

Prueba de anticuerpos para COVID-19

David Crowe

David.Crowe@theinfectiousmyth.com Version 3 Mayo XX, 2020

Ahora es el momento de discutir sobre las pruebas de anticuerpos. Mucha gente ahora quiere saber cuántos han sido infectados silenciosamente en la población general, cuántos son inmunes, y cómo esto afecta a la tasa de mortalidad. Esto requiere pruebas de anticuerpos y hay al menos tanto interés en esto ahora, como lo ha habido en la prueba de ARN RT-PCR COVID-19 que se usa para declarar a alguien infectado.

Resumen ejecutivo

Una prueba RT-PCR positiva se utiliza para decir a las personas que tienen ARN COVID-19 y que se consideran infectados e infecciosos, a pesar de los numerosos defectos de la tecnología y los falsos positivos conocidos. Las pruebas de anticuerpos se utilizan ahora bajo el supuesto de que alguien que da positivo en la prueba de anticuerpos para COVID-19 ha sido infectado previamente y, si se ha recuperado de los síntomas, ahora es inmune.

Los anticuerpos son la reacción del sistema inmunológico de nuestro cuerpo a las proteínas virales, conocidas como antígenos. Las pruebas de anticuerpos incorporan antígenos, y una sustancia química que permite medir la intensidad de la reacción con la luz. Lo ideal sería que los antígenos provinieran de un virus puro, pero el virus COVID-19 nunca ha sido purificado, por lo que los antígenos se crean artificialmente a partir de proteínas basadas en porciones del genoma de 30.000 ARN base que se cree que provienen del virus.

Los principales tipos de anticuerpos que se buscan son la IgM, que se cree que es un anticuerpo genérico que lucha contra la infección y que surge aproximadamente una semana después de la infección, y la IgG, que se cree que es más específica y que algunos creen que el cuerpo tarda más tiempo en crear. Una vez que la infección se resuelve, se cree que los anticuerpos IgM desaparecen gradualmente, mientras que los IgG permanecen, proporcionando una inmunidad continua.

Lamentablemente, este cuadro idealizado no está respaldado por las pruebas disponibles, ya sea porque las pruebas no existen, son insuficientes o porque contradicen directamente el modelo.

Las pruebas de anticuerpos positivas deberían ser imposibles antes de que la persona se infecte por primera vez (ARN positivo). Sin embargo, viejas muestras de sangre (2019 o antes) han dado positivo en números significativos. Casi el 14% de la sangre guardada de viejas donaciones resultó positiva en un estudio holandés, y en la validación de las pruebas de Cellex y Chembio, el 4,4% y el 3,6% de las viejas muestras resultaron positivas.

El modelo de anticuerpos idealizado se basa en la fecha de la infección como punto de partida, pero esta fecha nunca se conoce con certeza. Incluso cuando alguien entra en contacto con una persona positiva al ARN de COVID-19 en una fecha determinada, eso no es una garantía de que esa sea la fecha de infección, dado que, antes del cierre, las personas podrían aparentemente estar infectadas mientras juegan en el parque, comen en un restaurante, caminan por la calle, asisten a un concierto o participan en cualquier otra actividad ahora prohibida. Cuando se realizan encuestas sobre anticuerpos, la gran mayoría de las personas que dan positivo no tienen ni idea de que han sido infectadas previamente, y no pueden estar seguros de la fecha. Por lo tanto, el período de incubación del virus es imposible de determinar con precisión, así como el rango de días después de la infección en que la IgM y la IgG comienzan a desarrollarse. Esto hace que sea imposible construir un modelo preciso de anticuerpos basado en los datos actualmente disponibles, a pesar de los numerosos y hermosos gráficos que muestran este modelo en forma idealizada.

Modelos sencillos que ilustran el tiempo de los anticuerpos muestran la cantidad (título) subiendo suavemente y, en el caso de la IgM, llegando a un pico y disminuyendo suavemente. Sin embargo, muchos estudios han encontrado pruebas negativas a lo largo del período sintomático. Una prueba desarrollada por el Centro Wadsworth de Nueva York encontró que el 40% de las muestras eran negativas para anticuerpos 11-15 días después de que los síntomas comenzaran, y aún más entre 16-20 días. Esto indica que los anticuerpos pueden ir y venir de forma aleatoria y no se comportan de forma suave y predecible.

Ninguna documentación de prueba, encuestas de anticuerpos o estudios científicos mostraron la desaparición de los anticuerpos IgM, prevista por el modelo, tal vez porque no ocurre, o tarda más de 30 días, el máximo examinado. Esto puede no ser terriblemente importante en la práctica, pero es otra indicación de que los hermosos modelos mostrados en forma de gráficos son simplistas, si no totalmente erróneos.

Otros problemas con las pruebas de anticuerpos incluyen un número significativo de muestras que dan positivo en anticuerpos de personas que fueron COVID-19 ARN negativo (aunque algunos tenían síntomas "parecidos a los de COVID"), sin evidencia de que la persona haya sido infectada alguna vez. En un estudio chino, la tasa positiva en personas presumiblemente nunca infectadas fue del 25%.

Las pruebas de anticuerpos, como la mayoría de las pruebas de enfermedades infecciosas, a menudo se reportan como "Positivas" o "Negativas", pero los resultados son realmente si la intensidad de un cambio de color en el kit de prueba estaba por encima o por debajo de un número arbitrario. La fiabilidad de esto fue puesta en duda, inadvertidamente, por un fabricante de pruebas, que demostró que diluir continuamente las muestras 50:50 no resultaba en una reducción a la mitad del cambio de color en cada paso. En algunos casos, menos material resultó en cambios de color significativamente más intensos.

Los investigadores han tratado de conectar el título de anticuerpos (en realidad, se trata sólo de la intensidad del cambio de color) con la gravedad de los síntomas, pero dos trabajos chinos que estudiaron esto tuvieron que admitir que no había diferencia entre las personas con síntomas leves y graves en la cantidad de anticuerpos, ni entre las que tenían o no condiciones preexistentes, ni en la duración de los síntomas.

Los fabricantes de pruebas siempre hacen sus pruebas con muestras de sangre de personas con condiciones médicas no relacionadas como un control. Aunque sólo se examinó un pequeño número de muestras, para un pequeño número de condiciones, los diferentes fabricantes encontraron un porcentaje significativo de muestras positivas para anticuerpos contra COVID-19, que se sabía que no tenían COVID-19, pero que en cambio contenían otros virus, bacterias o micoplasma, o que provenían de personas con condiciones autoinmunes, lo que indica que los anticuerpos no son específicos. Por ejemplo, el 10% de las muestras de Hepatitis B fueron positivas, el 33% de Virus de Sinctitia Respiratoria, el 10% de auto-anticuerpos y el 17% de Streptococcus.

