad de que haya tenido Covid-19
Seguridad = PCR +
** Covid-19 = PCR positiva.

casillas **a, b, c y d**, según hayan tenido ó no SINTOMAS de la enfermedad y CONTACTO o no con alguna persona con PCR positiva. En la figura de la derecha indico la CONDUCTA que yo estimo razonable para saber si Vd ha podido tener contacto con el virus SARS-CoV-2.

¿Me debo determinar los **ANTICUERPOS**?

a = Ha tenido síntomas* y ha estado en contacto con paciente Covid-19

>40 días → Ac
≤40 días → PCR y Ac

b = NO ha tenido síntomas pero ha estado en contacto con paciente Covid-19

>40 días → Ac
≤40 días → PCR y Ac

c = Ha tenido síntomas* pero NO ha estado en contacto con paciente Covid-19

>40 días → Ac
≤40 días → PCR y Ac

d = NO ha tenido síntomas y NO ha estado en contacto con paciente Covid-19

↓
La recomendación actual es
No hacer PCR ni Ac

* Siempre que los síntomas de Covid-19 hayan sido valorados por su médico como "compatible con enfermedad Covid-19"

¿Por qué la cifra de "40 días" para determinar PCR?

En un estudio clínico secuencial realizado en China que examinó las características clínicas y evolución de 191 pacientes (edad media, 56 años), el día más frecuente en el que la PCR fue negativa (mediana) fue en el día 20 (rango intercuartílico, 17 a 24). Entre los que se curaron (72%) un paciente tuvo PCRs positivas hasta el día 37. Los fallecidos (28%) mostraron PCRs positivas hasta el día dwl fallecimiento. (Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395:1054–62).

En otro estudio secuencial realizado en Wuhan, China, con 56 pacientes con Covid-19 (PCR positiva) el día más frecuente en el que la PCR fue negativa (mediana) fue el día 24 (rango intercuartílico, 18 a 31 días). Un paciente tuvo PCRs positivas hasta el día 42. Cuatro pacientes curados, con PCR negativas, volvieron a tener PCR positiva (Xiao AT, et al. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. Clin Infect Dis 2020, Apr 12; doi: 10.1093/cid/ciaa460).

(<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa460/5822175>).

Por tanto, **transcurridos 40 días** tras los primeros síntomas / contacto con un paciente que ha tenido la enfermedad Covid-19, es improbable que Vd tenga una PCR positiva. Esto significa que a los 40 días es muy improbable que en su organismo haya fragmentos del virus y, por tanto, Vd no ya no sería contagioso para otras personas.

Un estudio importante apoya la recomendación de “**los 40 días**”, para asegurar que una persona NO es contagiosa para los demás, al cabo de ese tiempo. En un estudio secuencial de 98 pacientes con Covid-19 (Wu Y, et al. *Prolongued presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5:434–5. Online, Mar 20. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2*), el tiempo medio en el que la PCR fue positiva fue de 16,7 días (el 95% de los días con PCR positiva osciló entre 10 y 23 días). En la figura inferior se muestra la evolución secuencial de la PCR (barras horizontales rojas) de 41 enfermos de este estudio. El enfermo número 20 (flecha negra) fue el que tuvo PCR positiva en vias respiratorias durante más tiempo: 24 días (falleció el 17 de febrero). Por tanto, “los 40 días”, es un tiempo razonable.

