

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

Actualizado a, **26 abril 2020**

En esta **7ª semana de confinamiento**, le ofrezco **nuevas cuestiones**, relacionadas con la enfermedad Covid19.

- SIETE aspectos de la enfermedad Covid19.

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

- 1.- ¿Es un virus construido por el hombre?**
- 2.- ¿Puede estar el virus en mi ropa? Mi pelo? Mis zapatos? El periódico?**
¿Debo cambiar a los niños de ropa y ducharles cada vez que vengan de la calle?
- 3.- Invertígame despacio que tengo prisa.**
- 4.- Consecuencias de “resultados preliminares”, no validados.**
 - 4.1.-** Hidroxicloroquina
 - 4.2.-** ¿Me puedo volver a infectar?
 - 4.3.-** ¿Cuándo dispondremos de toda la información sobre Covid19?
- 5.- ¿Por qué la enfermedad Covid19 NO es como una gripe?**
- 6.- ¿Hay que determinar anticuerpos? ¿qué significan?**
- 7.- ¿Hay pruebas NO válidas? ¿Qué significa baja sensibilidad? (detecta pocos positivos).**

1.- He oído que el virus pudo originarse en un laboratorio experimental de Wuhan, China ¿Hay algo de cierto en ello?

NO, no hay datos que sustenten esta sospecha.

Por el contrario, en un estudio genético exhaustivo del virus SARS-CoV-2 (*Andersen KG, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26:450-5. PMID: 32284615*) se concluye de forma tajante que “este virus no ha sido **construido en el laboratorio ni es el resultado de un virus manipulado**”.

Antes, 27 investigadores del máximo prestigio (*entre ellos figura el Prof. Luis Enjuanes del CSIC, experto mundial en coronavirus que dirige un equipo sensacional en el Centro Nacional de Biotecnología, Madrid*), publicaron un manifiesto que apoyaba la actuación sanitaria y científica llevada a cabo en China: “*Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combatting COVID-19*” (18.02.2020, *Lancet, February 18, 2020*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30418-9))

2.- Puede estar el virus en mi ropa? Mi pelo? Mis zapatos? Mi periódico? ¿Debo cambiar a los niños de ropa y ducharles cada vez que vengan de la calle?

¿Ropa? Según los expertos NO es necesario cambiarse de ropa ni ducharse cuando regrese a casa, después de haber acudido al supermercado o farmacia, siempre que haya tenido

precaución con la distancia presencial (1-2 metros). Pero siempre deberá lavarse bien las manos. Es cierto que si alguien infectado tose o estornuda cerca de Vd algunas gotas con el virus pueden llegar a su ropa, pero la mayoría caerán al suelo. Según la Dra. Linsey Marr, Profesora de ingeniería ambiental y civil en la Universidad Tecnológica de Virginia, EE.UU, *“una gota capaz de flotar en el aire debe ser de un tamaño tan reducido que es improbable que se deposite en la ropa por las leyes de la aerodinámica”*.

(<https://www.nytimes.com/2020/04/17/well/live/coronavirus-contagion-spread-clothes-shoes-hair-newspaper-packages-mail-infectious.html>). Según estas leyes, el aire que se mueve con el desplazamiento de una persona lo hace de forma muy lenta y no es probable que las gotas contaminadas suspendidas en el aire se depositen en su ropa. *“Si la velocidad se incrementa –dice la Prof. Linsey Marr– entonces sí se produce la adhesión del polvo o de insectos suspendidos en el aire, como sabemos que ocurre en el parabrisas de un automóvil que viaja a cierta velocidad”*. Las personas nos movemos a una velocidad tan lenta que es difícil que esto ocurra. Solamente algunas gotas gruesas expulsadas al hablar, toser o estornudar, podrían depositarse en la ropa **si** Vd está suficientemente cerca, **si** las gotas son suficientemente gruesas, y **si** éstas contienen un número de virus suficiente.

NO sabemos cuánto tiempo puede ser viable el virus SARS-CoV-2 en la ropa común (*algodón / fibra*). En un estudio experimental publicado el 17 de marzo 2020 (*van Doremalen N, et al NEJM 2020; 382;1564-7*) se investigó la desaparición de una determinada carga viral en distintas superficies. Este estudio nos ha enseñado que para la carga viral estudiada, el virus SARS-CoV-2 deja de ser viable al cabo de ciertas horas, en función de dónde se aloje: aire 3 h, cobre 4 h, cartón 24 h, acero inoxidable 48 h, plástico 72 h; no se estudió la viabilidad del virus en telas diversas, ropa o papel.

¿Pelo? Por las razones antes expuestas, y si Vd es muy cuidadoso con la “distancia de seguridad” es muy improbable que su pelo o barba puedan contaminarse con el virus. Pensemos por un momento en la secuencia de **HECHOS NECESARIOS** para que Vd se infecte:

- (a) Una persona debe hablar, toser o estornudar cerca de Vd,
- (b) las gotas expulsadas, con una carga viral suficiente se tienen que depositar en su pelo o barba,
- (c) Vd tiene que tocarse el pelo o barba en la zona que han caído las gotas contaminadas y que en pocos segundos pierden parte de su carga viral, y
- (d) luego se tiene Vd que llevar la mano a su boca, ojos o nariz y que las partículas virales penetren en su organismo.