Un gran número de encuestas de población han sido compiladas por Dean Beeler y revelan una amplia gama de porcentajes de poblaciones con anticuerpos positivos, desde menos del 1% en muchos casos hasta el 32% en una zona pobre de Boston. Esto es generalmente visto como una indicación de cuán lejos a través de la población el virus se ha desbocado. Un defecto de la mayoría de estas encuestas es que la población se elige de forma no aleatoria, y no representa a la población general. El grupo puede ser una encuesta de hogares, voluntarios, estudiantes y personal de secundaria, trabajadores de la salud, donantes de sangre o personas que van a hacerse análisis de sangre en un laboratorio.

Pero un problema mucho mayor es que el número producido es imposible de validar. Cuando el 1,5% de los voluntarios de Santa Clara dieron positivo, se asumió que era verdad. Esta "verdad" afirma que todas estas personas dieron positivo en ARN en algún momento del pasado reciente. Pero no hay absolutamente ninguna evidencia de esto. La "verdad" asume que todas las personas dieron negativo en los anticuerpos COVID-19 antes del supuesto período de positividad del ARN. Pero no hay absolutamente ninguna evidencia de esto.

Asume que el 98,5% de los que dieron negativo nunca fueron ARN positivos. Pero no hay absolutamente ninguna evidencia de esto. Asume que el 98,5% nunca tuvo los anticuerpos que se buscaban antes. Pero no hay absolutamente ninguna evidencia de esto.

Podría afirmar que la fracción real positiva en Santa Clara fue del 98,5%, no del 1,5%, y no hay menos pruebas para mi afirmación que los resultados de las pruebas de anticuerpos.

Estas encuestas a menudo preguntan si las personas que dieron positivo en las pruebas de anticuerpos tuvieron síntomas "parecidos a los de 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 son en absoluto una

prueba de que las personas hayan dado anteriormente un resultado positivo en el ARN COVID-19.

Una solución sería una encuesta en serie cronológica de un gran número de personas que actualmente dan negativo en las pruebas de ARN y de anticuerpos (no infectados y nunca infectados). Cada pocos días estas personas darían una gota de sangre y un hisopo nasal. Algunos darían positivo en el ARN, y luego podrían ser examinados 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 infectan) y costoso. Pero considerando las enormes sumas de dinero gastadas en la investigación, la cuarentena y el tratamiento de COVID-19, y las aún más tremendas sumas de dinero perdidas por una economía coja, y la afirmación de nuestros políticos de que siguen la ciencia (no el lemming de cabeza), esto seguramente valdría la pena.

Las pruebas de anticuerpos pueden ser fatalmente defectuosas, pero pueden ser usadas de manera altamente destructiva. Si el número de personas que dan positivo en los anticuerpos se mantiene por debajo del nivel de "inmunidad de la manada" (90% más o menos) será una excusa para promover o incluso obligar a la vacunación, después de que una vacuna sea lanzada al mercado. Las pruebas de anticuerpos también podrían utilizarse para poner en cuarentena indefinidamente a las personas que no den positivo, afirmando que están en peligro de infectarse, y luego propagarlo a otros. Podrían utilizarse para separar a las familias, argumentando que los niños deben ser colocados en hogares de acogida porque los padres corren el riesgo de contraer una infección en cualquier momento.

Las pruebas defectuosas se han utilizado para poner en cuarentena indefinidamente a los ciudadanos chinos. Pero ahora, ¿tenemos más derechos civiles en el Reino Unido, Estados Unidos, Canadá u otros países modernos, otrora democráticos?

Ya hemos estado aquí antes. Una historia de la BBC del 2008, "Life Sentence", siempre me hace llorar. A partir de 1907 casi 50 mujeres fueron encerradas en un asilo dentro del manicomio de Long Grove en Surrey porque se las consideraba portadoras de tifus. Estaban cuerdas y sanas cuando entraron, pero la mayoría se volvieron locas por el confinamiento solitario, por las humillaciones como retretes que tiraban agua hirviendo, recordándoles calurosamente que incluso sus excrementos eran un peligro para el mundo, por las enfermeras que usaban PPE. Después de que dejaron de encarcelar a estas mujeres en los años 50, las prisioneras permanecieron. En 1992, cuando el asilo cerró definitivamente, las tres mujeres restantes fueron consideradas dementes y reubicadas en otras instituciones, sus vidas enteras destruidas por un pánico infeccioso. A pesar de esto, el Departamento de Salud del Reino Unido le dijo a la BBC que nunca había habido una política de encarcelamiento de personas consideradas portadoras de una enfermedad infecciosa [32].

Este documento se basa en un examen de toda la documentación de pruebas de anticuerpos presentada a la FDA de los Estados Unidos (Administración de

Alimentos y Medicamentos) y en una serie de encuestas sobre anticuerpos a grupos de personas de todo el mundo.

Un poco de fondo

Se alega que COVID-19 es un virus de ARN, así que el ARN estará en tu cuerpo tan pronto como te infectes. La RT-PCR es una prueba ultrasensible (capaz de detectar con fiabilidad tan sólo cinco moléculas de ARN en una muestra, y posiblemente desencadenar en sólo una) y por lo tanto debería dar positivo casi inmediatamente después de la infección.¹

Se cree que los anticuerpos IgM son producidos por el cuerpo como combatientes genéricos de la infección, poco después de la infección. Una persona infectada no será positiva para IgM inmediatamente, sino dentro de unos pocos días como máximo. Estos anticuerpos persisten durante un tiempo después de que la infección se resuelve, pero luego se desvanecen.

Se cree que los anticuerpos IgG son producidos por el cuerpo como luchadores muy específicos de un invasor particular, como el COVID-19. Algunos científicos creen que tardan más tiempo que la IgM en ser producidos, pero todos están de acuerdo en que persisten mucho tiempo después de que la infección se resuelva, posiblemente durante toda la vida.

Anticuerpos y antígenos

Se cree que los anticuerpos son generados por el sistema inmunológico en respuesta a una proteína extraña, conocida como antígeno. En el caso de 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 inmunológica). Cuando un anticuerpo se une a un antígeno, es una señal para que el cuerpo destruya el objeto extraño, como una partícula de virus.

Las pruebas de anticuerpos contienen uno o más de estos antígenos, que se unen a los químicos que producen algún tipo de cambio de color o fluorescencia cuando un anticuerpo se une a ellos. El resultado de la prueba de anticuerpos se lee como la intensidad de este cambio de color o fluorescencia. Esto hace que los resultados de las pruebas de lectura sean más fáciles de automatizar.