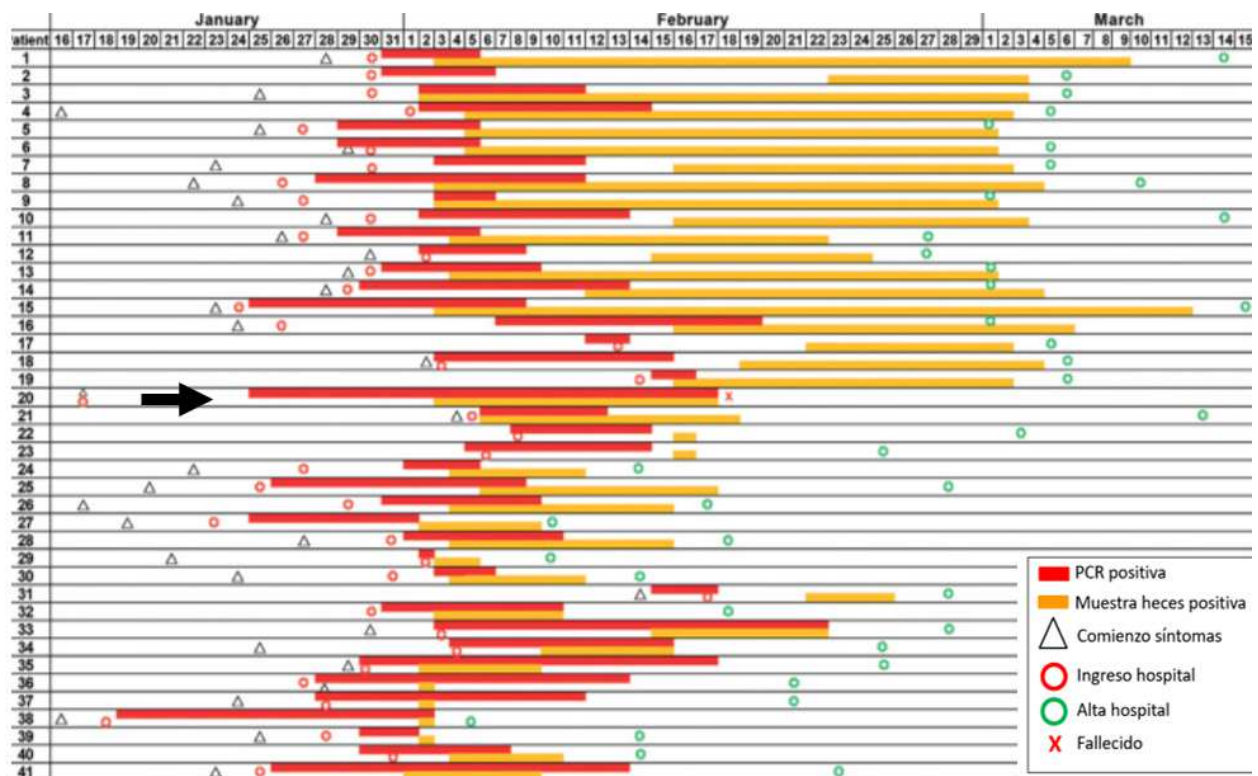


Figure Timeline of results from throat swabs and faecal samples through the course of disease for 41 patients with SARS-CoV-2 RNA positive faecal samples, January to March, 2020

En un estudio reciente (Zhou B, et al. *The duration of viral shedding of discharged patients with severe COVID-19. Clin Infect Dis 2020 Apr 17;ciaa451. doi: 10.1093/cid/ciaa451.*) que incluyó a 41 enfermos con Covid-19, dados de alta en un hospital de China y seguidos secuencialmente, la duración media de PCR positiva fue de 31 días (rango intercuartílico, 24 a 40 días) desde el comienzo de la enfermedad. La duración menor fue de 18 días y la más prolongada de 48 días. No hubo diferencias entre hombres y mujeres, ni entre los mayores o menores de 65 años.

¿PCR positiva quiere decir que esa persona (paciente número 20) ha sido contagiosa durante 24 días? Buena pregunta. No, necesariamente.

PCR positiva quiere decir que en esa muestra de la mucosidad nasal, garganta, saliva, heces, o la muestra que sea, **HAY un fragmento del RNA de ese virus** (SARS-CoV-2).

Y asumimos que si “hay un fragmento de RNA de ese virus” → el virus está presente, y que esa persona es contagiosa, porque puede expulsar virus que contagien a otros.

Pero como ha leído Vd bien ... **“asumimos que si hay un fragmento de RNA → hay virus ...”**, lo cual NO significa exactamente que haya VIRUS enteros y VIABLES (= con capacidad para contagiar).

Un virus puede estar entero pero muerto, o ser defectuoso; en ambos casos ese virus no sería VIABLE = no contagia. Hay diferentes técnicas o procedimientos de laboratorio para demostrar que una muestra es contagiosa; entre ellas (a) “cultivar” el virus en medios adecuados y demostrar que se ha reproducido, y (b) valorar la capacidad del virus para infectar células a partir de una muestra que supuestamente contiene el virus. Si al cabo de un tiempo vemos que se han muerto muchas células, concluiremos que esa muestra tenía virus VIABLES (*era claramente infecciosa*).