Por tanto, para que una persona se infecte debe concatenarse una serie de sucesos, cuya probabilidad NO es elevada, especialmente si Vd mantiene en todo momento una distancia suficiente con otras personas (1 a 2 metros).

Pero NO deje de mantener esa distancia, por favor. En un video reciente publicado en NEJM se ha podido demostrar con rayos laser la expulsión de gotitas de saliva cuando alguien dice **“stay healthy”** Sin y CON mascarilla. (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007800>). La expulsión de “gotitas” coincidía con la th de la palabra healthy.

¿Zapatos? Los zapatos pueden estar contaminados con muchas bacterias y virus. Pero eso no significa que sean una fuente de infección relevante. Algunos han sugerido limpiar los zapatos con alguna toallita desechable, pero al hacerlo nos podemos contaminar las manos. Una medida prudente es dejar los zapatos en la entrada de la casa. Si en el domicilio conviven niños que se arrastran o juegan en el suelo, si viven personas con alguna inmunodeficiencia o que toman medicamentos que reducen las defensas, parece razonable que no se camine por la casa con los zapatos de salir a la calle. Pero es muy improbable que si el virus está en sus zapatos Vd se contamine porque se le caiga algo al suelo de su domicilio, ese lugar del suelo esté contaminado, Vd recoja el objeto con sus manos, se contamine las manos, y luego, Vd se lleve la mano a la boca, ojos o nariz.



¿Periódico? No se ha publicado que alguien se haya infectado por abrir una carta o leer el periódico. Pero eso no significa que no se deban adoptar algunas precauciones. Por ejemplo, lavarse las manos antes y después de leer una carta o el periódico. En el estudio antes referido (*van Doremalen N, et al NEJM 2020; 382;1564-7*) no se investigó la viabilidad del virus en papel. Una actuación razonable es NO leer la carta o el periódico durante algunas horas; la viabilidad del virus, si está presente, desaparecerá en esas horas.

¿Debo cambiar a los niños de ropa y ducharles cada vez que vengan de la calle?



La probabilidad de que alguien se infecte en la calle, en un ambiente libre, sin personas próximas, es muy remota. Según la Prof. Lidia Morawska, Directora del Laboratorio Internacional de Calidad del Aire y Salud en Queensland, Brisbane, Australia, *“no hay nubes de virus en el ambiente susceptibles de ser inhaladas mientras paseamos al perro o hacemos ejercicio en contacto con la naturaleza. Debemos pensar que las posible gotas infecciosas expulsadas enseguida se diluirán con el aire del entorno.*

Además, la viabilidad del virus en el exterior es bastante menor que en los interiores de una casa”. (<https://www.nytimes.com/2020/04/17/well/live/coronavirus-contagion-spread-clothes-shoes-hair-newspaper-packages-mail-infectious.html>). Por tanto, salir a la calle no debe ser un problema. Puede serlo si acudimos a lugares donde puedan concurrir muchas personas, congregadas en entornos limitados, donde NO se pueda mantener distancias adecuadas (1 a 2 metros).

3.- Investígame despacio, que tengo prisa.

Esther Samper publica en **eldiario.es** del 20.04.20 la siguiente crónica.
https://www.eldiario.es/zonacritica/Investigame-despacio-prisa_6_1018808140.html

Multitud de científicos en todo el mundo están estudiando los efectos terapéuticos de fármacos que ya se habían utilizado para otras enfermedades y que ofrecen indicios de que, quizás, podrían resultar útiles contra el coronavirus. Se trata de toda una carrera contrarreloj, con una gran urgencia para descubrir si alguno o varios de esos tratamientos podrían evitar el empeoramiento o el fallecimiento de las personas más afectadas por la enfermedad. En

ausencia de una vacuna, hay muchas esperanzas depositadas en medicamentos que están evaluándose en estos momentos.

A pesar de las grandes inversiones millonarias y de los enormes esfuerzos que se están realizando para saber la utilidad de diversos medicamentos, seguimos sin saber si existe algún tratamiento efectivo para la COVID-19. La ciencia avanza, por lo general, a través de procesos lentos para asegurar la validez de los resultados. En medicina, además, la prudencia es vital. Una de sus máximas éticas más universales es *primum non nocere*: "lo primero es no hacer daño". Los ensayos clínicos son, necesariamente, lentos para asegurar, ante todo, que los fármacos utilizados son **SEGUROS**, y que el remedio no es peor que la enfermedad.

La gran urgencia que existe para encontrar fármacos efectivos contra el coronavirus está llevando a que se investigue con unas prisas poco habituales para las investigaciones biomédicas. Estas prisas han resultado en ensayos clínicos de muy baja calidad, con grandes errores metodológicos, que ofrecen datos confusos y muy poco fiables. En condiciones normales, muchos de estos estudios, con graves fallos, no habrían salido publicados y, menos aún, en prestigiosas revistas médicas. Sin embargo, en esta pandemia la urgencia apremia y cualquier dato, por dudoso que sea, se abre paso como publicación científica o *preprint* antes incluso de que sea revisado por expertos en la materia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya alertaba hace meses sobre el riesgo de evaluar fármacos en ensayos clínicos sin aplicar unos mínimos **criterios de calidad**. Se refería a medidas como la selección aleatorizada o randomizada de pacientes, la presencia de un grupo de control (*con placebo u otro tratamiento*) o la aplicación de un doble ciego (*en el que ni los pacientes ni los médicos que administran el tratamiento saben a qué grupo ha sido asignado cada paciente*). Muchos de los ensayos clínicos que se han publicado recientemente, o están realizándose en estos momentos, no incorporan estas medidas o pautan tratamientos a un número tan reducido de pacientes que es casi imposible extraer alguna conclusión sólida.