La reacción anticuerpo-antígeno es continua, y no binaria, no naturalmente "negativa" o "positiva". Por lo tanto, los fabricantes recomiendan una intensidad particular de cambio de color o fluorescencia como la división entre "negativo" (anticuerpos no presentes) y "positivo" (anticuerpos presentes). Algunos fabricantes recomiendan una zona intermedia entre negativo y positivo, y los especímenes de esta zona pueden volver a probarse, posiblemente de forma

¹ A menudo sólo las muestras de algunas zonas del cuerpo dan positivo (por ejemplo, la nariz pero no la garganta o las heces), lo que hace pensar que el virus, a diferencia de los virus transmitidos por la sangre, sólo coloniza una pequeña parte de las vías respiratorias. Se cree que las muestras de la parte profunda de la nariz (nasofaríngea) son las más fiables para la detección temprana [27].

inmediata o en el futuro, cuando se crea que, si la reacción es real, los niveles de anticuerpos habrán aumentado hasta un nivel claramente detectable.

Como los antígenos son proteínas virales, el lugar obvio para obtenerlos sería a partir de un virus purificado. Sin embargo, dado que el virus COVID-19 nunca ha sido purificado, esto es actualmente imposible.

En lugar de ello, se añadirían a un cultivo celular materiales tradicionales impuros (por ejemplo, un hisopo nasal) y se purificarían las proteínas que se creían virales y se utilizarían como antígenos. Pero en las pruebas modernas la mayoría de las proteínas antígenas son "recombinantes", producidas artificialmente a partir de la secuencia publicada de 30.000 ARN de base que se cree que es COVID-19.

Fuentes de datos

Este artículo se basa en una revisión de todas las pruebas de anticuerpos aprobadas bajo la Autorización de Uso de Emergencia de la FDA [33], una lista de encuestas mantenidas por un tercero [23] y varios documentos médicos.

Estado de las pruebas de anticuerpos

La única jurisdicción con una estructura formal para la aprobación de pruebas de anticuerpos es la de los Estados Unidos pero, hasta hace muy poco, era sólo una acharada, ya que los fabricantes de las pruebas no necesitaban proporcionar datos de validación. Ahora, los datos de validación deben ser proporcionados, pero la FDA sólo puede hacer un análisis en papel [3].

Imaginen que los fabricantes de automóviles tuvieran que construir coches según ciertas normas de eficiencia de combustible de la EPA (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos), pero en lugar de enviar un coche a la EPA para que lo prueben, pudieran hacer las pruebas en sus instalaciones y enviar los resultados después. Entonces, no habría sido necesario escribir un software para falsificar la eficiencia del combustible haciendo funcionar el motor de manera diferente en las condiciones de prueba.

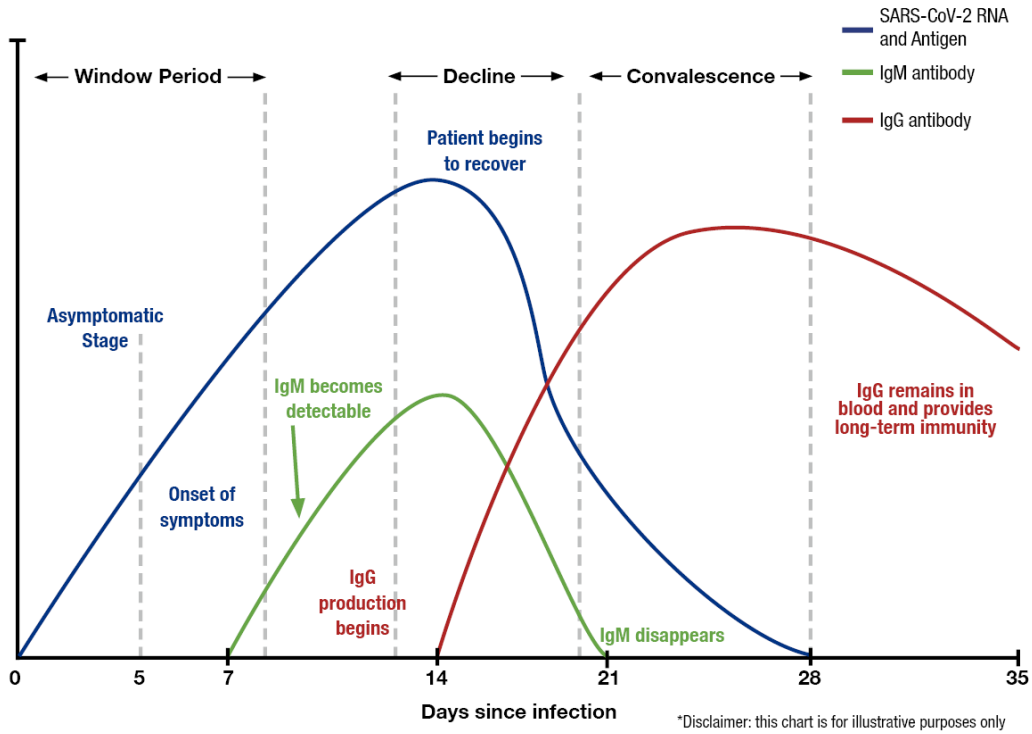
Una línea de tiempo teórica

A continuación se muestra la cronología teórica de una enfermedad causada por un virus ARN:

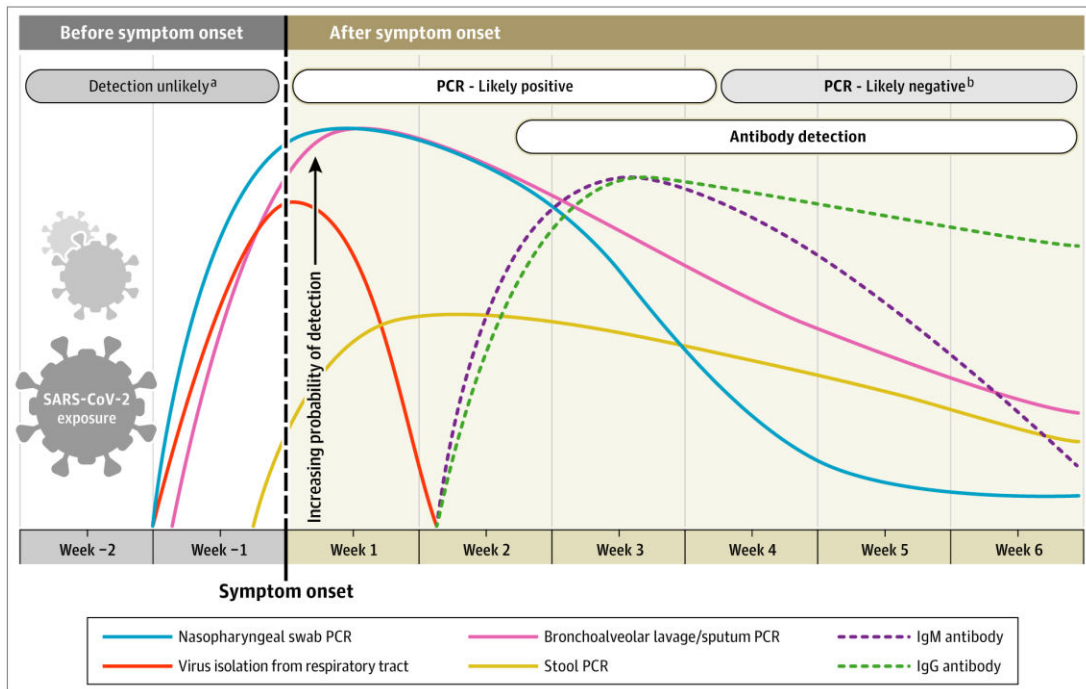
Fase	Descripción	Excepción
Preinfección	No hay ARN, IgM o IgG	Las personas tendrán anticuerpos contra infecciones previas que pueden reaccionar con los anticuerpos de COVID-19.
Infección	El ARN debería ser detectable por RT-PCR casi inmediatamente.	
Incubación	Durante este período de unos pocos días los anticuerpos IgM deberían ser detectables [1][2]. La IgG puede llegar a ser detectable. Se cree que los anticuerpos IgG se desarrollan al mismo tiempo o después de la IgM, pero no antes.	
Resolución sintomática	Si una persona desarrolla síntomas, debe tener ARN, IgM e IgG detectables durante este período.	
Resolución asintomática	A pesar de la falta de síntomas en muchas o la mayoría de las personas positivas para el ARN de COVID-19, las personas en esta fase deberían ser igualmente positivas para el ARN, IgM e IgG.	
Cura	No queda ningún virus funcional en el cuerpo, así que la persona debe ser negativa al ARN. La IgM y la IgG serán positivas.	Las pruebas de RT-PCR pueden producir resultados positivos falsos debido al ARN no infeccioso que queda de la infección o por otras razones.
Post-infección	En algún momento los anticuerpos IgM decaen y la	

	persona se queda sólo con los anticuerpos IgG, que proporcionan inmunidad, posiblemente de por vida.	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Un gráfico del fabricante de pruebas Diazyme ilustra esta creencia, lo que indica que el sistema inmunológico conoce el concepto de una semana de 7 días (otros gráficos similares indican que, para otros virus, se prefieren los múltiplos de 10 días) [26].



Un artículo de la revista de la Asociación Médica Americana difiere en que muestra que los anticuerpos IgM e IgG surgen al mismo tiempo [27]:



Este documento mostrará que las pruebas de anticuerpos COVID-19 no apoyan esta línea de tiempo.

Cronología en la práctica

Preinfección: No hay resultados positivos en las pruebas

Antes de que las personas se infecten con COVID-19, teóricamente deberían dar negativo para el ARN y todo tipo de anticuerpos.

En la siguiente tabla, tenga en cuenta que las pruebas para un solo tipo de anticuerpo funcionarán mejor ya que sólo tienen una oportunidad de dar un falso positivo, mientras que las pruebas para múltiples tipos de anticuerpos podrían dar positivo para cualquier tipo. El valor más bajo está sombreado en azul, y el más alto en rojo.

Prueba o estudio	Anticuerpos	Las muestras previas a la salida son positivas ² (%)
Prueba de Abbott [6]	IgG	4/997 (0.4%)
Prueba de Cellex [4]	IgG o IgM	11/250 (4.4%)
Prueba de Chembio [5]	IgG o IgM	5/125 (3.6%)
Prueba de DiaSorin [9]	IgG	8/1090 (0.7%)
Prueba de EuroImmuno [10]	IgG	30/1415 (2.1%)
Encuesta de Idaho [21]	IgG	1/1020 (0.1%)
Encuesta en los Países Bajos [24]	IgA, IgG, IgM	30/218 (13.8%)
Encuesta en los Países Bajos [24]	IgM	3/28 (10.7%)
Suero de platelia [8]	Combinado	3/687 (0.4%)
Prueba de Roche [13]	Gen N	10/5272 (0.2%)
Prueba de Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	1/256 (0.4%)

Infección: Sólo ARN-Positivo

Teóricamente, alguien que acaba de ser infectado con COVID-19 será rápidamente positivo para el ARN (debido a la sensibilidad de la prueba) pero tomará algunos

² Algunas pruebas tenían una categoría "limítrofe" o "indeterminada" y se contaron como positivas.

días para que los anticuerpos se desarrollen. No hay datos disponibles en la actualidad, ya que se necesitarían muestras de sangre diarias de un gran número de personas que inicialmente fueron negativas en todas las pruebas, para poder examinar la serie temporal. Este tipo de pruebas podría validar todos los aspectos de la línea temporal teórica, pero también sería muy costoso, intrusivo (hisopos y análisis de sangre diarios) y necesitaría un número muy grande de personas porque la mayoría de ellas nunca podrían tener ninguna prueba positiva y, por adelantado, sería imposible saber quiénes llegarían a ser eventualmente positivos para el ARN.

Lo mejor que se puede hacer es adivinar la fecha de la infección basándose en el contacto con alguien que más tarde dio positivo en el ARN, pero nunca hay pruebas de que ésta fuera realmente la fecha de la infección, sigue siendo sólo una suposición.

El momento en que alguien desarrolla por primera vez los síntomas o se entera de que es positivo para el ARN no es muy útil porque puede ocurrir un número variable de días después de que se infecten.

Incubación: Los anticuerpos comienzan a desarrollarse

Esta parte de la cronología teórica tiene el mismo problema que el momento de la infección y también requeriría series temporales con pruebas diarias de un gran número de personas.

Pero tal vez a veces podemos tener suerte y alguien será probado lo suficientemente pronto como para que sea positivo para el ARN y el desarrollo de primero los anticuerpos IgM y luego los IgG.

En la validación de la prueba de Chembio se encontraron anticuerpos IgG en las cuatro muestras positivas de ARN recogidas en los 6 días siguientes al desarrollo de los síntomas, pero anticuerpos IgM sólo en una de cada cuatro [5]. Debería haber sido al revés si la IgM se produce antes que la IgG.

Un estudio de 30 pacientes COVID-19 severamente y levemente enfermos encontró que, "una proporción más alta de pacientes... tenían una seroconversión de IgG más temprana que la de IgM [primera detección de anticuerpos]" [28].

Algunas pruebas y estudios hicieron imposible validar esta teoría porque utilizaron anticuerpos totales, sin distinguir entre IgM e IgG (Platelia [8]). Muchas otras pruebas sólo reaccionaron a los anticuerpos IgG, por lo que la comparación con la IgM no fue posible.