En muchas ocasiones sucede que la persona vence a la enfermedad, pero quedan en su cuerpo restos de RNA viral. La PCR sigue siendo positiva, aun cuando ya se haya curado ... una y otra vez positiva ¿Sigue siendo una persona contagiosa? Puede que NO, pero como **“asumimos que si hay un fragmento de RNA → hay virus ...”**, esa persona debe quedarse en cuarentena y asumir que es contagiosa, hasta que tenga una PCR negativa, o haya transcurrido un tiempo razonable que, en base al conocimiento actual, yo estimo en 40 días.

En otras ocasiones se ha visto que algunos pacientes, por fin, tienen PCR negativa, y a los pocos días la PCR vuelve a ser positiva ... **¿Por qué? ¿Significa que se ha podido reinfectar?** No sabemos certeza el significado de esta situación, pero sí sabemos que la PCR puede dar “falsos negativos”; en alguna ocasión por diversos motivos. Entre ellos, porque puede NO haberse tomado la muestra correctamente (*ver video cómo debe obtenerse una muestra de calidad para PCR* (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=RP>)).

Por tanto, antes de asegurar que una persona con Covid-19 ya no es contagiosa (PCR negativa) conviene disponer de suficientes pruebas (*se han propuesto, al menos, dos PCR negativas con 24 h de separación*).

INTERPRETACION de los RESULTADOS de ANTICUERPOS – Covid-19.

Cualquier dato de laboratorio requiere una interpretación clínica. El significado de los anticuerpos IgA / IgM e IgG es diferente, en función de su situación clínica, enfermedades concomitantes, personas con las que Vd conviva o haya tenido contacto

Me ofrezco a Vd para interpretar sus resultados de ANTICUERPOS, siempre que pueda disponer de algunos datos clínicos.

Para ello, he elaborado una hoja (DIN-A4) que pretende recoger una información clínica básica relativa a si le han hecho a Vd una prueba de PCR, si ha tenido posibles contactos con personas infectadas, si Vd ha tenido o no síntomas de Covid-19, y enfermedades concomitantes.

En general, las pruebas que determinan anticuerpos en sangre venosa (una vena del brazo;

suero o plasma) son más fiables que las que emplean un gota del dedo. En la gota del dedo (sangre total) la presencia de glóbulos rojos (*hematíes*), glóbulos blancos (*leucocitos*) o plaquetas pueden ocasionar “ruido” e interferir con la calidad de la determinación.

Si Vd me envía la hoja – ENCUESTA que le incluyo en este documento (siguiente hoja) con los RESULTADOS de sus ANTICUERPOS, yo emitiré un informe médico oficial a su nombre en 24 horas.

ENCUESTA para interpretar los RESULTADOS de los ANTICUERPOS

Para ofrecerle una interpretación adecuada de los resultados de sus ANTICUERPOS frente a la infección Covid-19, le agradeceré que rellene esta breve encuesta:

NOMBRE y APELLIDOS: _____ **Edad:** _____ años

Correo electrónico para recibir la interpretación en 24h: _____

¿Ha tenido CONTACTO con persona PCR +? NO (ponga un círculo donde proceda). **SI** **Fecha:** _____

¿Le han hecho a Vd la prueba de la PCR? No realizada **Fecha:** _____ **POS** **NEG**

Fecha: _____ **¿Ha tenido Vd alguno de estos síntomas? SÍ** **No**

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1.- Fiebre, superior a 37,5°C | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.- TOS seca | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3.- Cansancio | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.- Escalofríos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5.- Dificultad para respirar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6.- Dolor de garganta | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7.- Dolor de cabeza | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8.- Expectoración (producción de esputos al toser) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9.- Dolores musculares / articulares | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10.- Nausea / vómitos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11.- Diarrea | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12.- Disminución / pérdida de olfato / gusto | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Padece Vd alguna de estas condiciones: SÍ **No**

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1.- Hipertensión arterial | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2.- Diabetes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3.- Enfermedad Pulmonar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.- Enfermedad vascular (coronaria, cerebral) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5.- Enfermedad renal | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6.- Cáncer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

¿La extracción de sangre ha sido del dedo o de una vena del brazo? Dedo **Vena**

Hospitalizada: SI NO. Rx de tórax: SI NO. Resultado: _____

Fecha: _____

Firma:

enviar a **Dr. Juan García Puig**, con los resultados de sus ANTICUERPOS y en 24h recibirá informe / certificado de su estado en relación a Covid19. juangarciapuig@gmail.com tlfno: 699 919 224

6.- Factores de riesgo de Covid-19: Edad, sobrepeso, hipertensión, IECA/ARA2 ...