Así satirizaba el epidemiólogo Keith Sigel la situación en Twitter: "*Querida NEJM (The New England Journal of Medicine [NEJM], una de las revistas médicas más prestigiosas): Tengo dos gatos y no estoy actualmente intubado. Todos mis pacientes que esta semana estaban intubados no tenían gatos. Conclusión: los gatos previenen de una COVID grave*".

Sigel se refería, con sarcasmo, al estudio clínico sobre remdesivir que se publicó el 10 de abril en NEJM. Este estudio observacional analizó datos de 53 pacientes que recibieron este medicamento antiviral de forma compasiva (*no está indicado en Covid19 y se acepta administrar este antiviral, porque no se dispone de ningún fármaco con eficacia demostrada*). El estudio no disponía de un grupo de control. El 13% de los pacientes fallecieron, y con respecto a los que sobrevivieron, era imposible saber qué papel había tenido dicho fármaco. ¿Cómo saber quién se habría recuperado igualmente sin recibir remdesivir? ^(a)

Al igual que el remdesivir, la hidroxiclороquina tiene también a sus espaldas varios ensayos clínicos dudosos. Entre ellos destaca un estudio francés, publicado el 20 de marzo, y que supuso un "*cierto espaldarzo para administrar hidroxiclороquina*". Este estudio ha sido objeto de numerosas críticas por su baja calidad científica: sin aleatorización de los pacientes, sin doble ciego, con un número de pacientes muy reducido ... Uno de los rasgos más criticados fue que el grupo control de pacientes fuera tratado en un hospital diferente. También se criticó que se descartaran los resultados de los pacientes que fallecieron, que se fueron del hospital o

que ingresaron en la UCI, porque no se les pudo estudiar su carga viral. El estudio tenía tantos fallos que la Sociedad Internacional de Quimioterapia Antimicrobiana (ISAC), responsable de la revista en la que apareció el estudio publicó un comunicado en el que decía: *"El Consejo de ISAC cree que este artículo no cumple los estándares esperados por la Sociedad, especialmente con respecto a la falta de mejores explicaciones sobre los criterios de inclusión y la selección de pacientes para asegurar su seguridad"*.

Además de los estudios clínicos de baja calidad **(b)** sobre tratamientos contra el coronavirus, proliferan los pequeños ensayos clínicos en todo el mundo (*ya hay más de 500 realizándose en estos momentos*), lo que refleja una gran descoordinación global. Desde un punto de vista científico y médico, cuatro o cinco grandes ensayos clínicos de gran calidad sobre los tratamientos más prometedores pueden ofrecer mucha más información y certezas que centenares de pequeños ensayos de baja calidad, sin ninguna conexión entre ellos y que aportan solo indicios y datos dudosos o no concluyentes.

Calidad de la Evidencia	Recomendación
I: Datos de uno o más ensayos clínicos randomizados* con un resultado final clínico o de laboratorio validado.	A: Firme
II: Uno o más ensayos clínicos no randomizados,* bien diseñados, o estudios observacionales.	B: Moderada
III: Opinión de expertos	C: Opcional
* asignar aleatoriamente (al azar) a los participantes en un ensayo clínico a dos o más grupos de tratamiento o de control.	

Las prisas no suelen ser buenas consejeras y, en ciencia, aún menos. El caos de la pandemia y las prisas de los científicos están llevando, paradójicamente, a una situación en la que se está perdiendo el tiempo en pequeños estudios clínicos con grandes limitaciones que puede que no nos aclaren nada cuando sus resultados salgan a la luz.

Ante este panorama caótico, la OMS anunció el 18 de marzo la puesta en marcha del estudio **Solidarity** (Alpern JD, Gertner E. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 20. doi: 10.1002/cpt.1862.) el mayor estudio clínico mundial contra el coronavirus **"diseñado para generar datos sólidos"** sobre los cuatro tratamientos más prometedores: la hidroxiclороquina, el remdesivir, el ritonavir / lopinavir y los interferones. 90 países trabajando juntos, de forma coordinada y con rigor científico, para averiguar realmente cuál es la efectividad de estos fármacos. Además de la OMS, Estados Unidos también está organizándose para llevar adelante un plan estratégico nacional en el que se prioricen grandes ensayos clínicos de calidad. Sería genial que Europa se coordinase, tanto en lo económico como en lo científico, para afrontar al coronavirus porque la unión no solo hace la fuerza, sino también la sabiduría.