Hay información limitada pero no apoya la noción que tienen algunos de que los anticuerpos IgM se desarrollan antes que los IgG.

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

Resolución sintomática: ARN y anticuerpos

Una vez que se notan los síntomas, debe haber pasado suficiente tiempo para que los anticuerpos IgM se desarrollen, así que durante los días o semanas de resolución de los síntomas cada paciente debe ser positivo para ARN, IgM e IgG.

Durante el SARS, también se culpó a un coronavirus, una pequeña muestra de pacientes aislados desarrolló en su mayoría anticuerpos IgG a los 14 días después de los síntomas, y todos a los 30 días[25].

La prueba de Chembio encontró anticuerpos IgG en el 100% de las muestras de ARN positivas de 0-21 días después de los primeros síntomas, excepto en 4/10 (40%) de las muestras recogidas entre 7-10 días. La prueba EuroImmun tuvo resultados positivos de IgG esporádicamente desde el primer día de los síntomas hasta el día 15, y luego consistentemente hasta el día 36, el último día de la prueba, mientras que se encontraron pruebas negativas desde el día de los síntomas hasta el día 18. Hubo un número muy pequeño de pruebas realizadas en cada día (1-6) con un promedio de menos de dos pruebas por paciente [10].

El test de Abbott IgG tuvo 0 resultados positivos a los 3 días de los primeros síntomas, 25% positivo a los 3-7 días, 86% a los 8-13 días y 100% después de 14 días [6]. De manera similar, la Diasorina encontró 11/44 (25%) positivo para IgG dentro de los 5 días de los primeros síntomas, 44/49 (90%) entre 6 y 14 días, y 40/41 (98) después de 15 días [9].

La prueba de Ortho Vitrios encontró un 8% de IgG negativa en el gen 'N' a los 5 días de la persona que dio positivo en la prueba de ARN, pero la fracción luego subió, 11% en las pruebas 6-15 días después de la positividad del ARN, y 25% durante el período de 16-22 días [12]. También probaron a las personas un número conocido de días después de los síntomas, y nuevamente una fracción significativa fue negativa: 8% 12-17 días después de los síntomas y más, 17%, 18-32 días después de los síntomas.

La prueba de Wadsworth [11] detecta simultáneamente los anticuerpos IgA, IgG e IgM, por lo que no se puede utilizar para distinguir el tiempo de los diferentes anticuerpos. Sin embargo, sorprendentemente tuvo resultados negativos en el 40% de las muestras de personas que se sabía que habían sido positivas en ARN durante 11-15 días, 43% positivas durante 16-20 días, y 12% positivas durante más de 20 días. Si se incluyen los resultados indeterminados con los negativos (ya que no son claramente positivos) los porcentajes son 69% (11-15 días), 51% (16-20 días) y 21% (más de 20 días). Dos estudios adicionales con la prueba de Wadsworth mostraron que, al menos 25 días después de la compensación de los síntomas, el 6% eran anticuerpos negativos y el 12% eran anticuerpos negativos o indeterminados. En otras palabras, los resultados negativos para IgA, IgG e IgM fueron encontrados mucho después de que algunos anticuerpos debieran haberse desarrollado.

Diferentes pruebas dan resultados muy diferentes, desde Chembio, positivo para IgG todos los días después de que los síntomas se desarrollaron, hasta Abbott que sólo tuvo un 25% positivo en los 3 días siguientes al desarrollo de los síntomas. Esto indica que las pruebas no miden todas lo mismo, o no con el mismo nivel de

sensibilidad. Además, el momento relevante es a partir de la fecha de la infección, no de los síntomas, y eso se desconoce en casi todos los casos.

En una encuesta realizada a 85 pacientes de COVID-19 en Wuhan, China, se encontró que la mayoría de las muestras tenían anticuerpos IgM detectables desde el primer día medidos hasta 30 días o más, pero no hubo ningún momento en que todas las pruebas tomadas fueran positivas (el máximo fue del 94% el día 19 después de los síntomas). Las muestras de IgG tomadas el día 30 o más tarde fueron 100% positivas, pero sólo 14 de los 85 pacientes fueron examinados durante este período. Antes de los 30 días todos los grupos de muestras tenían al menos un 9% de negativos, y algunos hasta un 60%.

Un gran defecto en todas las validaciones es que las personas muestreadas en diferentes momentos no son las mismas, por lo que no se pueden ver las anomalías individuales (como la desaparición de los anticuerpos IgG, y luego la reaparición). Una vez más, una serie temporal podría proporcionar información que muestre que el desarrollo de los anticuerpos sigue un patrón predecible en los individuos.

Lo único que se acerca a una línea de tiempo se encuentra en la documentación de la prueba de Abbott que muestra dos personas que tuvieron dos pruebas de IgG negativas seguidas de varias pruebas positivas. Las dos personas, sin embargo, se seroconvirtieron en momentos bastante diferentes. Una entre los días 6 y 7 después de los síntomas y la otra entre los días 10 y 11 [6]. Como de costumbre, se desconoce el tiempo que transcurrió desde la infección hasta el desarrollo de los anticuerpos. Como la prueba de Abbott es sólo de IgG, no había información sobre la IgM.

En resumen, para gran parte de la documentación de la prueba, hubo una mezcla de resultados positivos y negativos de pruebas de IgG e IgM durante gran parte del tiempo de la prueba, y para algunas pruebas, hasta el final del período. Esto podría deberse a grandes variaciones en el desarrollo de los anticuerpos en cada persona, a resultados falsos de ciertos kits de prueba, o a ambos.

Resolución asintomática: ARN y anticuerpos positivos

Desde la perspectiva de las pruebas, la resolución asintomática de una infección también debería ser un momento en el que las personas den positivo en ARN, IgM e IgG. El problema es que la persona afectada no está enferma, y es mucho menos probable que se le hagan pruebas. Una vez más, una serie temporal de muchas personas podría identificar las infecciones asintomáticas, y podría probar la hipótesis de que estas personas primero serían positivas para el ARN, luego para la IgM y luego para la IgG antes de la resolución de la infección.

La información disponible sobre la aparición de anticuerpos en personas asintomáticas con ARN positivo no incluye la fecha de la infección, que es la única que importa. Por lo tanto, no hay información útil sobre esta fase teórica.

Post-infección: Desaparición de los anticuerpos IgM

Los anticuerpos IgM deben desaparecer después de que una persona haya eliminado el virus (convirtiéndose en ARN negativo).

La validación de la prueba de Chembio obtuvo muestras de 2 personas a los 21 días de los síntomas, y ambas fueron positivas para IgM [5]. De manera similar, una encuesta de 85 pacientes en Wuhan, China, siguió a los pacientes por más de 30 días y no documentó la desaparición de IgM [29].

