Los test de anticuerpos de la COVID-19

David Crowe
David.Crowe@theinfectiousmyth.com
Versión 4
11 de Mayo de 2020

En el inicio de la pandemia del COVID-19[1] declarada por la OMS y percibida por tanta gente como real, el criterio para saber si una persona estaba infectada era someterla a una prueba de detección de ARN (material genético, supuestamente del virus) denominada PCR (más exactamente RT-PCR). Asumiendo que la PCR es un método fiable para detectar la infección, y dejando de lado los reparos sobre la existencia del virus y la incógnita de la tasa de falsos positivos, ahora es importante saber cuántos infectados asintomáticos hay en el total de la población y cuántos de ellos son inmunes, pues esto podría reducir drásticamente la tasa de mortalidad. Disponer de esta información requiere hacer estudios serológicos basados en los test de anticuerpos.

Resumen

Un resultado positivo en la PCR indica que la persona tiene ARN del COVID-19. A pesar de las numerosas deficiencias de este tipo de test, y a sabiendas que produce falsos positivos, un resultado positivo se interpreta como que la persona está infectada y puede infectar a los demás. A diferencia de esto, en los test de anticuerpos que se utilizan ahora, un resultado positivo se interpreta como que la persona ha estado infectada y ha generado anticuerpos contra el virus. Si además se ha recuperado de los síntomas, se entiende que es inmune.

Los anticuerpos son la reacción del sistema inmunitario de nuestro organismo a las proteínas virales, también denominadas antígenos. Los test de anticuerpos contienen antígenos y una sustancia química que permite medir la intensidad de la reacción utilizando un tipo de luz. Idealmente, los antígenos deberían provenir del virus, pero como el COVID-19 nunca se ha purificado, deben crearse artificialmente a partir de proteínas basadas en trozos del supuesto genoma de ARN de 30,000 bases del virus.

Los principales tipos de anticuerpos que se buscan son los IgM y los IgG. Se supone que los IgM son unos anticuerpos genéricos para combatir todo tipo de infecciones, que surgen aproximadamente una semana después de la infección. Los IgG, por el contrario, son unos anticuerpos más específicos que el cuerpo tarda más en producir. Teóricamente, tras la resolución de la infección, los anticuerpos IgM desaparecen poco a poco, mientras que los anticuerpos IgG permanecen, proporcionando inmunidad permanente.

---

1 El nombre correcto del virus es SARS-CoV-2 pero prácticamente nadie utiliza este término. Los medios de comunicación emplean cada vez más la expresión COVID-19 para referirse tanto al virus como a la enfermedad (N. del T.).

Desafortunadamente, esta imagen idealizada del comportamiento de los anticuerpos no está respaldada por la evidencia, ya sea porque ésta no existe o porque es insuficiente o porque contradice directamente el modelo.

Teóricamente es imposible que una persona dé positivo al test de anticuerpos antes de que se haya infectado. Sin embargo, una cantidad significativa de muestras de sangre antiguas (del 2019 o anteriores) han dado positivo a este test. Según un estudio holandés, casi el 14% de la sangre almacenada de donaciones antiguas dio positivo. Por otra parte, en los estudios de validación de los test de los laboratorios Cellex y Chembio, el 4,4% y el 3,6% de las muestras antiguas también dieron positivo.

El modelo de respuesta de los anticuerpos empleado tiene como punto de partida la fecha de infección, pero esta fecha es un dato que nunca se conoce con certeza. Incluso aunque se sepa con seguridad que alguien estuvo en contacto con una persona positiva al ARN del COVID-19 en una fecha determinada, no se puede garantizar que esa fuera la fecha de infección pues, supuestamente, antes del confinamiento, las personas podían infectarse jugando en el parque, comiendo en un restaurante, caminando por la calle, asistiendo a un concierto o participando en cualquier otra actividad ahora prohibida. En los estudios de seroprevalencia que se han realizado, la gran mayoría de las personas que dan positivo a los anticuerpos no sabían que estaban infectadas y no pueden precisar la fecha en que se produjo la infección. Esto significa que no se puede determinar con precisión ni el período de incubación del virus, ni tampoco el intervalo de días después de la infección en que comienzan a desarrollarse los anticuerpos IgM e IgG. En consecuencia podemos afirmar que, con los datos disponibles en la actualidad, no es posible establecer un modelo de anticuerpos que sea preciso (pese al gran número de gráficos sugestivos que representan el modelo teórico).

Los modelos simplificados que ilustran la evolución de los anticuerpos muestran que su cantidad (título) aumenta suavemente a partir de diferentes momentos y que los IgM, después de alcanzar su punto máximo, disminuyen hasta desaparecer. Sin embargo, muchos estudios han obtenido resultados negativos en los test de anticuerpos durante todo el período sintomático. Un estudio realizado por el Centro Wadsworth de Nueva York encontró que, entre los 11 y los 15 días después del inicio de los síntomas, el 40% de las muestras daban negativo y que entre los 16 y los 20 días, el porcentaje era aún mayor. Esto indica que los anticuerpos pueden aparecer y desaparecer al azar, y que no tienen porqué comportarse de una manera suave y predecible.

El modelo predice que los anticuerpos IgM desaparecen al cabo de unos días, pero no hay estudios de seroprevalencia, ni investigaciones, ni documentaciones de test que lo confirmen. Tal vez porque no desaparecen o tal vez porque lo hacen después de 30 días, que es el máximo período de tiempo examinado. Esto puede no ser excesivamente importante en la práctica, pero es una indicación más de que los llamativos modelos que se muestran en forma de gráficos son simplistas, cuando no completamente erróneos.

Otro problema de los test de anticuerpos es que un número significativo de personas que han dado positivo, habían dado negativo al ARN del COVID-19 (aunque algunas tenían síntomas "similares a los de la COVID") y no había evidencia de que hubieran estado infectadas. En un estudio chino, la tasa de positivos a anticuerpos en personas que presumiblemente nunca estuvieron infectadas es del 25%.

Como en la mayoría de los test de enfermedades infecciosas, el resultado de los test de anticuerpos contra el COVID-19 suele presentarse como "positivo" o "negativo". Pero, en realidad, el resultado está determinado por la intensidad de un cambio de color en el kit de prueba y depende de si este valor es superior o inferior a un número arbitrario. Sin darse cuenta, un fabricante de test puso en entredicho la fiabilidad de este procedimiento. Demostró que la dilución continua de las muestras al 50% no da como resultado la reducción a la mitad del cambio de color en cada paso. En algunos casos, menos material produce cambios de color significativamente más intensos.

Los investigadores han intentado conectar el título de anticuerpos (en realidad, esto es la intensidad del cambio de color) con la gravedad de los síntomas, pero dos equipos chinos que lo estudiaron admiten en sus artículos que no había diferencia en la cantidad de anticuerpos entre las personas con síntomas leves y graves, ni entre aquellas con o sin afecciones previas, ni tampoco en aquellas con distinta duración de los síntomas. Un informe del Panel Asesor Científico Nacional del COVID del Reino Unido concluye: "No hemos encontrado evidencia de que la gravedad del SARS-CoV-2, ni la necesidad de ingreso hospitalario, ni la edad del paciente estén asociadas con los títulos de IgG o IgM [densidad óptica] en modelos multivariables" [34] .

A modo de control, los laboratorios farmacéuticos prueban los test en muestras de sangre de personas con otras afecciones médicas. Al realizar estas pruebas, varios laboratorios obtuvieron resultados positivos del test de anticuerpos en muestras de personas que se sabía que no tenían COVID-19 sino afecciones relacionadas con otros virus, bacterias y micoplasmas, o enfermedades autoinmunes. Si bien es cierto que tanto el número de muestras como la cantidad de afecciones que se examinaron no eran grandes, el porcentaje de resultados positivos fue significativo. Esto es una indicación clara de que los anticuerpos no son específicos. Entre otros ejemplos, dieron positivo el 10% de las muestras de hepatitis B, el 33% de virus sincitial respiratorio, el 10% de auto-anticuerpos y el 17% de estreptococos.