NOTAS del Dr. Juan García Puig:

(a) Este estudio publicado en NEJM y financiado por Gilead, empresa farmacéutica fabricante de remdesivir, pretendía recoger una experiencia clínica preliminar acerca de la eficacia de remdesivir en pacientes con Covid19. Este fármaco se ha empleado en otras enfermedades virales como el Ébola, la que ocasiona el virus Nipah, Hendra y el SARS, siempre con resultados inciertos, no definitivos. De los 53 pacientes evaluables, 34 estaban recibiendo ventilación invasiva (UCI) y 19 oxígeno de forma no invasiva. Solo fallecieron 6 enfermos del primero u un enfermo del segundo grupo. Extrapolando estas cifras a 100, los resultados suponen una mortalidad en el grupo "ventilación invasiva" del 18% y del 5% en el grupo "no invasivo". Asumiendo que fuesen enfermos similares a los de otras series – hospitales – entornos geográficos (incluyeron enfermos de EE.UU, Japon, Italia, Francia, Alemania, Holanda, Austria, España y Canadá), es indudable que una mortalidad en el grupo de los pacientes más graves de tan solo el 18% es muy relevante. ¿Por qué? Porque en este

grupo de pacientes la mortalidad global es mucho más elevada, alrededor del 50%. En una serie de 201 pacientes, la mortalidad global fue del 22% y llegó a ser de hasta un 66% en los enfermos con ventilación mecánica (44 de 67 enfermos (*Wu C, et al. JAMA Intern Med 2020 Mar 13;e200994. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994*).

Por tanto, comunicar esta experiencia preliminar con remdesivir, en un entorno tan dramático como incierto, a mí SI me parece que es relevante, aun cuando la calidad del estudio no sea óptima. Otra cuestión, es si a la hora de diseñar el estudio la empresa Gilead y los firmantes del manuscrito podrían, sin un gran esfuerzo adicional, haber incluido un grupo control y así ofrecer una mayor calidad científica a los resultados.

(b) Esta tabla se ha obtenido del documento NIH: Covid-19 Treatment guidelines.

<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

La “calidad” de una investigación clínica está determinada por muchas variables. Entre las más importantes figuran las siguientes: existencia de un grupo control de sujetos semejantes al conjunto de personas en quienes se estudia la eficacia y seguridad de la medida (fármaco, dispositivo, actuación, etc); asignación aleatoria de cada persona a cada grupo de estudio; evaluación de resultados “doble ciego” (ni el sujeto ni el evaluador conocen el grupo al que ha sido asignado cada persona); variables principales para establecer conclusiones de “bueno / malo”, “mejor / peor”, bien definidas y aceptadas; instrumentos de medida adecuados y validados, etc.

4.- Consecuencias de “resultados preliminares”, no validados.

4.1.- Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina es un fármaco muy eficaz contra la malaria. Desde hace años también se utiliza con gran eficacia en pacientes con una enfermedad autoinmune llamada lupus eritematoso sistémico. Este fármaco ha demostrado, en estudios experimentales de laboratorio, que inhibe la entrada de coronavirus en células cultivadas. En base a estos datos la hidroxicloroquina se ha empleado en otras infecciones por coronavirus, como el SARS y el MERS. Pero, desafortunadamente, los resultados no fueron positivos (*Ann Intern Med 31 marzo 2020. doi:10.7326/M20-1334*).

Cuando surgió la enfermedad Covid 19, causada por el virus SARS-CoV-2, los médicos NO teníamos NADA para tratar esta enfermedad viral. Alguien empezó a administrar hidroxicloroquina. Los resultados no fueron espectaculares, pero ... algunos enfermos se curaban y otros no.

Ahora (*figura de la izquierda*) hemos conocido un estudio –todavía no revisado por expertos– de varios hospitales de veteranos de EE.UU, en el que se comparó la evolución de tres grupos de pacientes: tratados con hidroxicloroquina, con hidroxicloroquina y azitromicina (*un antibiótico muy empleado en neumonías*), y un tercer grupo que NO recibió hidroxicloroquina. Los enfermos fueron seguidos hasta que ocurrió uno de estas dos circunstancias: (a) necesidad de traslado a UCI para ventilación mecánica, y/o (b) muerte. La figura de la parte inferior muestra los resultados en forma de “gráfico de barras”. La administración de hidroxicloroquina, con o sin azitromicina, no se asoció a una “protección” frente al riesgo de necesitar ventilación mecánica en UCI. Sin embargo, el tratamiento con

hidroxicloroquina sí estuvo asociado a un mayor riesgo de muerte (27.8%) frente al grupo control (11.4%), no tratado con hidroxicloroquina. Esta diferencia supuso un riesgo medio de muerte 2,61 veces superior (IC95%, 1.10 a 6.17) en el grupo que recibió hidroxicloroquina. La diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.03).

¿Hidroxicloroquina (HC) en Covid19?

Población: **368** hombres (59 a 75 años)
Raza negra, 70%

Asignación: • HC, **97**
• HC + AZ, **113**
• No HC (control), **158**

Seguimiento: Hasta variable principal
(marzo 9 → abril 11, 2020)

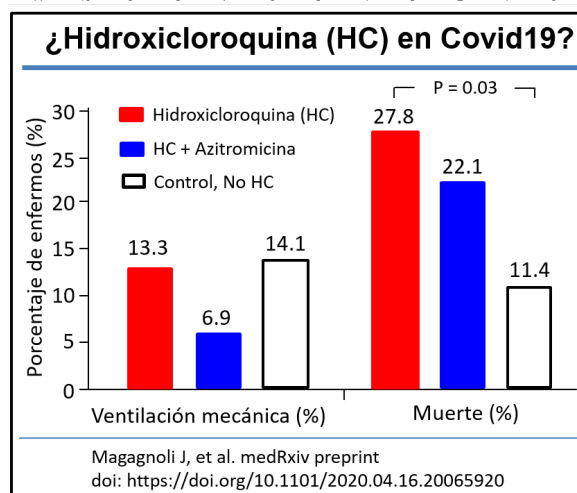
Variable ppal: • Ventilación mecánica (UCI)
• Muerte

Magagnoli J, et al. medRxiv preprint
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>

En la discusión del trabajo (=interpretación de los resultados, significado de los mismos, limitaciones del estudio, y perspectiva) los autores subrayan que este es el estudio más amplio disponible de pacientes tratados con hidroxicloroquina con y sin azitromicina.