Además, la desaparición de los anticuerpos IgM implica que aparecieron en el primer caso, pero incluso en las personas que son ARN positivo con síntomas, todavía hay a veces pruebas de IgM negativas. Esto a menudo se enmascara al considerar que alguien que es positivo para IgM o IgG, es positivo para los anticuerpos. La documentación disponible no excluye la posibilidad de que algunas personas nunca hayan generado anticuerpos IgM.

Los datos proporcionados en este artículo no apoyan la noción de que los anticuerpos IgM desaparezcan finalmente, pero puede ser que sólo sea porque los pacientes no fueron seguidos lo suficiente.

Problemas de rendimiento

Resultados positivos en personas con virus de la coronación negativos

Las pruebas de anticuerpos COVID-19 sólo muy raramente deberían ser positivas en las personas que dieron negativo en el ARN (que probablemente fueron examinadas varias veces, usando muestras de diferentes áreas del cuerpo), incluso si fueron hospitalizados por síntomas que podrían haber parecido "parecidos a los de COVID" pero que en realidad dieron negativo en el ARN. Siempre existe la posibilidad de que algunas de estas personas hayan tenido previamente una infección por COVID-19, probablemente asintomática (de lo contrario, probablemente se les habría hecho la prueba), pero en ninguno de estos casos hubo pruebas de ello.

Prueba o estudio	Anticuerpos	ARN negativo, anticuerpos positivos (%)
Prueba de autobiografía [7]	IgG o IgM	3/312 (1.0%)
Prueba de Chembio [5]	IgG o IgM	4/41 (10.3%)
Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	1/30 (3%)
Wu [22]. Pacientes del hospital.	IgG	39/380 (10.3%)
Wu [22]. Trabajadores que regresan.	IgG	98/1021 (9.6%)

Xiang y otros [29]	IgG	20/84 (24%)
Xiang y otros [29]	IgM	21/84 (25%)

Rendimiento de la medición de anticuerpos

Los anticuerpos se miden generalmente por un cambio de color que puede ser monitoreado por reflectancia, fluorescencia o densidad óptica. El cambio de color debe ser más profundo, o el brillo fluorescente debe aumentar, con la cantidad de virus de una manera predecible (preferiblemente lineal). En otras palabras, si la sangre se diluye al 50%, entonces la reflectancia, la fluorescencia o la densidad óptica debe disminuir a la mitad.

En la validación de Chembio, cuando las muestras de sangre se diluían continuamente a la mitad, no seguían un patrón de reflectancia óptica que estuviera relacionado con la cantidad de dilución. Con una muestra, después de que la reflectancia descendiera de 36 a 16 en la primera dilución (cerca de la mitad, como se esperaba) la reflectancia se mantuvo entre 11 y 16 hasta la quinta dilución, donde subió a 24, lo que se consideró casi un resultado positivo (25 fue el límite). En la segunda muestra, la reflectancia de IgM casi se duplicó en la primera dilución (en lugar de disminuir). Esta fue la única validación de prueba que incluyó un experimento similar, por lo que no hay pruebas de que los resultados de las pruebas de anticuerpos puedan utilizarse para estimar la cantidad de virus. También pone en duda el significado de un corte numérico en primer lugar, para distinguir lo positivo de lo negativo (y posiblemente lo limítrofe o indeterminado).

Valor predictivo de la gravedad de la enfermedad

La cantidad de anticuerpos, medida por sustitutos como la reflectancia o la densidad óptica, se suele medir, con la implicación de que el nivel de anticuerpos refleja la gravedad de la enfermedad. En una encuesta realizada a pacientes de COVID-19 se examinaron dos tipos de niveles de IgM e IgG (anti-NP [nucleoproteína interna] y anti-RBD [dominio de unión al receptor de la proteína de superficie]) en un grupo de 7 pacientes gravemente enfermos y un grupo de casos leves, y se concluyó que "los niveles de anticuerpos séricos no estaban correlacionados con la gravedad de la enfermedad"[28]. Tampoco hubo un patrón obvio en el mismo estudio con pacientes con o sin comorbilidades.

En un documento de Shanghai se estudiaron los títulos (niveles) de anticuerpos en 175 pacientes COVID-19 en recuperación, y se encontró una débil correlación con la edad, pero ninguna correlación con las personas que nunca desarrollaron altos niveles de anticuerpos y la duración de la enfermedad [31].

Reacciones cruzadas

Las pruebas de anticuerpos a menudo están sujetas a reacciones cruzadas con otras condiciones. Esto puede deberse a que la condición médica produce anticuerpos similares, o a que algo relacionado con esa condición reacciona con otros componentes de la prueba.

Condición	Prueba o estudio	Anticuerpos	Positivo (%)
ANA (anticuerpos antinucleares)	Euroimmune [10]	IgG	1/29 (3.4%)
Auto-anticuerpos	Euroimmune [10]	IgG	1/10 (10%)
El virus de la Chikungunya	Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	2/5 (40%)
Chlamydia	EuroImmune [10]	IgG	1/15 (7%)
Coronavirus 229E	ChemBio [5]	IgG	1/1 (100%)
Citomegalovirus (CMV)	Abbott [6]	IgG	1/5 (20%)
Hepatitis B positiva	Diasorin [9]	IgG	1/10 (10%)
VIH	Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	1/5 (20%)
Gripe A positiva	Diasorin [9]	IgG	1/10 (10%)
Mycoplasma	EuroImmune [10]	IgG	1/15 (7%)
Virus de la Sinicicia Respiratoria (RSV)	EuroImmune [10]	IgG	1/3 (33%)
Factor reumatoide	Diasorin [9]	IgG	1/10 (10%)
Streptococcus	EuroImmune [10]	IgG	2/12 (17%)
El virus del Nilo Occidental	Wadsworth [11]	IgA, IgG, IgM	1/5 (20%)

La elección de las condiciones que se han de comprobar está completamente bajo el control del fabricante e incluso cuando no se encontraron reacciones cruzadas para una condición, el número de muestras analizadas fue tan pequeño que sigue existiendo la posibilidad de una tasa bastante alta de reacciones cruzadas falsas positivas. Por ejemplo, una muestra de 10 no puede mostrar que ni siquiera una tasa de falsos positivos del 10% es improbable.