Dean Beeler ha recopilado información de una gran cantidad de estudios de seroprevalencia de anticuerpos contra el COVID-19 en diferentes zonas. Los datos muestran que el porcentaje de población con anticuerpos varía mucho en las diferentes zonas de los estudios, desde menos del 1% en muchos casos, al 32% en una zona pobre de Boston. Esto suele interpretarse como una indicación del grado de expansión del virus en la población. Uno de los problemas de la mayoría de estos estudios es que la muestra estadística se elige de forma no aleatoria y no representa a la población general. Los individuos que conforman la muestra pueden ser familias, voluntarios, estudiantes y personal de institutos de educación secundaria,

personal sanitario, donantes de sangre, personas que van a hacerse un análisis de sangre a un laboratorio, etc., es decir grupos no representativos.

Pero un problema mucho mayor es que los resultados son imposibles de validar. Por ejemplo, cuando se dice que el 1,5% de los voluntarios de Santa Clara dieron positivo a los anticuerpos, se asume que es verdad. Ahora bien, esta "verdad" implica que todas estas personas pasaron a ser positivas al ARN en algún momento del pasado reciente. Pero no hay absolutamente ninguna evidencia de esto. La "verdad" presupone también que, antes de ser positivas al ARN, todas estas personas eran negativas a los anticuerpos del COVID-19. Y tampoco hay ninguna evidencia de esto.

Se asume que el 98,5% de personas que dieron negativo a los anticuerpos nunca antes habían sido positivas al ARN. Pero no hay absolutamente ninguna evidencia. Se supone también que el 98,5% no tenía los anticuerpos antes. Y tampoco hay ninguna evidencia.

Yo podría afirmar que el porcentaje real de positivos en Santa Clara fue del 98,5% y no del 1,5%, y nadie podría decir que la evidencia que respalda los resultados de los test de anticuerpos es mayor que la que respalda mi afirmación.

Estos estudios suelen preguntar si las personas que dan positivo a los anticuerpos han tenido síntomas "similares a los de la COVID" en las últimas semanas o meses (y la mayoría dice que no). Pero estos síntomas (fiebre, tos, pérdida del olfato o del gusto, fatiga) son tan genéricos que no evidencian que las personas que afirman haberlos tenido fueran positivas al ARN del COVID-19.

Una posible solución para eliminar estos problemas sería hacer un estudio de series temporales con un gran número de personas que fueran negativas tanto al ARN como a los anticuerpos (no infectadas y nunca antes infectadas). Cada pocos días, estas personas darían una gota de sangre y una muestra nasal en hisopo. Con el tiempo, algunas pasarían a ser positivas al ARN y, a partir de ese momento, podrían examinarse con mayor frecuencia para determinar el patrón exacto de desarrollo de los anticuerpos, hasta la desaparición de los anticuerpos IgM. Este experimento llevaría mucho tiempo, sería intrusivo, ineficiente (ya que la mayoría de las personas nunca se infectarían) y costoso. Pero teniendo en cuenta las grandes sumas de dinero gastadas en la investigación y el tratamiento de la COVID-19, las gigantescas pérdidas derivadas de la contracción de la economía y la afirmación de nuestros políticos de que se dejan guiar por la ciencia (y no por el líder de los lemmings), seguramente valdría la pena.

Los test de anticuerpos, además de ser defectuosos, podrían ser utilizados de manera altamente destructiva. Si el número de personas positivas a los anticuerpos está por debajo del nivel de "inmunidad colectiva" (más o menos el 90%), este dato podría utilizarse como excusa para promover la vacunación o incluso hacerla obligatoria. También se podría decidir poner en cuarentena indefinidamente a las personas que dan negativo al test, argumentando que corren el riesgo de infectarse y convertirse en transmisoras del virus. Por último, los resultados de test negativos también podrían usarse para separar familias, aduciendo que, por seguridad, los

niños deben residir temporalmente en hogares de acogida porque sus padres corren el riesgo de contraer la infección en cualquier momento.

Hemos visto como estos test defectuosos se han utilizado para poner en cuarentena indefinidamente a muchos ciudadanos chinos. Ahora cabe preguntarse: ¿Tenemos más derechos civiles en el Reino Unido? ¿Y en los Estados Unidos? ¿Y en Canadá? ¿Y en los demás países modernos, supuestamente democráticos?

Lo que estamos viviendo no es nada nuevo. Cada vez que vuelvo a ver el documental "Cadena perpetua" de la BBC (2008), no consigo contener las lágrimas. Los sucesos tienen lugar en el Asilo Mental de Long Grove (condado de Surrey, Reino Unido) que se inauguró en 1907 y se clausuró en 1992. En este período, cerca de 50 mujeres fueron encerradas en sus dependencias por ser consideradas portadoras de fiebre tifoidea. Cuando ingresaron estaban mentalmente sanas pero la mayoría enloquecieron por el aislamiento individual que se les impuso, por el temor que les infundían las enfermeras que usaban EPI o por las humillaciones a las que se vieron sometidas. Los inodoros que utilizaban, por ejemplo, descargaban agua hirviendo, recordándoles cálidamente que incluso su excremento era un peligro para el mundo. En la década de 1950 se acabaron los ingresos pero las prisioneras continuaron allí. En 1992, cuando el asilo se cerró definitivamente, las tres últimas supervivientes fueron catalogadas de locas y reubicadas en otras instituciones. Su vida había sido destruida por el pánico a la infección. A pesar de esto, el Departamento de Salud del Reino Unido dijo a la BBC que nunca había habido ninguna política de encarcelamiento de personas consideradas portadoras de una enfermedad infecciosa [32].

Este documento está basado en un análisis de toda la documentación de test de anticuerpos remitida por los diferentes laboratorios farmacéuticos a la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA) y una serie de estudios de seroprevalencia realizados en grupos de personas de todo el mundo.

Un poco de información previa

El COVID-19 es supuestamente un virus de ARN. Si así fuera, el ARN estaría presente en el cuerpo de las personas desde el momento de la infección. La RT-PCR es un test ultrasensible (capaz de detectar de manera fiable una cantidad tan pequeña de ARN como cinco moléculas de una muestra, y posiblemente desencadenar la reacción con solo una), por lo tanto, debería dar positivo inmediatamente después de que el ARN se encuentre en el cuerpo. [2]

Los anticuerpos IgM, según se cree, son una especie de luchadores genéricos que el cuerpo produce contra todo tipo de infección. Aparecen poco después de que se origine la infección viral. Una persona que acaba de infectarse no tiene anticuerpos

---

2 Solo dan positivo determinadas muestras (por ejemplo, las de la nariz y las de lavado broncoalveolar, pero no las de la garganta, ni tampoco las de las heces). Esto hace pensar que, a diferencia de los virus transmitidos por la sangre, el COVID-19 solo coloniza una pequeña parte del tracto respiratorio. Se cree que las muestras de profundidad de la nariz (nasofaríngeas) son las más fiables para la detección precoz [27].

IgM de inmediato, pero sí al cabo de pocos días. Estos anticuerpos permanecen en el cuerpo hasta un cierto tiempo después de la resolución de la infección y luego desaparecen.

A diferencia de los anteriores, se supone que los anticuerpos IgG son combatientes específicos, es decir que el cuerpo los crea para defenderse de un invasor en particular, por ejemplo el COVID-19. Algunos científicos creen que los anticuerpos IgG aparecen más tarde que los IgM y otros opinan que no, pero todos coinciden en que persisten mucho después de que se resuelva la infección, posiblemente durante toda la vida.

Anticuerpos y antígenos

Se cree que el sistema inmunitario genera los anticuerpos como respuesta a la presencia en el cuerpo de proteínas ajenas al organismo. Estas proteínas reciben el nombre de antígenos. En el caso del COVID-19, un antígeno sería una proteína que probablemente se encuentre en la capa externa del virus (porque es poco probable que las proteínas internas estimulen una reacción inmune). Cuando un anticuerpo se une a un antígeno, es una señal para que el cuerpo destruya el objeto extraño, por ejemplo una partícula de virus.

Los test de anticuerpos contienen uno o más de estos antígenos. Están unidos a químicos que producen un cambio de color o una fluorescencia cuando un anticuerpo se une a ellos. El resultado del test de anticuerpos se interpreta según la intensidad del cambio de color o de la fluorescencia. Esto permite que la lectura de los resultados de los test sea más fácil de automatizar.