¿Por qué no funciona en las personas y sí parece que inhibe la replicación viral en cultivos celulares? Los autores señalan que la concentración necesaria para lograr este efecto es del 4.5 a 17 μM , mientras que las concentraciones de hidroxicloroquina que se alcanzan en humanos, a las dosis habituales, son cercanas a 1 μM (*mucho más bajas y tal vez*

insuficientes para lograr el mismo efecto que en el laboratorio). A las dosis habituales, la hidroxicloroquina puede tener toxicidad cardíaca en enfermos susceptibles y es posible que dosis superiores se acompañen de una mayor toxicidad cardíaca (*lo que ya se ha demostrado con cloroquina; Silva Borba MG et al. medRxiv 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>*). Entre las limitaciones del estudio, los autores señalan que la mayoría de los enfermos eran de raza negra, con una edad media de 60 años y solo se incluyeron hombres, por lo que los resultados no se deben extrapolar a otras poblaciones.



4.2.- ¿Me puedo volver a infectar?

No lo sabemos, con absoluta seguridad. Este virus no era conocido antes y vamos obteniendo información a medida que los científicos nos ofrecen datos, publicaciones, etc.

Lo que yo pretendo es advertirles de que SOLAMENTE la INFORMACIÓN CIENTÍFICA SÓLIDA debe ser considerada, especialmente si en base a esa información se realizan actuaciones que pueden ser útiles y eficaces, pero también perjudiciales para las personas.

Volver a infectarse significa que: (a) ha tenido una prueba PCR+ y, que (b) al cabo de cierto tiempo (de 3 a 6 semanas) ha tenido una PCR NEG. En este escenario, pasado un tiempo puede surgir la pregunta ... ¿me puedo volver a infectar? Para responder con certeza deberíamos disponer, entre otros, de los siguientes conocimientos. Es decir, responder positivamente a estas 4 preguntas:

- **Validez de las pruebas de PCR** que se ha efectuado. Apenas hay falsos positivos, pero sí hay falsos negativos (*por ejemplo, una muestra mal tomada o insuficiente puede resultar NEG cuando en verdad es POS*). Ver video <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=RP>).
- **Presencia de anticuerpos**, es decir, si su sistema inmunológico ha generado anticuerpos en suficiente concentración para ser detectados. Entonces, concluiremos que “está Vd inmunizado”.
- **¿Los anticuerpos son neutralizantes?**, es decir, sus anticuerpos tienen la propiedad de neutralizar al virus y que éste no penetre en sus células.
- **Duración de sus anticuerpos** neutralizantes. Se piensa, por analogía con otras enfermedades virales que los anticuerpos IgG pueden durar hasta 1-3 años, pero NO lo sabemos con certeza ya que NO ha transcurrido ese tiempo para haberlos determinado en personas recuperadas.

Autores chinos de la Universidad de Wuhan, China, han publicado una carta (*Lan L, et al. JAMA 2020; 323:1502-3; Published Online: February 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2783*) en la que comunican que 4 sujetos con datos clínicos de la enfermedad Covid19 y PCR positiva se recuperaron (PCR NEG en dos

ocasiones). Entre 5 y 13 días más tarde volvieron a presentar PCR positiva (*pruebas de BioGerm, validadas*), que se confirmó en una segunda prueba 4-5 días más tarde (*PCR POS de otro proveedor*). Ninguno de los 4 enfermos presentó manifestaciones clínicas (*TAC torácico normal*) y las personas con las que convivían no estaban infectadas.

En suma, este estudio parece indicar: (a) que 4 sujetos volvieron a infectarse con el virus SARS-CoV-2, ó (b) que la PCR identificó fragmentos del virus inicial, que NO se detectaron cuando se les dio de alta hospitalaria (*PCR NEG*). Para afirmar con seguridad que alguien se ha infectado por SEGUNDA VEZ hay que demostrar que: (a) se han generado anticuerpos (*ésto no consta en su comunicación*) y (b) que esa segunda PCR POS (*fragmentos de RNA del virus*) corresponden a virus enteros y viables (*pueden infectar a otras personas*) y no son fragmentos de virus NO viables o de otro virus RNA parecido.

4.3.- ¿Cuándo dispondremos de toda la información?

La investigación y el conocimiento se generan poco a poco, con unos circuitos de control muy exigentes. Es un proceso muy cauteloso y así debe ser. Los circuitos de control de la investigación NO son fruto de la improvisación; se han generado a lo largo de muchos años, procurando corregir las deficiencias detectadas, y con un último control: los receptores de la información que son los suscriptores de las revistas científicas y sus lectores.