- Al inicio de la pandemia se comentó: (email de 23 de marzo) "La asociación entre hipertensión arterial y gravedad es muy llamativa y puede tener que ver con la afinidad del virus por el receptor de la enzima de conversión de la angiotensina, presente en muchas células y especialmente en el pulmón". Mi pregunta es, ¿ con los datos que hay ahora se sigue manteniendo la asociación de hipertensión con gravedad? ¿se considera la hipertensión como un factor pronóstico de evolución a gravedad?
- Algunas semanas atrás, en relación a los medicamentos IECA y ARAII y gravedad de la enfermedad (y con información sólo de China) parece que los datos no eran concluyentes. Con los datos actuales ¿se observa una relación directa?
- He leído en prensa que se relaciona sobrepeso con severidad de la enfermedad ¿es correcto?¿Hay evidencias?
- Cara a la próxima desescalada, un hombre o una mujer de 55 a 60 años con hipertensión ¿debemos considerarnos población vulnerable? ¿y si además se tiene un ligero sobrepeso?

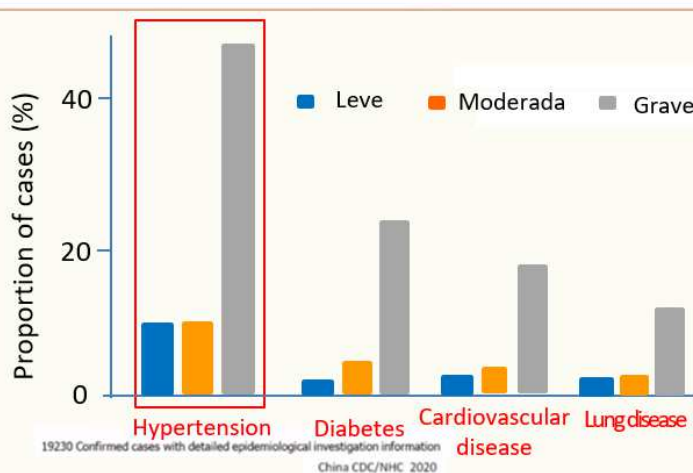
Muchas gracias por sus preguntas, que me permite actualizar este tema tan importante. Los factores de riesgo se establecen en base a un análisis estadístico multifactorial en el que se valoran la asociación de determinadas variables como la edad, patologías, condiciones, análisis de laboratorio, etc. con la evolución de otra condición o enfermedad. En uno de los estudios clínicos más extensos publicados se analizaron las características clínicas de 1099 enfermos de Covid-19 (Guan W, et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. NEJM 2020; Febr 28; DOI: 10.1056/NEJMoa2002932*). Se pudo apreciar, por ejemplo, que Covid-19 afectaba más a hombres que mujeres (proporción, 6/4). En base a la evolución de muchos enfermos posteriores se ha podido concluir que los que tienen linfocitos bajos o niveles muy elevados de ferritina, LDH (una enzima), proteína C reactiva, y dímero-D, es más probable que tengan una evolución peor.

En la conferencia del **Prof. José María Micó** (<https://www.youtube.com/watch?v=4rjyRBw8294>), Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Clinic de Barcelona, España

(fecha: 20 marzo, 2020, sobre Covid-19, que resumí en el documento enviado el 23.03.2020), había dos imágenes ilustrativas de la asociación entre "mala evolución de Covid-19 y determinadas enfermedades" y entre "Covid-19 y edad".

Decíamos entonces que Cualquier enfermedad es más grave en personas vulnerables o frágiles. El COVID-19 no es una excepción. Se ha visto una asociación entre padecer

Underlying Medical Conditions of COVID-19 in China



hipertensión arterial, diabetes y enfermedades del corazón o del pulmón y la gravedad de la infección (*columnas grises más elevadas de la figura*).

La asociación entre hipertensión arterial y gravedad fue muy llamativa. En un estudio reciente de 1178 pacientes ingresados por Covid-19, el 30.7% tenían hipertensión arterial. La mortalidad global intrahospitalaria fue del 11.0% (edad media 55 años), pero entre los hipertensos fue casi el doble, 21.3% (edad media 66 años), si bien tenían una edad media 11 años superior. (*Li J, et al. JAMA Cardiol 2020 Apr 23;e201624.doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.Online ahead of print*).