Críticas generales a las pruebas

Incluso cuando los datos de validación de la prueba se ajustan a las expectativas sobre el comportamiento de los anticuerpos, se pueden hacer críticas:

- Los fabricantes son responsables de proporcionar los datos, y saben que no tiene sentido presentar datos con grandes banderas rojas, lo que significa que pueden dedicar tiempo a ajustar las muestras que están utilizando, y cómo se analizan para garantizar que el informe presentado hace que su prueba se vea bien.
- No hay forma de validar los datos de validación del fabricante.
- No existe un conjunto coherente de pruebas de validación que deban realizar todos los fabricantes.
- En ningún caso se proporcionan series temporales desde el momento de la infección hasta por lo menos la disminución de los anticuerpos IgM.
- Cuando la información se proporciona a lo largo del tiempo, no es para las mismas personas.
- El momento en que se obtienen los resultados de los anticuerpos es el día de los primeros síntomas, o el día en que el análisis de ARN es positivo, no la fecha anterior de la infección.
- En muchas pruebas de validación sólo se analizan un pequeño número de muestras. A veces se buscaba una reacción cruzada probando sólo una muestra. Sin embargo, con incluso un 1% de reacciones cruzadas siendo importante, se necesitarían más de 100 muestras.
- Sólo se buscaron reacciones cruzadas en un número limitado de afecciones.
- Dado que las pruebas fueron validadas por los fabricantes en entornos ideales, se puede predecir que el rendimiento será menor cuando los compradores de las pruebas las utilicen en la práctica.

Estas fallas en las pruebas de anticuerpos son fatales. En la actualidad no hay pruebas de anticuerpos validadas adecuadamente, y no se puede confiar en los resultados, especialmente para no hacer cambios radicales en la sociedad, como la vacunación y la cuarentena obligatorias de las personas que no tienen los resultados "correctos" de las pruebas de anticuerpos.

Encuestas de población

Se han realizado varios estudios de las poblaciones locales en busca de anticuerpos. En muchos casos se trata de estimar la penetración de COVID-19 en la población general, que en su mayoría ha sido asintomática o ha experimentado sólo síntomas menores.

La población que está siendo estudiada

Es muy difícil comparar estos estudios porque utilizan muestras de personas completamente diferentes. Algunas son encuestas de hogares aleatorias, aunque la aleatoriedad puede reducirse permitiendo la participación de múltiples residentes del hogar. Otras son encuestas de donantes de sangre, personas que han donado sangre en un laboratorio por razones no relacionadas con COVID-19, voluntarios reclutados por anuncios en Facebook, o en un centro de pruebas en un lugar público. Ninguna encuesta puede ser tomada como representativa de la población general.

Validar la fracción positiva

El resultado de una encuesta de población que interesa a todos es el porcentaje positivo. Este es generalmente mucho más alto de lo que esperan quienes se centran en el número de casos conocidos, al ampliar drásticamente el número de casos probables. Estas encuestas llevan a la conclusión de que la tasa de mortalidad de COVID-19 es muy exagerada (especialmente en dos encuestas realizadas en California) y que la inmunidad colectiva puede darse de forma natural.

Pero no hay pruebas de que las fracciones de la población que son positivas para los anticuerpos sean significativas, por varias razones:

- La presencia de anticuerpos se entiende como si la persona hubiera sido previamente positiva al ARN sin síntomas, o con síntomas menores. Ninguna de las encuestas tiene pruebas de que todas las personas, o incluso la mayoría, fueran previamente ARN-positivos (y presuntamente infectados), y obviamente ha pasado el tiempo para obtener esta información.
- Se asumió que las personas eran negativas a los anticuerpos antes de ser positivas al ARN. Ninguna de las encuestas tiene evidencia de esto.
- La ausencia de anticuerpos se entiende como que la persona nunca fue COVID-19 ARN positivo. Ninguna de las encuestas tiene evidencia de esto.
- Se supone que todas las pruebas utilizadas darían aproximadamente el mismo resultado. Dado que no ha habido una validación cruzada de las pruebas, esta es una suposición infundada.

La purificación del virus no puede utilizarse para validar las pruebas de anticuerpos cuando se cree que el virus ha sido derrotado y ya no está en el cuerpo. Sólo una serie temporal podría identificar a las personas que dan positivo en el ARN, y luego monitorear su desarrollo de anticuerpos a lo largo del tiempo.

Resumen de la fracción positiva

Esta sección contiene información de las encuestas sobre anticuerpos en una tabla mantenida por Dean Bealer [23]. En ella se muestra el grupo encuestado (cohorte), el tipo de anticuerpos buscados (no siempre proporcionados), el porcentaje de los que resultaron positivos a los anticuerpos y, en algunos casos, el porcentaje de los asintomáticos en las semanas anteriores a la prueba.

Acrónimos utilizados en la tabla: HCW = Trabajadores de la Salud; HS = Escuela Secundaria; n/s = No especificado; THL = Prueba de anticuerpos en casa.

Región	Cohorte	Anticuerpos	Positivo	Asintomático
Boston (Chelsea)	Los voluntarios con ARN negativo	n/s	32.0%	50.0%
Checo	Seleccionado o al azar	n/s	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/s	15.0%	
Helsinki	Dí una muestra de sangre en el laboratorio. Semana 13	Rápido+THL	0.7%	
Helsinki	Dí una muestra de sangre en el laboratorio. Semana 14	Rápido+THL	0.0%	
Helsinki	Dí una muestra de sangre en el laboratorio. Semana 15	Rápido+THL	2.7%	
Idaho	General	IgG	1.8%	
Irán	196 hogares	IgM o IgG	22.2%	55.6%
Kobe	Análisis de sangre de pacientes externos	IgG	3.3%	
Los Angeles	Muestra representativa	n/s	4.1%	
Madrid	HCW	IgA, IgG, IgM	9.3%	
Miami-Dade	Residentes del condado al azar	n/s	6.0%	50.0%
Moscú	Primera semana de la encuesta	n/s	3.0%	
Moscú	Segunda semana de la encuesta	n/s	9-10%	
Países Bajos	Donantes de plasma sanguíneo con ARN negativo	IgA, IgG, IgM	3.1%	
Nueva York	Reclutas en tiendas de comestibles y centros comunitarios	n/s	12.3%	
Oise, Francia	Alumnos de la escuela secundaria, personal	IgG, gen anti-N	25.9%	17.0%
Oise, Francia	Los donantes de sangre	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/s	0.0%	
Escocia	Donantes de sangre, 21-23 de marzo	n/s	1.2%	
Eslovenia	General	n/s	3.0%	95.1%
Estocolmo	General	n/s	2.3%	
Suecia	HCW	n/s	20.0%	
Suiza	Encuesta representativa de la población, semana 1	IgG	3.2%	
Suiza	Encuesta representativa de la población, semana 2	IgG	5.3%	
Suiza	Encuesta representativa de la población, semana 3	IgG	8.7%	
Suiza	Encuesta representativa de la población, 5-19 años	IgG	6.1%	
Suiza	Encuesta representativa de la población, 20-49	IgG	8.4%	
Suiza	Encuesta representativa de la población, 50+	IgG	4.3%	
Suiza	Encuesta representativa de la población, Femenina	IgG	3.2%	
Suiza	Encuesta representativa de la población, Hombre	IgG	5.3%	
Wuhan	Los trabajadores que regresan con ARN negativo	IgG	9.6%	
Wuhan	Los trabajadores que regresan con ARN negativo	IgM	0.0%	
Wuhan	Pacientes hospitalizados con ARN negativo	IgG	10.3%	
Wuhan	Los trabajadores que regresan con ARN negativo	IgM	0.0%	