El Instituto de Salud Americano de EE.UU (NIH) ha generado un documento cuya portada reproduzco a la derecha, y que contiene unos principios generales sobre la información científica que van a ofrecer. Estas GUIAS, a modo de “*vías del tren*” por las que debe discurrir el conocimiento y la actuación epidemiológica, preventiva y clínica diagnóstica y terapéutica se elaborará por consenso de una serie de sociedades científicas (tabla inferior) (<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>):



Panel Composition

Members of the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) were appointed by the Panel co-chairs and chosen based on their clinical experience and expertise in patient management, translational and clinical science, and/or development of treatment Guidelines. Panel members include representatives from federal agencies, health care and academic organizations, and professional societies. Federal agencies and professional societies represented on the Panel include:

- American College of Chest Physicians
- American College of Emergency Physicians
- American Thoracic Society
- Biomedical Advanced Research and Development Authority
- Centers for Disease Control and Prevention
- Department of Defense
- Department of Veterans Affairs
- Food and Drug Administration
- Infectious Diseases Society of America
- National Institutes of Health
- Pediatric Infectious Diseases Society
- Society of Critical Care Medicine
- Society of Infectious Diseases Pharmacists.

La última frase de este documento dice ...

“es importante subrayar que la prioridad de las recomendaciones terapéuticas indicadas en estas GUIAS no se deben considerar obligatorias. La elección de qué hacer y qué no hacer para un determinado paciente se decide en última estancia por el enfermo conjuntamente con su proveedor”.

Finally, it is important to stress that the rated treatment recommendations in these Guidelines should not be considered mandates. The choice of what to do or not to do for an individual patient is ultimately decided by the patient together with their provider.

5.- ¿Por qué la enfermedad Covid19 NO es como una gripe?

Pablo González ha publicado en LA VANGUARDIA una síntesis animada que resumo en CUATRO puntos: (<https://stories.lavanguardia.com/story/interactive/24979>)

DIFERENCIAS que hacen que la enfermedad Covid19 sea más importante y grave que la gripe:

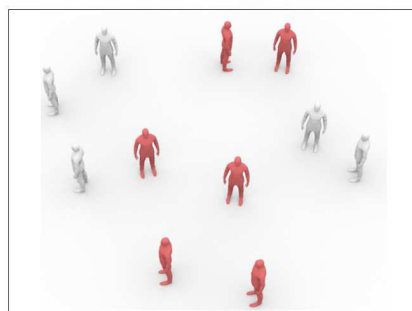
- Número de personas que puede contagiar un sujeto infectado (R_0) (= número básico de infectividad): Es el número de personas que se infectan a partir de una que padece la enfermedad. Para la gripe común este número es de 1,3 y para el virus SARS-CoV-2 es de 2,3 a 3,5 (para el sarampión, por ejemplo, [muy contagioso] es de 12 a 18).

¿Cuándo se estima que el contacto con otras personas no es arriesgado para que me infecte?

Cuando hay “inmunidad de grupo” = $(1 - 1/R_0)$

¿Qué es “inmunidad de grupo – población”? Si sabemos que para Covid19 $R_0 = 2,5$ a $3,5$ debemos esperar a que el 60 al 71% de la población se encuentre inmunizada para que no haya riesgo de una diseminación importante de la enfermedad. Esta inmunidad se puede adquirir por tres vías:

- Pasando la enfermedad y generando anticuerpos,
 - Mediante la vacuna, siempre que haya respuesta del sistema inmunológico y se generen anticuerpos, y
 - Recibiendo sangre de personas con suficiente cantidad de anticuerpos, generados por alguna de las dos vías anteriores.
- La gripe común suele manifestarse a los 2-3 días del contagio. Cuando aparecen los síntomas muchas personas se quedan en casa y se aíslan. La enfermedad Covid19 se manifiesta a los 5-15 días del contagio por el virus SARS-CoV-2. Esta diferencia hace que una persona portadora del virus SARS-CoV-2 se encuentre bien durante un tiempo dilatado, y al no “aislarse por enfermedad” durante 5-15 días, la puede transmitir a un número mayor de personas.
 - La vacunación, campañas de prevención y la inmunidad adquirida (*anticuerpos ya existentes*) frente a otros virus de la gripe común limitan la expansión de la enfermedad. La enfermedad Covid19 es nueva y la población no dispone de vacunas, o inmunidad adquirida.
 - El **distanciamiento presencial** y el **confinamiento** son dos actuaciones razonables para