Hace tan solo dos días (1 Mayo, 2020) se han publicado un registro internacional (*Surgisphere, 11 países, 169 hospitales de Asia, Europa y America del norte*) en el que se analizaron los datos de 8910 pacientes con Covid-19, de los cuales 515 fallecieron en el Hospital (5.8%). El análisis estadístico multivariante identificó 9 variables que se asociaron a una mayor / menor probabilidad de tener una evolución fatal.

La tabla inferior muestra las variables y la “fuerza de la asociación” de 10 variables con el hecho de fallecer en el Hospital (*por ejemplo, tener más de 65 años; no es lo mismo tener el doble [dos veces] que tener 10 veces más probabilidades de que algo ocurra*).

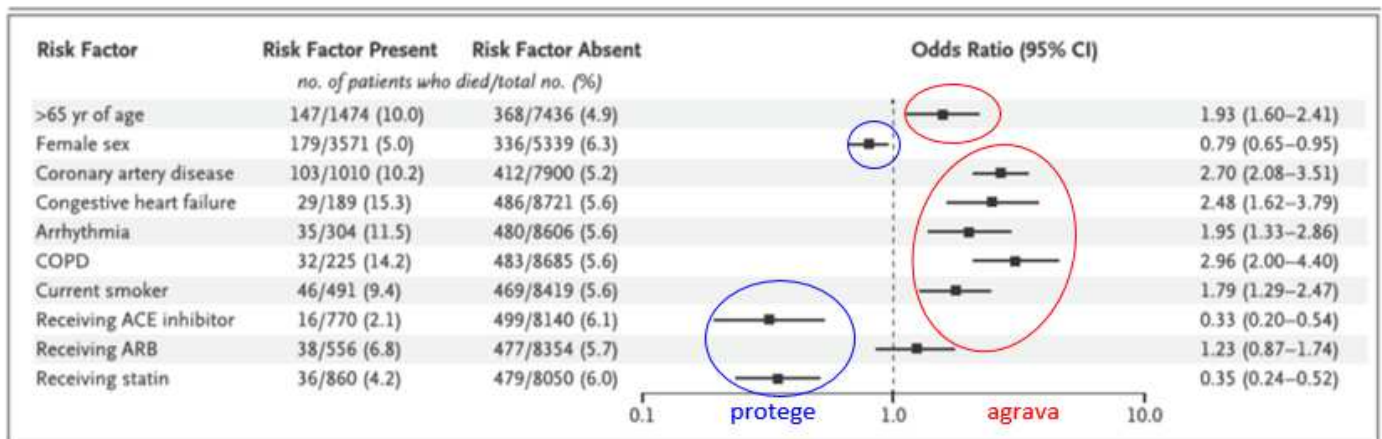


Figure 1. Independent Predictors of In-Hospital Death from Multivariable Logistic-Regression Analysis.

Numbers and percentages of patients with each risk factor who died (risk factor present) and of patients without each risk factor who died (risk factor absent) are shown. The 95% confidence intervals (CIs) of the odds ratios have not been adjusted for multiple testing and should not be used to infer definitive effects. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, and COPD chronic obstructive pulmonary disease.

Mehra MR et al. NEJM, 2020, 1 Mayo; DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

Predictores independientes de MUERTE en el Hospital, por Covid-19

Las 10 variables estudiadas se listan en la parte superior izquierda.

Las líneas con un punto central indica el cociente de probabilidades de fallecer cuando el factor de riesgo está o no presente. Así, tener una edad superior a 65 años se asoció a una probabilidad de morir de casi el doble que no tener más de 65 años (*OR, 1.95, con unos límites para el 95% de estudios similares entre 1.60 y 2.41*).

Factores que agravan el pronóstico (óvalos de *borde rojo*) ya que se asocian a una MAYOR mortalidad en el Hospital: edad superior a 65 años, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmias, EPOC, tabaquismo.

Factores que protegen (óvalos de *borde azul*) por asociarse a una MENOR mortalidad en el Hospital: ser mujer, estar tomando fármacos IECA y estatinas. La administración de ARA2 fue neutral, porque sus límites comprenden el 1.0 IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA2, antagonistas del receptor de la angiotensina 2.

Se ha formulado la hipótesis de que tal vez los pacientes con hipertensión arterial tratados con dos familias de fármacos IECA y ARA2, que modulan la expresión del receptor la enzima de conversión de la angiotensina 2 (*ECA2, en inglés ACE2*) utilizada por el virus SARS-CoV-2 para entrar en el pulmón, podrían tener una mayor predisposición a padecer Covid-19 o a presentar formas más graves de la

enfermedad. Hoy sabemos que ésta hipótesis NO parece coherente con el conocimiento que tenemos del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de las enzimas ECA (*Vaduganathan M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. NEJM 2020;382:1653-9. doi: 10.1056/NEJMsr2005760*).