La reacción antígeno-anticuerpo es continua, no binaria. Es decir, no es naturalmente "negativa" o "positiva". Por eso, los fabricantes recomiendan una determinada intensidad del cambio de color o de la fluorescencia que sirve como línea de división entre el resultado "negativo" (anticuerpos no presentes) y el "positivo" (anticuerpos presentes). Algunos fabricantes definen también una zona intermedia entre negativo y positivo, y las muestras cuyo resultado cae en esta zona deben volver a analizarse. Este segundo test puede hacerse de inmediato o en el futuro, dependiendo de si se cree que los niveles de anticuerpos ya tienen un nivel claramente detectable o es mejor esperar a que este nivel aumente.

Dado que los antígenos son proteínas víricas, idealmente deberían obtenerse a partir de una purificación del virus. Pero esto no es posible porque el virus COVID-19 nunca se ha purificado.

Al no haber purificado el virus, los cultivos celulares para la replicación de los virus contendrían los tradicionales materiales impuros (por ejemplo, del hisopo nasal) y se purificarían y utilizarían como antígenos proteínas cuyo origen no sería exclusivamente viral.

Pero en los test modernos, la mayoría de las proteínas antigénicas son "recombinantes", esto es, producidas artificialmente a partir del supuesto genoma de ARN de 30,000 bases del virus.

Fuentes de los datos

Este artículo está basado en la revisión de todos los test de anticuerpos aprobados por la Autorización de Uso de Emergencia de la FDA [33], una lista de estudios creada por una persona independiente [23] y varios artículos médicos.

Aprobación de los test de anticuerpos

La única jurisdicción con una estructura formal para realizar la aprobación de los test de anticuerpos es Estados Unidos. Hasta hace muy poco, el procedimiento era solo una farsa, ya que los fabricantes no estaban obligados a presentar datos de las pruebas de validación de sus test. Ahora sí deben hacerlo, pero la FDA solo hace una verificación sobre el papel [3].

Es como si los fabricantes de automóviles, que tienen que seguir ciertos estándares de rendimiento del combustible de la Agencia de Protección Ambiental de EUA en la fabricación de sus coches, en lugar de enviar un automóvil a la EPA para hacer la verificación, pudieran realizar la prueba en sus instalaciones y solo tuvieran que enviar los resultados. En ese caso, no hubiera sido necesario desarrollar un software para falsificar la emisión de contaminantes (como hizo Volkswagen) y hubiera bastado con hacer funcionar el motor en condiciones inferiores a las exigidas por la prueba.

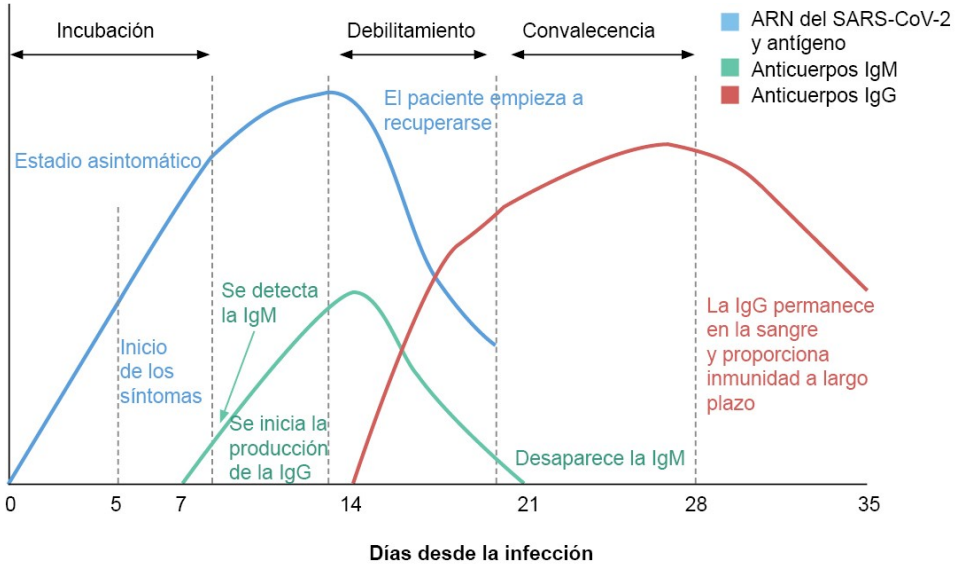
Línea de tiempo teórica

La línea de tiempo teórica de una enfermedad causada por un virus de ARN es como sigue:

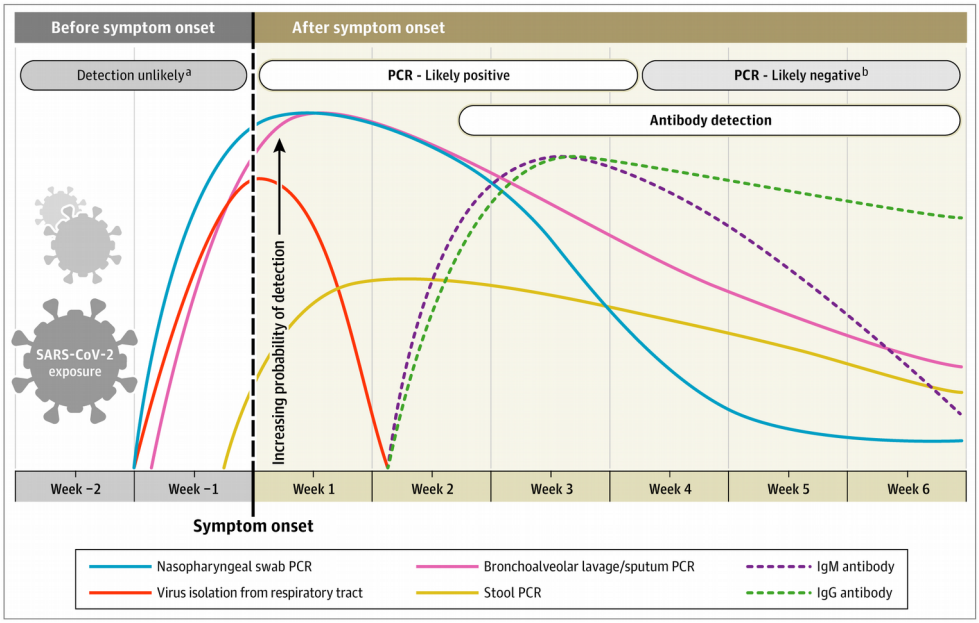
Fase	Descripción	Excepción
Pre-infección	Ausencia de ARN, IgM e IgG.	Puede haber anticuerpos de infecciones previas que produzcan reacciones cruzadas con los anticuerpos contra el COVID-19.
Infección	El ARN debe ser detectable con la RT-PCR casi inmediatamente.	
Incubación	Durante este corto período de días, los anticuerpos IgM deberían ser detectables [1][2]. Los IgG pueden detectarse o no. Se cree que los anticuerpos IgG aparecen al mismo tiempo o después que los IgM, pero no antes.	

Resolución sintomática	Si una persona tiene síntomas, en esta fase debería detectarse la presencia de ARN, IgM e IgG.	
Resolución asintomática	A pesar de la ausencia de síntomas en la mayoría de personas positivas al ARN del COVID-19, en esta fase también deberían dar positivo a los anticuerpos IgM e IgG.	
Curación	No quedan virus funcionales en el cuerpo por lo que la persona debe dar negativo al ARN. Pero debe dar positivo a los anticuerpos IgM e IgG.	La RT-PCR puede dar falsos positivos debido a la existencia de ARN no infeccioso remanente de la infección o por otras causas.
Post-infección	En cierto momento los anticuerpos IgM desaparecen y solo quedan los anticuerpos IgG, que confieren inmunidad a largo plazo.	

El siguiente gráfico del fabricante de test Diazyme ilustra esta teoría y curiosamente pone de manifiesto que el sistema inmunitario es consciente del concepto de "semana de 7 días" (otros gráficos similares muestran que, en otros virus, los anticuerpos siguen un patrón de múltiplos de 10 días) [26].



Un artículo del JAMA (Journal of the American Medical Association) difiere y muestra que los anticuerpos IgM e IgG aparecen al mismo tiempo [27]:



En este artículo demostraremos que el test de anticuerpos contra el COVID-19 no es compatible con esta línea de tiempo.

Línea de tiempo en la práctica

Pre-infección: ausencia de resultados positivos

Teóricamente, antes de estar infectadas por el COVID-19, todas las personas deberían ser negativas tanto al ARN como a los anticuerpos.