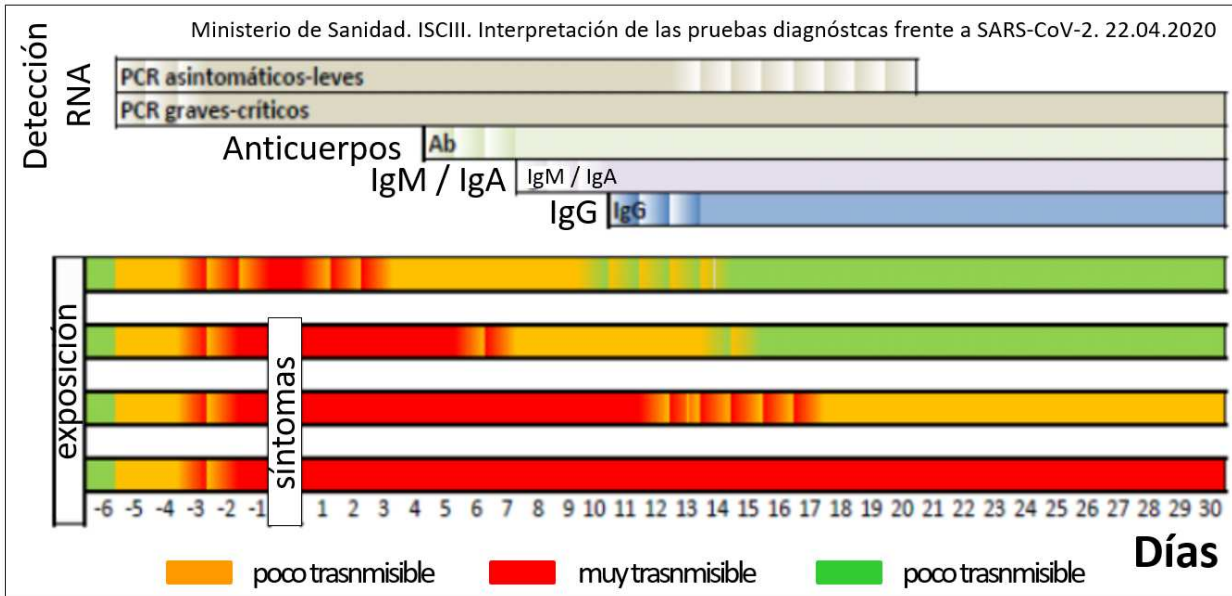


limitar la extensión de la enfermedad Covid19, una vez que ya está entre nosotros.

6.- ¿Hay que determinar anticuerpos (Ac)? ¿qué significan?

Me he hecho unos análisis de anticuerpos y me han salido IgM e IgG NEGATIVOS.
¿He hecho bien en hacérmelos? Si hubieran sido positivos, ¿qué significaría?

Sí, ha hecho bien. Así sabe Vd su situación con respecto al Covid19. Los Ac IgM e IgG negativos indican que Vd NO ha estado en contacto con el virus, una semana antes.
Si hubieran sido POSITIVOS indicaría que Vd ha estado en contacto con el virus SARS-CoV-2. **Todo ello siempre que la técnica de determinación sea fiable.**



Los anticuerpos (Ac) IgM son similares a los IgA. Algunos argumentan que los Ac IgA son más precoces y que aumentan más que los IgM porque el virus penetra por las mucosas de la boca, ojos o nariz ... pero esta teoría NO ha sido demostrada.

Si no determinamos anticuerpos NO sabremos si la persona está inmunizada o no.

En la tabla de la derecha puede ver la interpretación de la PCR y de los anticuerpos.

Una consideración: Todos los "test" (= pruebas en español), pueden tener falsos positivos y falsos negativos. En el caso de la PCR (prueba que detecta fragmentos del RNA viral), no parece que haya falsos positivos, pero puede haber falsos negativos. Por ejemplo si NO se toma bien la muestra de la faringe o de las fosas nasales (ver video:

Interpretación Clínica, pruebas Covid19			
PCR	IgA/M	IgG	Significado
-	-	-	negativo, no contacto con virus
+	-	-	infectado, hace pocos días
+	+	-	infectado, hace 3-7 d hasta 4 sem
+	+	+	infectado, hace 3-7 d a 4- 6 sem
+	-	+	infectado, hace <40 d
-	-	+	infectado, > de 4 sem
-	+	-	posible falso POS PCR debe confirmarse
-	+	+	infección pasada si 2 PCR neg → curación

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=RP>).

Las pruebas de Ac tienen falsos positivos (por ejemplo, una persona con una infección por coronavirus anterior o una enfermedad autoinmune puede tener otros Ac que reaccionan de forma cruzada contra los antígenos del virus a los que se enfrenta su sangre), y falsos negativos (por ejemplo, porque la técnica tenga poca sensibilidad = se necesita una concentración de Ac elevada para ser detectados).

En general son preferibles las pruebas que utilizan sangre venosa del brazo. Cuando se centrifuga esta sangre se obtiene el suero para determinar la presencia de Ac. La sangre capilar (gota del dedo) contiene muchos más elementos (hematíes, leucocitos, plaquetas) susceptibles de confundir y pueden ser causa de error.

Con una combinación de varias técnicas de medición de Ac se obtienen sensibilidades y especificidades muy elevadas (80-100%) (Whitman JD et al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. In press. This is a preliminary report of work that has not been certified by peer review. This should not be relied on to guide clinical practice or health-related behavior and should not be reported in news media as established information).

7.- ¿Hay pruebas NO válidas? ¿Qué significa baja sensibilidad? (detecta pocos POS). Algunos expertos NO aconsejan realizar la determinación de ANTICUERPOS a todas las personas, por ejemplo, profesionales de los Hospitales ¿Por qué?

Toda prueba diagnóstica debe tener unas características / especificaciones, entre las cuales la **validez (fiabilidad)** es esencial.

Los “estudios de validez” se basan en una serie de variables estadísticas de forma que el médico que interpreta la prueba pueda concederle el valor que realmente tiene cuando es informada como **POSITIVA / NEGATIVA**. En esta tabla (denominada “tabla de 2x2”) vemos que los “resultados de la prueba” se enfrentan a un “gold estándar” o prueba de oro, según la cual tenemos la seguridad de que un conjunto de sujetos padece o no padece la enfermedad.