El 1 de Mayo 2020 se han publicado tres estudios (el mencionado y dos más realizados en Italia y en EE.UU) que NO apoyan la hipótesis de que estos fármacos se asocien a: (a) un mayor riesgo de infección por el virus SARS-CoV-2; (b) una mayor gravedad de la enfermedad Covid-19; y (c) un mayor riesgo de muerte en el Hospital. Por tanto, es muy improbable que la administración de estos dos grupos de fármacos, muy empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial y enfermedades del corazón, puedan ser perjudiciales para los enfermos de Covid-19 (*Jarcho JA, et al. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. NEJM 2020; May 1; DOI:10.1056/NEJMe2012924*).

En suma y respondiendo a sus dos primeras preguntas:

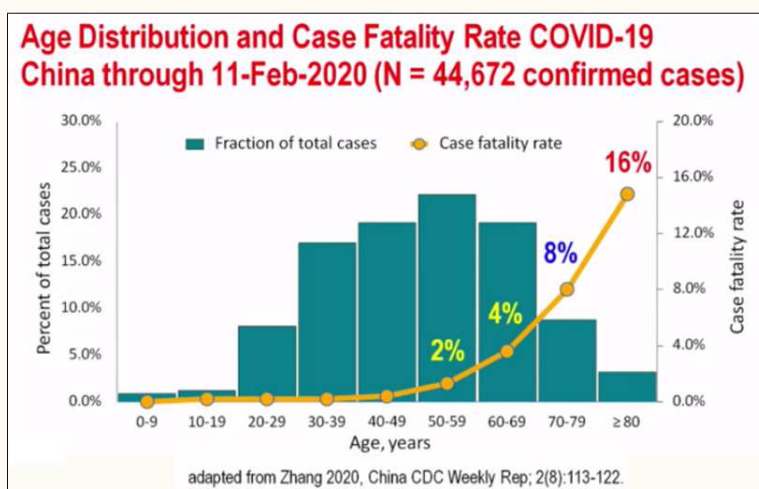
- La **hipertensión arterial** se sigue considerando un factor de riesgo importante (mayor probabilidad de padecer formas más graves de la enfermedad Covid-19), esencialmente por la repercusión que produce la presión arterial elevada sobre el corazón, y
- El **tratamiento con estos dos grupos de fármacos** (IECAs – “priles” y ARA2 – “sartanes”, como el valsartan) NO parece que se asocie a una peor evolución y mayor mortalidad, en el caso de enfermar con Covid-19.

¿Edad? ¿Sobrepeso? ¿Son factores de riesgo de mortalidad?

Si, ambos. Ya hemos hablado de la edad, especialmente cuando se tiene más de 65 años. Y la relación

es directa; a mayor edad, peor pronóstico.

La gráfica de la izquierda relaciona la mortalidad con la edad de los enfermos Covid-19. Antes de los 50 años, la mortalidad es muy baja. En la década de los 50 asciende al 2%, y se va duplicando cada 10 años, de forma que **por encima de los 80 años fallecen el 16%**. De estos datos podemos extraer dos conclusiones: (a) la mortalidad se eleva mucho en los mayores (60 a 80 años), y (b) los mayores DEBEN – DEBEMOS extremar las precauciones: mascarilla, guantes, distancia presencial de 2 metros



Con respecto al sobrepeso – obesidad, son muchos los mecanismos que pueden explicar una peor evolución: predisposición a diabetes y disfunción del sistema inmunológico, menor capacidad respiratoria, mecánica respiratoria dificultada, etc. (*Ryan DH, et al. Covid-19 and the patient with obesity – The editors speak put. Obesity 2020;May28(5):847.doi: 10.1002/oby.22808.Epub 2020 Apr 1*).

NO he encontrado un estudio que haya evidenciado una relación directa entre sobrepeso – obesidad y mortalidad. Es decir a mayor sobrepeso – obesidad, ¿hay jua mayor mortalidad, como sucede con la edad?

Gracias por sus preguntas.

Espero que las respuestas hayan sido esclarecedores y le ayuden a tomar las decisiones más adecuadas.

Un saludo muy cordial con mi disposición y afecto.