Al analizar la siguiente tabla, tenga en cuenta que los test que detectan un solo tipo de anticuerpo funcionan mejor, ya que solo tienen una posibilidad de dar falso positivo. En cambio, los que detectan varios anticuerpos tienen más posibilidades ya que pueden dar falso positivo por cualquiera de ellos. En las tablas siguientes, el valor más bajo está sombreado en azul y el más alto en rojo.

Test o estudio	**Anticuerpos**	**Muestras positivas antes del brote[3] (%)**
Test de Abbott [6]	IgG	4/997 (0,4%)
Test de Cellex [4]	IgG o IgM	11/250 (4,4%)
Test de Chembio [5]	IgG o IgM	5/125 (3,6%)
Test de DiaSorin [9]	IgG	8/1090 (0,7%)
Test de EuroImmun [10]	IgG	30/1415 (2,1%)
Estudio de Idaho [21]	IgG	1/1020 (0,1%)
Estudio de Países Bajos [24]	IgA, IgG, IgM	30/218 (13,8%)
Estudio de Países Bajos [24]	IgM	3/28 (10,7%)
Suero Platelia [8]	Combinado	3/687 (0,4%)
Test de Roche [13]	Gen N	10/5272 (0,2%)
Test de Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	1/256 (0,4%)

Infección: solo positivo al ARN

En teoría, cuando una persona se infecta con el COVID-19, rápidamente da positivo al test de ARN (debido a la sensibilidad de la prueba), sin embargo, los anticuerpos tardan unos días en aparecer. Pero, en realidad, no disponemos de datos fiables que lo corroboren. Para tener la seguridad de que esto es así, debería hacerse un estudio con un gran número de personas que inicialmente dieran negativo a todos los test, en el que se tomaran muestras diarias, de modo que pudieran analizarse series temporales para ver la evolución de los anticuerpos. Un estudio así podría validar

3 El resultado de algunos test estaba en la categoría de 'indeterminado' pero se han contabilizado como positivos.

todos los aspectos de la línea de tiempo teórica pero sería muy costoso e intrusivo (hisopos nasales y análisis de sangre diarios). Además, se necesitaría una gran cantidad de personas porque la mayoría nunca darían positivo a los test y sería imposible saber con antelación quién podría pasar a ser positivo al ARN.

Lo mejor que se puede hacer es estimar la fecha de la infección basándose en el momento en que se tuvo contacto con alguien que posteriormente dio positivo al ARN. Pero es imposible tener la seguridad absoluta de que esa sea realmente la fecha de la infección. No deja de ser una suposición.

El momento de inicio de los síntomas o el momento en que la persona se entera de que es positiva al ARN no son muy útiles porque ambas circunstancias pueden producirse un número variable de días después de haberse infectado.

Incubación: empiezan a generarse anticuerpos

Esta parte de la línea de tiempo teórica tiene el mismo problema que la fase infección y también requeriría hacer series de tiempo con test diarios realizados a un gran número de personas.

Pero quizás a veces podamos tener suerte y alguien se haga el test lo suficientemente pronto como para que sea positivo al ARN y se detecte el desarrollo primero de anticuerpos IgM y luego de IgG.

En las pruebas de validación de los test de Chembio se encontraron anticuerpos IgG en las cuatro muestras positivas al ARN recolectadas dentro de los 6 días posteriores a la aparición de los síntomas. Pero solo se encontraron anticuerpos IgM en uno de cada cuatro casos [5]. Según la línea de tiempo teórica debería haber sido al revés, puesto que los anticuerpos IgM aparecen antes que los IgG.

Un estudio con 30 pacientes enfermos de COVID-19 de diferente gravedad encontró que "en una mayor proporción de pacientes... se producía seroconversión [primera detección de anticuerpos] de IgG antes que de IgM" [28].

En algunas pruebas y estudios es imposible validar esta teoría porque registraron el número total de anticuerpos, es decir, sin distinguir entre IgM e IgG (Platelia [8]). Muchas otras pruebas solo detectaban los anticuerpos IgG, por lo que no fue posible la comparación con los IgM.

La información que tenemos a disposición es limitada, pero no respalda la idea de que los anticuerpos IgM se desarrollan antes que los IgG, como algunos sostienen.

Esto es consistente con lo que sucedió en el caso del SARS, el primer coronavirus. En aquel brote, los anticuerpos IgG se detectaban antes que los IgM, lo que pone en duda la utilidad de los anticuerpos IgM como sistema de alerta temprana [25]. Y, como que los anticuerpos IgM desaparecen con el tiempo, tampoco son útiles para determinar la inmunidad posterior.

Resolución sintomática: positivo al ARN y a los anticuerpos

Tras el inicio de los síntomas debe pasar un cierto tiempo antes de que aparezcan los anticuerpos IgM. Por este motivo, durante los días o semanas de resolución

sintomática, todos los pacientes deben ser positivos al ARN y a los anticuerpos IgM e IgG.

Durante el SARS, también atribuido a un coronavirus, un pequeño grupo de pacientes aislados desarrolló sobre todo anticuerpos IgG 14 días después de la aparición de los síntomas, y ambos anticuerpos 30 días después [25].

En la prueba de validación de Chembio se encontraron anticuerpos IgG en el 100% de las muestras positivas al ARN entre los 0 y los 21 días después de los primeros síntomas, con excepción de 4/10 muestras (un 40%) recolectadas entre los días 7 y 10. En la prueba de EuroImmun se obtuvieron resultados positivos de IgG esporádicamente desde el primer día de aparición de los síntomas hasta el día 15, y luego consistentemente hasta el día 36, el último día en que se realizaron pruebas. Por otra parte se encontraron resultados negativos desde el día de inicio de los síntomas hasta el día 18. Se realizaron pocos test cada día (entre 1 y 6) con un promedio de menos de dos test por paciente [10].

La prueba de validación de Abbott con sus test de IgG obtuvo 0 resultados positivos en los 3 días posteriores a la aparición de los síntomas, un 25% de positivos entre los días 3 y 7, un 86% entre los días 8 y 13, y un 100% después de 14 días [6]. Del mismo modo, Diasorin encontró 11/44 positivos a los anticuerpos IgG (un 25%) en los 5 días a partir de los primeros síntomas, 44/49 (un 90%) entre los días 6 y 14, y 40/41 (un 98%) después de 15 días [9].

Ortho Vitrios encontró un 8% de negativos a IgG para el gen 'N' durante los 5 días después de que la persona diera positivo al ARN, pero el porcentaje aumentó a un 11% entre los días 6 y 15, y a un 25% entre los días 16 y 22 [12]. También hicieron test a los participantes un número conocido de días después de los síntomas y, de nuevo, un porcentaje significativo fue negativo: el 8% entre los 12 y los 17 días después de los síntomas, y el 17% entre los días 18 y 32.

El test de Wadsworth [11] detecta simultáneamente los anticuerpos IgA, IgG e IgM, por lo que no puede usarse para distinguir el patrón temporal de comportamiento de los diferentes anticuerpos. Sin embargo, sorprendentemente, en las pruebas se obtuvieron resultados negativos en el 40% de las muestras de personas que se sabía que eran positivas al ARN entre los 11 y los 15 días después de positivizar, el 43% de positivos entre los 16 y los 20 días, y el 12% de positivos después de los 20 días. Si los resultados indeterminados se computan como negativos (ya que no son claramente positivos), los porcentajes de positivos pasan a ser el 69% (11-15 días), el 51% (16-20 días) y el 21% (más de 20 días). Dos estudios adicionales con el test de Wadsworth mostraron que, al menos 25 días después de la desaparición de los síntomas, el 6% de los casos eran negativos a anticuerpos y el 12% negativos o indeterminados. En otras palabras, se encontraron resultados negativos a anticuerpos IgA, IgG e IgM mucho después de que algunos anticuerpos debieran haber aparecido.

Las diferentes pruebas de validación dan resultados muy diversos. Desde Chembio, que obtiene resultados positivos a los anticuerpos IgG todos los días después de la aparición de los síntomas, hasta Abbott, que solo tiene un 25% de positivos en los 3

días posteriores al inicio de los síntomas. Esto indica que los diferentes test no miden lo mismo o que no tienen el mismo nivel de sensibilidad. Además, el momento relevante como referencia para ver el patrón temporal de desarrollo de los anticuerpos no es el momento de aparición de los síntoma sino la fecha de la infección, y esta fecha es desconocida en casi todos los casos.