En el caso de la Covid19, supongamos que tenemos una muestra o varias de 1000 sujetos. La mitad

		“Gold Standard”	
		Enferm SI	Enferm NO
Resultado prueba	+	a	b
	-	c	d

a = verdadero positivo
d = verdadero negativo
b = falso positivo
c = falso negativo

Sensibilidad (a / a+c)
Especificidad (d / b+d)

Sensibilidad = proporción de personas CON la enfermedad que tienen la prueba +
Especificidad = proporción de personas SIN la enfermedad que tienen la prueba -
Precisión = correctamente diagnosticados = a+d/a+b+c+d

de ellos (n=500) tienen la enfermedad por (a) síntomas clínicos, (b) imágenes de Rx o TAC, y (c) prueba de PCR positiva (“prueba de oro”). Y los otros 500 sujetos NO tienen la enfermedad (están sanos y la PCR ha sido NEGATIVA). Tenemos que elegir muy bien la “prueba de oro”, porque es el patrón frente al cual concluiremos si la nueva prueba es válida o no. Para saber si una “nueva prueba” (tal vez más rápida, más barata, más sencilla de ejecución, ...) es igual de válida para diagnosticar Covid19 hacemos la “nueva prueba” a los 1000 sujetos y obtenemos estos resultados:

De los 1000 sujetos (500 CON la enfermedad y 500 SIN la enfermedad), supongamos que, entre los primeros, 150 resultan positivos en la nueva prueba y 350 negativos. Estos resultados nos ofrecen una “sensibilidad” del 30%.

De los 500 sujetos sin la enfermedad, supongamos que 200 resultan positivos y 300 negativos; la especificidad de la nueva prueba es del 60%.

En suma, la “precisión” de la prueba sería del 45% (correctamente diagnosticados [verdaderos positivos, 150 (a) y verdaderos negativos, 450 (d)]) y el 55% restante serían falsos positivos, 200 (b) y falsos negativos, 350 (c).

1000 sujetos		“Gold Standard”	
		Enferm SI	Enferm NO
Resultado prueba	+	150	200
	-	350	300
		500	500
		Sensibilidad (150/500 = 30%)	Especificidad (300/500 = 60%)
		Sensibilidad = 30% Especificidad = 60% Precisión = 45%	

350 (c). En suma, el “**nivel de precisión**” de la nueva prueba es muy bajo (**45%**) y similar a “echar una moneda al aire”, lo que aconsejaría NO utilizar este procedimiento o nueva prueba con fines diagnósticos. Una prueba es adecuada (*válida, de gran utilidad, ...*) cuando tiene una elevada sensibilidad y especificidad, que en medicina debe ser superior al 70-80%.

¿Por qué algunos expertos NO aconsejan determinar anticuerpos (Ac) frente al Covid19?

Porque estiman que las pruebas actualmente disponibles (algunas de muy escasa fiabilidad) NO ofrecen la sensibilidad y especificidad adecuadas, y NO desean ofrecer “falsos positivos” ni “falsos negativos”. **NOTA:** En la actualidad hay muchas pruebas para determinar Ac que NO son fiables, que no han sido validadas de forma conveniente, aunque se vendan con aparentes “garantías” por la enorme “premura y necesidad”.

Falso POSITIVO: Positivo quiere decir que ha generado Ac, porque ha estado en contacto con el virus. Falso significa que es erróneo y que, en verdad, debería ser NEGATIVO. Esa persona puede encontrarse bien y no adoptar precauciones “*porque ya ha pasado la enfermedad y tiene Ac*”, es decir, “*cree que ya está inmunizada*” (casilla b).

Consecuencia: si no adopta medidas de precaución por creer que tiene Ac POSITIVOS, puede (a) enfermar, y (b) transmitir la enfermedad a otras personas.

Falso NEGATIVO: Negativo quiere decir que NO ha generado Ac, porque NO ha estado en contacto con el virus. Falso significa que es erróneo y que, en verdad, debería ser POSITIVO. Esa persona creerá que NO ha sido infectada “*ya que NO tiene Ac*”, es decir, cree que NO está inmunizada (casilla c).

Consecuencia: (a) la persona estará en un error por creer que NO tiene Ac, y (b) pueden haber contagiado a sus contactos próximos y éstos a su vez a otras personas.

En MI OPINION, sí se deben determinar los ANTICUERPOS a toda la población, SIEMPRE que los resultados de cada persona, a nivel individual, sean informados por un médico competente, que dispone de información clínica de cada sujeto. Cuando menos, esta información permitiría conocer la situación de muchas personas, y que ahora desconocemos. Creo firmemente que en este escenario, es mejor SABER que NO SABER. (Giordano G, Blanchini F, Bruno R, et al. Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nat Med. 2020 Apr 22. pii: 10.1038/s41591-020-0883-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32322102>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>. Authors demonstrate that restrictive social-distancing measures will need to **be combined with widespread testing** and contact tracing to end the ongoing pandemic.)

Dos fuentes adicionales para una mayor información:

- Lo que aporta una semana (<https://m.youtube.com/watch?v=HgIfusTARPg>)
- Jefe de Microbiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

(https://www.diariocordoba.com/noticias/cordobalocal/liuis-martinez-para-adecuado-manejo-infeccion-es-fundamental-hacer-test-masivos_1367107.html)