Un estudio con 85 pacientes enfermos de COVID-19 en Wuhan, China, encontró que la mayoría de las muestras tenían anticuerpos IgM detectables desde el día en que se iniciaron los test hasta más de 30 días después, pero no hubo tiempo de que todos los test dieran positivo (el máximo fue el 94% en el día 19 después del inicio de los síntomas). Las muestras de IgG tomadas el día 30 o después fueron 100% positivas, pero solo 14 de los 85 pacientes fueron analizados durante este período. Antes de 30 días, todos los grupos de muestras tenían al menos un 9% de resultados negativos, y algunos hasta un 60%.

Un gran problema común a todas las pruebas de validación es que las personas muestreadas en diferentes momentos no son las mismas. Y esto impide que se puedan ver anomalías individuales (como la desaparición de anticuerpos IgG y su posterior reaparición). Una vez más, una serie temporal podría aportar información que constatara que el desarrollo de anticuerpos sigue un patrón predecible en los individuos.

Lo único que recuerda ligeramente a una línea de tiempo se encuentra en la documentación de las pruebas de Abbott. En ella aparecen dos personas que tuvieron dos resultados negativos a anticuerpos IgG, seguidos de varios resultados positivos. Las dos personas, sin embargo, seroconvirtieron en momentos bastante diferentes. Una entre 6 y 7 días después del inicio de los síntomas y la otra entre 10 y 11 días después [6]. Como de costumbre, se desconoce el número de días transcurridos desde la infección hasta el desarrollo de anticuerpos. Como el test de Abbott es solo de anticuerpos IgG, no hay información sobre los IgM.

En resumen, una buena parte de la documentación de las pruebas de validación indica que hay una mezcla de resultados positivos y negativos a los anticuerpos IgG e IgM durante la mayor parte del tiempo de duración de las pruebas. En algunos casos, esta mezcla se produce también hasta el final del período de la prueba. Esto puede ser debido a las grandes diferencias existentes en el desarrollo de anticuerpos en cada persona, a resultados falsos de ciertos test, o a ambas causas.

Resolución asintomática: positivo al ARN y a los anticuerpos

Desde el punto de vista de la prueba, la resolución asintomática de la infección es un período en el que las personas deberían dar positivo tanto al ARN como a los anticuerpos IgM e IgG. El problema es que, como las personas afectadas no están enfermas, es mucho menos probable que se hagan un test. Una vez más, una serie temporal con un gran número de personas podría identificar infecciones asintomáticas y probar la hipótesis de que estas personas primero pasan a ser positivas al ARN, después positivas al anticuerpo IgM y por último positivas al IgG, antes de que se produzca la resolución de la infección.

La información disponible sobre la aparición de anticuerpos en personas asintomáticas positivas al ARN no contiene el dato de la fecha de infección, que es la única fecha que importa. Por lo tanto, no hay información útil sobre esta fase teórica.

Post-infección: desaparición de los anticuerpos IgM

Los anticuerpos IgM deberían desaparecer después de que la persona haya eliminado el virus (pasando a ser negativa al ARN).

La prueba de validación de Chembio obtuvo muestras de 2 personas a los 21 días después de los síntomas y ambas fueron positivas a los IgM [5]. Del mismo modo, un estudio con 85 casos en Wuhan, China, hizo un seguimiento de los pacientes durante más de 30 días y no documentó la desaparición de los anticuerpos IgM [29].

La desaparición de los anticuerpos IgM implica que previamente aparecieron, pero a veces hay resultados negativos a los IgM incluso en personas positivas al ARN con síntomas. Esto a menudo se enmascara diciendo que alguien que ha dado positivo solo a uno de los dos anticuerpos, IgM o IgG, es positivo a anticuerpos. La documentación disponible no excluye la posibilidad de que algunas personas nunca hayan generado anticuerpos IgM.

Los datos proporcionados en este artículo no corroboran la idea de que los anticuerpos IgM finalmente desaparezcan, pero puede ser debido a que el seguimiento que se hizo de los pacientes no fue lo suficientemente extenso en el tiempo.

Problemas detectados

Resultados positivos en personas negativas al coronavirus

Salvo en raras excepciones, los test de anticuerpos contra el COVID-19 no deberían dar positivo en personas negativas al ARN (que, probablemente, fueron sometidas a varios test, utilizando muestras de diferentes áreas del cuerpo). Incluso aunque hayan sido hospitalizadas por tener síntomas similares a los de la COVID. Evidentemente existe la posibilidad de que algunas de estas personas hubieran tenido antes una infección por COVID-19, probablemente asintomática (de lo contrario, lo más probable es que no las hubieran sometido al test), pero en ninguno de estos casos se encontró evidencia que lo corroborara.

Test o Estudio	Anticuerpos	Negativo al ARN, positivo a los anticuerpos (%)
Test de Autobio [7]	IgG o IgM	3/312 (1,0%)
Test de Chembio [5]	IgG o IgM	4/41 (10,3%)
Test de Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	1/30 (3,0%)

Wu [22]. Pacientes de hospital	IgG	39/380 (10,3%)
Wu [22]. Trabajadores de regreso al trabajo	IgG	98/1021 (9,6%)
Xiang et al [29]	IgG	20/84 (24,0%)
Xiang et al [29]	IgM	21/84 (25,0%)

Eficiencia de la medición de los anticuerpos

La presencia de anticuerpos se suele medir mediante un cambio de color que se controla mediante reflectividad, fluorescencia o densidad óptica. El cambio de color debe intensificarse o la fluorescencia debe aumentar de una manera predecible (preferentemente lineal) con la cantidad de virus. En otras palabras, si la sangre se diluye al 50%, la reflectividad, la fluorescencia o la densidad óptica deberían disminuir a la mitad.

En la prueba de validación de Chembio, cuando las muestras de sangre se diluyeron continuamente a la mitad, el patrón de reflectividad óptica obtenido no se relacionó con el grado de dilución. En la primera muestra, la reflectividad bajó de 36 a 16 en la primera dilución (cerca de la mitad, como se esperaba) y después permaneció entre 11 y 16 hasta la quinta dilución, en la que aumentó a 24, valor que roza el resultado positivo (el umbral estaba en 25). En la segunda muestra, la reflectancia de IgM casi se duplicó en la primera dilución (en lugar de disminuir). Esta es la única prueba de validación que incluyó un experimento de este tipo. Esto permite concluir que no hay evidencia de que los resultados de los test de anticuerpos puedan usarse para estimar la cantidad de virus. También pone en tela de juicio la validez de la utilización de un umbral de corte numérico para diferenciar los resultados positivos de los negativos (o, en algunos casos, de los indeterminados).

Valor predictivo de la gravedad de la enfermedad

La medición de la cantidad de anticuerpos, calculada de manera indirecta con la reflectividad o la densidad óptica, se suele realizar asumiendo que el nivel de anticuerpos refleja la gravedad de la enfermedad. Un estudio de pacientes con COVID-19 examinó dos tipos de niveles de IgM e IgG (anti-NP [nucleoproteína interna] y anti-RBD [dominio de unión al receptor de la proteína de pico de la superficie]) para un grupo de 7 pacientes gravemente enfermos y un grupo de casos leves. El estudio concluye que "los niveles de anticuerpos en suero no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad" [28]. En el mismo estudio tampoco se encontró ningún patrón claro en pacientes con o sin comorbilidades.

Un artículo de un grupo de Shanghai que analizó los títulos (niveles) de anticuerpos en 175 pacientes con COVID-19 en recuperación, constata que se encontró una correlación débil con la edad, pero ninguna correlación con personas que nunca desarrollaron altos niveles de anticuerpos ni con la duración de la enfermedad [31].

Reacciones cruzadas

Los test de anticuerpos suelen presentar reacciones cruzadas con otras enfermedades. Esto puede ser debido a que las otras afecciones produzcan anticuerpos similares o a que algo relacionado con esas afecciones reaccione con algún otro componente del test (no los anticuerpos).

Afección	**Test o Estudio**	**Anticuerpos**	**Positivo (%)**
ANA (anticuerpos anti-nucleares)	Euroimmun [10]	IgG	1/29 (3,4%)
Autoanticuerpos	Euroimmun [10]	IgG	1/10 (10%)
Virus Chikunguña	Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	2/5 (40%)
Clamidia	EuroImmun [10]	IgG	1/15 (7%)
Coronavirus 229E	Chembio [5]	IgG	1/1 (100%)
Citomegalovirus (CMV)	Abbott [6]	IgG	1/5 (20%)
Positivo a la hepatitis B	Diasorin [9]	IgG	1/10 (10%)
VIH	Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	1/5 (20%)
Positivo a la Influenza A	Diasorin [9]	IgG	1/10 (10%)
Micoplasma	EuroImmun [10]	IgG	1/15 (7%)
Virus sincitial respiratorio (VSR)	EuroImmun [10]	IgG	1/3 (33%)
Factor reumatoide	Diasorin [9]	IgG	1/10 (10%)
Estreptococos	EuroImmun [10]	IgG	2/12 (17%)
Virus del Nilo Occidental	Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	1/5 (20%)

La elección de las afecciones con las que verificar si se producen reacciones cruzadas está completamente bajo el control de los fabricantes de los test. E incluso Cuando no se encontraron reacciones cruzadas para una enfermedad, dado que el número de muestras analizadas fue tan pequeño, cabe la posibilidad de que exista una tasa bastante alta de reacciones cruzadas falsas positivas. Por ejemplo, una muestra de 10 no puede demostrar ni siquiera que una tasa de falsos positivos del 10% sea poco probable.

Reflexiones críticas sobre de los test

Incluso aunque los datos de las pruebas de validación de los test se ajusten a las expectativas sobre el comportamiento de los anticuerpos, se pueden hacer varias críticas:

- Los laboratorios farmacéuticos tienen la responsabilidad de proporcionar los datos de las pruebas de validación de sus test y saben que no tiene sentido enviar datos que contengan señales de alarma. Esto significa que harán lo posible por ajustar las muestras que emplean y los procedimientos de análisis, para garantizar que el informe presentado pase el examen de verificación y sus test queden en buena posición.
- No se contempla reproducir los datos de validación aportados por los fabricantes de los test.
- No se dispone de un conjunto de pruebas de validación de test estándar que todos los fabricantes deban realizar.
- En ningún caso se proporcionan series temporales desde el momento de la infección hasta, al menos, la desaparición de los anticuerpos IgM.
- Cuando se aporta información a lo largo del tiempo, no es de las mismas personas.
- Los resultados de los test de anticuerpos se presentan partiendo del día de la aparición de los síntomas o del día en que el test de ARN dio positivo, no desde la fecha de infección.
- En muchas pruebas de validación se trabaja con muy pocas muestras. A veces se busca una reacción cruzada probando solo una muestra. Pero, aún con la importancia que tiene tan solo un 1% de reacciones cruzadas, para hacerlo bien se deberían utilizar como mínimo más de 100 muestras.
- Solo se buscan reacciones cruzadas con un número limitado de afecciones.
- Dado que los test fueron validados por los fabricantes en entornos ideales, es previsible que cuando los compradores usen los test en la práctica, la eficacia sea menor.

Estas deficiencias de los test de anticuerpos son muy importantes. En la actualidad, ningún test de anticuerpos está validado adecuadamente y, por lo tanto, no se puede afirmar que sus resultados sean fiables. Y mucho menos si estos resultados se utilizan para introducir cambios radicales en la sociedad, como la vacunación obligatoria o la cuarentena de personas que no tengan los resultados “correctos”.

Estudios de seroprevalencia

Se han realizado varios estudios de seroprevalencia en diferentes zonas geográficas. Estos estudios se basan en la realización de test de anticuerpos y su objetivo principal es estimar la penetración del COVID-19 en la población general, que en su mayoría ha sido asintomática o ha experimentado solo síntomas menores.

Estudios muy diversos

Comparar estos estudios es muy difícil porque las muestras de las poblaciones son completamente diferentes. Algunos son estudios aleatorios que se realizan en hogares, aunque la aleatoriedad puede verse reducida al permitir la participación de varios residentes del hogar. Otros son estudios de donantes de sangre, personas que han donado sangre en laboratorios por razones ajenas a la COVID-19, voluntarios reclutados a partir de anuncios en Facebook o en un centro público donde se realizan test, etc. Ninguno de los estudios puede considerarse representativo de la población general.

Validación del porcentaje de positivos

El resultado principal de un estudio de seroprevalencia es el porcentaje de positivos. En general, este valor es mucho más alto de lo esperado por quienes ponen el foco en la cantidad de casos conocidos y extrapolan dramáticamente la cantidad de casos probables. Estos estudios permiten concluir que la tasa de mortalidad por COVID-19 se ha exagerado mucho (especialmente en dos estudios de California) y que la inmunidad de grupo (o de rebaño) puede producirse de manera natural.

Pero no hay evidencia de que el porcentaje de la población que es positiva a los anticuerpos sea significativo, por varias razones:

- La presencia de anticuerpos se interpreta como una indicación de que, previamente, la persona era positiva al ARN, y asintomática o con síntomas menores. Pero ninguno de los estudios tiene pruebas de que todas las personas, ni siquiera la mayoría, fueran previamente positivas al ARN (y, por lo tanto, estuvieran presuntamente infectadas). Y, obviamente, esta información ya no se puede obtener.
- Se supone que, antes de ser positivas al ARN, las personas eran negativas a anticuerpos. Ninguno de los estudios tiene evidencia de esto.
- La ausencia de anticuerpos se interpreta como una indicación de que la persona nunca fue positiva al ARN del COVID-19. Pero ninguno de los estudios tiene evidencia de esto.
- Se supone que los diferentes test utilizados darían aproximadamente el mismo resultado. Pero, como no ha habido validación cruzada de los test, esta es una suposición infundada.

La purificación del virus no puede usarse para validar los test de anticuerpos cuando se supone que el virus ha sido derrotado y ya no está en el cuerpo. Solo una serie temporal permitiría identificar a las personas que repentinamente pasaran a ser

positivas al ARN para después hacer un seguimiento del desarrollo de sus anticuerpos.

Resumen de la fracción positiva

La tabla adjunta contiene información sobre diversos estudios serológicos recopilados por Dean Bealer [23]. También incluye algunos estudios adicionales, para los que se indica su número de referencia específico. Los datos que se incluyen son el grupo estudiado (cohorte), el tipo de anticuerpos buscados (dato no siempre especificado), el porcentaje de casos que dieron positivo al test de anticuerpos y, en algunos casos, el porcentaje de pacientes asintomáticos en las semanas previas a la realización del test (la segunda cifra es la fracción asintomática o con síntomas menores).

Acrónimos utilizados en la tabla: PS = Personal sanitario; IES = Instituto de educación secundaria; n/e = No especificado; PAI = Prueba de anticuerpos interna.

Región	Cohorte	Anticuerpos	% de positivos	Asintomáticos / +Menor
Boston (Chelsea)	Voluntarios negativos al ARN	n/e	32,0%	50,0%
Chequia	Seleccionada o aleatoria	n/e	0,4%	
Dinamarca	Donantes de sangre 17-69	IgM	0,7%	
Dinamarca	Donantes de sangre 17-69	IgG	0,7%	
Dinamarca	Donantes de sangre 17-69	IgM+IgG	0,4%	
Ginebra	Muestra representativa	IgG	5,5%	
Alemania	405 hogares de una muestra aleatoria de 600	n/e	15,0%	
Helsinki	Donantes de muestra de sangre en lab. Semana 13	Rapid+PAI	0,7%	
Helsinki	Donantes de muestra de sangre en lab. Semana 14	Rapid+PAI	0,0%	
Helsinki	Donantes de muestra de sangre en lab. Semana 15	Rapid+PAI	2,7%	
Idaho	General	IgG	1,8%	
Irán	196 hogares	IgM o IgG	22,2%	55,6%
Kobe (Japón)	Análisis de sangre de pacientes ambulatorios	IgG	3,3%	
Los Ángeles	Muestra representativa	n/e	4,1%	
Madrid	PS	IgA, IgG, IgM	9,3%	
Miami-Dade	Residentes aleatorios del condado	n/e	6,0%	50,0%
Moscú	Primera semana del estudio	n/e	3,0%	
Moscú	Segunda semana del estudio	n/e	9-10%	
Países Bajos	Donantes de plasma sanguíneo negativos al ARN	IgA, IgG, IgM	3,1%	
Nueva York	Reclutados en supermercados y centros comunitarios	n/e	12,3%	

Oise (Francia)	Donantes de sangre	IgG, gen anti-N	25,9%	17,0%/29,3%
Oise (Francia)		IgG, gen anti-N	3,0%	
Santa Clara	Anuncios de Facebook dirigidos al condado de Santa Clara	IgG o IgM	1,5%	
Escocia	Donantes de sangre, 17 de marzo	n/e	0,0%	
Escocia	Donantes de sangre, del 21 al 23 de marzo	n/e	1,2%	
Eslovenia	General	n/e	3,0%	95,1%
España [35]	60,983 españoles seleccio-nados aleatoriamente (62,3% de los invitados)	IgG	5,0%	66%/86%
España [35]	Trabajadores no esenciales (confinados en casa)	IgG	6,3%	
España [35]	Enfermos crónicos	IgG	4,7%	
España [35]	Residentes en ciudades de más de 100.000 habitantes	IgG	6,4%	
Estocolmo	General	n/e	2,3%	
Suecia	PS	n/e	20,0%	
Suiza	Estudio de población representativo, semana 1	IgG	3,2%	
Suiza	Estudio de población representativo, semana 2	IgG	5,3%	
Suiza	Estudio de población representativo, semana 3	IgG	8,7%	
Suiza	Estudio de población representativo, edad 5-19	IgG	6,1%	
Suiza	Estudio de población representativo, edad 20-49	IgG	8,4%	
Suiza	Estudio de población representativo, edad 50+	IgG	4,3%	
Suiza	Estudio de población representativo, mujeres	IgG	3,2%	
Suiza	Estudio de población representativo, hombres	IgG	5,3%	
Wuhan (China)	Trabajadores de regreso al país negativos al ARN	IgG	9,6%	
Wuhan (China)	Trabajadores de regreso al país negativos al ARN	IgM	0,0%	
Wuhan (China)	Pacientes hospitalizados negativos al ARN	IgG	10,3%	

Esta tabla se proporciona simplemente como información adicional. Extraer conclusiones de ella no es fácil. No obstante, lo que sí permite deducir es que, en caso de que se conceda credibilidad a los test de anticuerpos, en ningún área se ha infectado la mayoría de las personas. Por otro lado, es posible que los resultados ni siquiera se acerquen al número de personas que realmente estuvieron infectadas, ya que no hay forma de validar un test de anticuerpos en la población general sin tener registros históricos del estado de 'infección' por el coronavirus (es decir, series

temporales que documenten el resultado positivo al ARN con la RT-PCR y el posterior desarrollo de anticuerpos).

Algunos estudios indican el porcentaje de personas que habían sido asintomáticas en las semanas previas a la realización del test de anticuerpos (no en la misma fecha de test, ya que probablemente la infección se resolvió antes) sobre el total de casos positivos. En todos los casos este porcentaje está por encima de la mitad. La única excepción es el estudio de Oise, Francia, en el que se pidió a los participantes que informaran de cualquier síntoma respiratorio que hubieran tenido en los últimos tres meses. En su mayoría eran sobre todo secreción nasal, tos, dolor de cabeza, cansancio, dolor de garganta y fiebre. Aproximadamente la mitad de las personas de este estudio declararon haber tenido los síntomas "principales" (por lo tanto, la otra mitad eran asintomáticos o tenían síntomas menores), pero los síntomas "principales" incluían fiebre, tos y pérdida de las sensaciones del olfato o el gusto. La conclusión es que si definimos síntomas "principales" como la necesidad de ser hospitalizado, el 95% no tenía síntomas principales.

Los anticuerpos y la contaminación del aire

Un estudio de seroprevalencia de Nueva York proporciona datos de varias regiones del estado. El porcentaje de personas positivas a los anticuerpos es claramente más alto en el área de la ciudad de Nueva York, mientras que en las zonas rurales es mucho más bajo. Esto puede explicarse (y así lo harán) por una tasa de transmisión más alta del virus en la ciudad, pero también puede ser debido al mayor nivel de contaminación atmosférica en la ciudad. Ya hay estudios que muestran, por ejemplo, una asociación entre la contaminación del aire y la frecuencia de los test positivos de ARN, y también entre la contaminación del aire y las muertes atribuidas a la COVID-19.

Un estudio estima que "un aumento de 1 microgramo por metro cúbico de partículas finas en suspensión en el aire se asocia con un aumento del 8% en la tasa de mortalidad por COVID-19 en los EUA" [16]. Otro estudio encuentra una correlación similar en China, Italia y los EUA, utilizando medidas de partículas en suspensión, monóxido de carbono y dióxido de nitrógeno realizadas por satélites [18]. Un estudio realizado en Inglaterra correlaciona la letalidad del COVID-19 con los niveles de óxido de nitrógeno, dióxido de nitrógeno y ozono [19].

Un estudio italiano muestra una correlación muy alta entre el número de veces que se excedieron los límites de partículas en suspensión en un área y el número de personas infectadas (es decir, positivas al ARN). La mayoría de las áreas contaminadas es este estudio se encontraban en el norte de Italia [17]. Un estudio realizado en Londres, Inglaterra, muestra una fuerte correlación entre una mayor contaminación del aire y un mayor número de tasas de test RT-PCR positivos al ARN [20].

Volviendo a los datos de Nueva York, del grupo de voluntarios que se hicieron los test de anticuerpos en supermercados y centros comunitarios, el porcentaje más alto de personas que dieron positivo corresponde a la ciudad de Nueva York (20%) seguida de Westchester / Rockland (14%) y Long Island (11%). Las regiones con el

porcentaje más bajo de positivos son Southern Tier (2,4%), Distrito Capital (2,2%) y Nueva York Central (1,9%). Southern Tier es un área montañosa y agrícola en la frontera sur del estado. El Distrito Capital tiene la ciudad de Albany y la mayoría de empleos pertenecen a los sectores gubernamental, sanitario y educativo. Nueva York Central tiene Siracusa, ciudad que tiempo atrás fue una zona industrial, pero que en la actualidad concentra la mayoría de su empleo en las áreas de educación, investigación, atención médica y servicios.

Esta evidencia está lejos de ser una demostración de que los altos niveles de contaminación del aire pueden inducir resultados falsos positivos en los test de anticuerpos, pero dado que tanto la positividad al ARN como las muertes por COVID están asociadas con la contaminación del aire, es una hipótesis que debe considerarse.

Revisión de la línea de tiempo

Basándonos en los hallazgos de este artículo, podemos revisar la evidencia de la línea de tiempo teórica.

Fase	Descripción	Excepción
Pre-infección	Ausencia de ARN, IgM e IgG.	Se detectaron anticuerpos en un número significativo de muestras de sangre antiguas.
Infección	El ARN debe ser detectable.	Fuera del alcance de este artículo.
Incubación	Los anticuerpos IgM deberían ser detectables [1][2]. Los IgG pueden detectarse o no.	La información es limitada ya que la infección se suele declarar solo cuando aparecen los síntomas o cuando se obtiene un resultado positivo al test de ARN. La fecha de infección nunca se conoce.
Resolución sintomática	Si una persona tiene síntomas, en esta fase debería detectarse la presencia de ARN, IgM e IgG.	Hay varios casos en que las muestras dieron negativo a todos los anticuerpos probados.
Resolución asintomática	A pesar de la ausencia de síntomas en la mayoría de personas positivas al ARN del COVID-19, en esta fase también deberían dar positivo a los anticuerpos IgM e IgG.	La información es limitada ya que la mayoría de personas asintomáticas no se someten al test del ARN.
Curación	No quedan virus funcionales en el	Un número significativo de

	cuerpo por lo que la persona debe dar negativo al ARN. Pero debe dar positivo a los anticuerpos IgM e IgG.	muestras dieron negativo a los IgM y los IgG, incluso bastantes días después de la aparición de los síntomas.
Post-infección	En cierto momento los anticuerpos IgM desaparecen y solo quedan los anticuerpos IgG, que confieren inmunidad a largo plazo.	Un número significativo de muestras dieron negativo a los IgG. No hay información sobre la posible inmunidad contra la reinfección.

Conclusiones

Los test de anticuerpos contra el COVID-19 solo han dado positivo en una minoría de personas de la población general. Esto es así incluso en zonas donde se cree que el virus ha estado circulando durante meses. En general, estos bajos porcentajes se dan por buenos, pero cabría esperar que un virus tan supuestamente infeccioso se hubiera extendido mucho más ampliamente. Hay mucho en juego con estos datos. Si solo una pequeña minoría de personas tiene anticuerpos IgG contra el COVID-19, podría deducirse que la inmunidad natural no es posible y este dato podría utilizarse como este dato podría utilizarse como excusa para promover la vacunación o incluso hacerla obligatoria.

La fe en estos datos es difícil de entender. Lo cierto es que no hay evidencia de que la gran mayoría de las personas que participaron en los estudios hayan estado en algún momento 'infectadas' (esto es, que hayan sido positivas al ARN) ni tampoco de que los anticuerpos detectados durante el estudio no estuvieran presentes ya antes. Por otro lado, tampoco hay evidencia de que las personas que han dado negativo nunca hayan estado realmente 'infectadas' (esto es, que nunca hayan sido positivas al ARN).

Determinar la inmunidad es también prácticamente imposible. Obviamente, no sería ético hacer pruebas con un virus que se supone que, en determinados casos, es letal. Sin embargo, hay un número significativo de personas que han dado positivo al ARN después de la resolución de los síntomas y de haber dado negativo. Esto podría usarse como evidencia de que la reinfección es posible (reforzando el argumento de la vacunación) pero dado que estas personas son asintomáticas, puede ser que tan solo sean falsos positivos [30]. En la actualidad no hay evidencia de que la presencia de anticuerpos IgG evite que las personas puedan volver a dar positivo al ARN. Ni tampoco de que la ausencia de estos anticuerpos indique que las personas sean vulnerables y puedan devenir positivas al ARN en el futuro.

Se supone que las personas sin anticuerpos IgG contra el COVID-19 son más vulnerables que las que sí los tienen. Pero esto no se ha probado y, para demostrarlo, no basta con observar solo la reaparición del ARN, porque generalmente no viene acompañada de síntomas. Aún en el caso de que la reaparición del ARN con síntomas

fuera más común, tendría que demostrarse que el riesgo general de contraer una enfermedad grave o de morir es mayor, después de ajustar las diferencias iniciales entre los grupos con y sin anticuerpos IgG.

El único experimento que podría demostrar que los test de anticuerpos son realmente significativos, sería hacer una serie temporal con un gran número de personas que inicialmente dieran negativo en todos los test. Este experimento llevaría mucho tiempo, sería ineficiente (ya que muchas personas nunca darían positivo a los test), intrusivo (frecuentes hisopos nasales y análisis de sangre) y obviamente muy costoso. Esto son consideraciones prácticas, pero en ausencia de tal experimento, estamos casi totalmente a oscuras sobre los test de anticuerpos contra el COVID-19. Después de los miles de millones gastados en la COVID-19 y los billones perdidos en la economía, seguro que no es imposible hacer un poco de ciencia que valga la pena.

Además, si el virus se hubiera purificado en muestras de personas positivas al ARN y sintomáticas, podría usarse para inocularlo en animales y también para detectar anticuerpos contra proteínas que fueran sin duda alguna del COVID-19, y no proteínas sintéticas obtenidas a partir del supuesto genoma de 30.000 bases del COVID-19.

Traductor: Joan Solé, Mayo de 2020

Referencias

[1] Chan J F-W et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020 Jan 24. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext

[2] 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 Mar 11. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext

[3] Weixel N. FDA changes policy, requires manufacturers to submit antibody test data. The Hill. https://thehill.com/policy/healthcare/495967-fda-changes-policy-to-require-manufacturers-submit-antibody-test-data

[4] qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test. Cellex. 2020 Apr 7. https://www.fda.gov/media/136625/download

[5] DPP COVID-19 IgM/IgG System. Chembio. 2020 Apr 14. https://www.fda.gov/media/136963/download

[6] SARS-CoV-2 IgG. Abbott. 2020 Apr 26. https://www.fda.gov/media/137383/download

[7] Anti-SARS-CoV-2 Rapid Test. Autobio. 2020 Apr 24. https://www.fda.gov/media/137367/download

[8] SARS-CoV-2 Total Ab. BioRad. 2020 May 1. https://www.fda.gov/media/137579/download

[9] LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. DiaSorin. 2020 Apr 29. https://www.fda.gov/media/137359/download

[10] Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG). EuroImmun. 2020 May 4. https://www.fda.gov/media/137609/download

[11] SARS-CoV Microsphere Immunoassay. Wadsworth Center. 2020 Apr 30. https://www.fda.gov/media/137541/download

[12] VITROS Anti-SARS-CoV-2 IgG. Ortho Clinical Diagnostics. 2020 Apr 24. https://www.fda.gov/media/137363/download

[13] Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Roche. 2020 May 2. https://www.fda.gov/media/137605/download

[14] COVID-19 ELISA IgG Antibody Test. Mount Sinai Laboratory. 2020 Apr 15. https://www.fda.gov/media/137029/download

[15] Slot E et al. Herd immunity is not a realistic exit strategy during a COVID-19 outbreak. ResearchSquare. 2020 Apr. https://www.researchsquare.com/article/rs-25862/v1

[16] Wu X et al. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States. medRxiv. 2020 Apr 5. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20054502v1

[17] Setti L et al. Evaluation of the potential relationship between Particulate Matter (PM) pollution and COVID-19 infection spread in Italy. SIMA, Università di Bologna, Università degli studi di Bari Aldo Moro. 2020 Apr. https://www.guapo-air.org/sites/default/files/2020-03/Evaluation%20of%20the%20potential%20relationship%20between%20Particulate%20Matter%20%28PM%29%20pollution%20and%20COVID-19%20infection%20spread%20in%20Italy.pdf

[18] Pansini R et al. COVID-19 higher induced mortality in Chinese regions with lower air quality. medrxiv. 2020 Apr 7. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.04.20053595v2.full.pdf

[19] Travaglio M et al. Links between air pollution and COVID-19 in England. medRxiv. 2020 Apr 16. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067405v2
[20] Sasidharan M et al. A vulnerability-based approach to human-mobility reduction for countering COVID-19 transmission in London while considering local air quality. medRxiv. 2020 Apr 17. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20060798v1
[21] Bryan A et al. Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence Testing in Idaho. medRxiv. 2020 Apr 27. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082362v1
[22] Wu X et al. Serological tests facilitate identification of asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China. J Med Virol. 2020 Apr 20. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25904
[23] Beeler D. PCR and Serological Studies. Google. 2020 May 10 [downloaded]. https://docs.google.com/spreadsheets/d/1zC3kW1sMu0sjnT_vP1sh4zL0tF6fIHbA6fcG5RQdqSc/edit#gid=0
[24] Slot E et al. Herd immunity is not a realistic exit strategy during a COVID-19 outbreak. ResearchSquare. 2020 Apr. https://www.researchsquare.com/article/rs-25862/v1
[25] Shi Y et al. Antibody responses against SARS-coronavirus and its nucleocaspid in SARS patients. J Clin Virol. 2004 Sep; 31(1): 66-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129167/
[26] Why Do We Need Antibody Tests for COVID-19 and How to Interpret Test Results. Diazyme Laboratories. 2020. http://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests
[27] Sethuraman N. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020 May 6. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837
[28] To KK et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 May; 20(5): 565-574. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920301961
[29] Xiang F et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Apr 19. https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa461/5822173
[30] Crowe D. Flaws in Coronavirus Pandemic Theory. The Infectious Myth. 2020 Mar. http://theinfectiousmyth.com/book/CoronavirusPanic.pdf
[31] Wu F et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered 2 patient cohort and their implications. medRxiv. 2020 Mar 30. https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/06/2020.03.30.20047365.full.pdf
[32] Stickler A. Life sentence. BBC News. 2008 Jul 28. http://news.bbc.co.uk/today/hi/today/newsid_7523000/7523680.stm
[33] EUA Authorized Serology Test Performance. FDA. 2020 May 6 [accessed]. https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance
[34] Adams ER et al. Antibody testing for COVID-19: A report from the National COVID Scientific Advisory Panel. medRxiv. 2020 Apr 15. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066407v2
[35] Estudio ENE-COVID19: Primera ronda [ENE-COVID19 Study: First Round]. Government of Spain. 2020 May 13. https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/PrimerosDatosEstudioENECOVID19.aspx