En la actualidad, esta información se proporciona simplemente como un resumen conveniente. Sacar conclusiones de ella es difícil, excepto para decir que si se pueden creer las pruebas de anticuerpos, en ninguna zona la mayoría de las personas han sido infectadas. Por otra parte, los resultados pueden no estar ni siquiera cerca del número de personas que realmente sufrieron una infección, ya que no hay forma de validar una prueba de anticuerpos en la población general, sin registros históricos del estado de "infección" del coronavirus (es decir, una serie cronológica que documente la positividad del ARN de la RT-PCR y el posterior desarrollo de anticuerpos).

Cuando se informó de la fracción de personas que habían sido asintomáticas en las semanas anteriores a la prueba de anticuerpos (no en la fecha de la prueba, ya que la infección se ha resuelto presumiblemente hace algún tiempo), entre un grupo de personas que dieron positivo en la prueba de anticuerpos, las cifras fueron más de la mitad, excepto en el estudio realizado en Oise (Francia), en el que se pidió a los participantes que informaran de cualquier síntoma respiratorio en los últimos tres

meses, que eran principalmente secreción nasal, tos, dolor de cabeza, cansancio, dolor de garganta y fiebre. Alrededor de la mitad figuraban en la lista de síntomas "importantes" (por lo que la mitad eran asintomáticos o tenían síntomas menores), pero los síntomas "importantes" incluían fiebre, tos y pérdida de las sensaciones olfativas o gustativas. El resultado final es que si definimos los síntomas mayores por la necesidad de hospitalización, el 95% no tuvo síntomas mayores.

Los anticuerpos y la contaminación del aire

Una encuesta sobre anticuerpos de Nueva York proporcionó datos de varias regiones del estado. Hay una tasa obviamente más alta de personas positivas a los anticuerpos en el área de la ciudad de Nueva York, y una tasa dramáticamente más baja en las zonas rurales. Esto podría explicarse (y se explicará) por una mayor transmisión en la ciudad, pero también podría deberse a una mayor contaminación del aire en la ciudad. Ya hay estudios que muestran, por ejemplo, una asociación entre la contaminación del aire y la frecuencia de pruebas positivas de ARN, y entre la contaminación del aire y las muertes atribuidas a COVID-19.

Un estudio estima que "un aumento de 1 microgramo por metro cúbico de partículas finas en el aire se asocia con un aumento del 8% en la tasa de mortalidad de COVID-19 en los Estados Unidos" [16]. Otro estudio encontró una correlación similar en China, Italia y los Estados Unidos utilizando medidas satelitales de materia particulada, Monóxido de Carbono y Dióxido de Nitrógeno [18]. En un estudio realizado en Inglaterra se correlacionó la letalidad de COVID-19 con los niveles de óxido de nitrógeno, dióxido de nitrógeno y ozono [19].

Un estudio italiano mostró una correlación muy alta entre el número de veces que se excedieron los límites de materia particulada en una zona y el número de personas infectadas (es decir, positivas para el ARN). La mayoría de las zonas contaminadas, según esta medida, se encontraban en el norte de Italia [17]. Un estudio realizado en Londres (Inglaterra) mostró una fuerte correlación entre una mayor contaminación del aire y un mayor número de pruebas de ARN por RT-PCR [20].

Volviendo a los datos de Nueva York, la mayor fracción de personas que dieron positivo en la prueba de anticuerpos después de ofrecerse como voluntarios para la prueba en tiendas de comestibles y centros comunitarios se encontraba en la ciudad de Nueva York (20%), seguida de Westchester/Rockland (14%) y Long Island (11%). Las regiones con la fracción más baja que dio positivo fueron la del sur (2,4%), el distrito capital (2,2%) y el centro de Nueva York (1,9%). La Tierra del Sur es una zona montañosa y agrícola en la frontera sur del estado. El Distrito Capital contiene la ciudad de Albany, y depende en gran medida del gobierno, la atención sanitaria y el empleo en la educación. En el centro de Nueva York se encuentra la ciudad de Siracusa. Mientras que una vez fue industrial, la mayoría del empleo se encuentra ahora en la educación, la investigación, la atención médica y los servicios.

Esta evidencia está lejos de demostrar que las pruebas de anticuerpos falsos positivos pueden ser inducidos por altos niveles de contaminación del aire, pero

dado que la positividad del ARN y las muertes por COVID están asociadas con la contaminación del aire, es una hipótesis que debe ser considerada.

Revisión de la línea de tiempo

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

Fase	Descripción	Excepción
Preinfección	No hay ARN, IgM o IgG.	Se detectaron anticuerpos en un número significativo de muestras de sangre antiguas.
Infección	El ARN debería ser detectable.	Fuera del alcance de este documento.
Incubación	Los anticuerpos IgM deberían ser detectables [1][2]. Los IgG pueden llegar a ser detectables.	La información es limitada, ya que la infección suele declararse sólo una vez que se encuentran los síntomas o una prueba de ARN positiva. Nunca se sabe la fecha de la infección.
Resolución sintomática	Si una persona desarrolla síntomas, debe tener ARN, IgM e IgG detectables durante este período.	Hay varios casos en los que las muestras son negativas para todos los anticuerpos analizados.
Resolución asintomática	A pesar de la falta de síntomas en muchas o la mayoría de las personas positivas para el ARN de COVID-19, las personas en esta fase deberían ser igualmente positivas para el ARN, IgM e IgG.	La información es limitada, ya que la mayoría de las personas asintomáticas no se someten a pruebas de ARN.
Cura	No queda ningún virus funcional en el cuerpo, así que la persona debe ser negativa al ARN. La IgM y la IgG serán positivas.	Un número significativo de muestras son negativas para IgM e IgG incluso muchos días después de los primeros síntomas.

Post-infección	En algún momento los anticuerpos IgM decaen y la persona se queda sólo con los anticuerpos IgG.	Un número significativo de muestras son negativas para IgG. No hay información sobre la inmunidad a la reinfección.
----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Conclusiones

Sólo se han encontrado pruebas positivas de anticuerpos COVID-19 en una minoría de la población general, incluso en lugares donde se cree que el virus ha estado circulando durante meses. Estas fracciones se toman generalmente como verdad, pero uno esperaría que un virus altamente infeccioso se haya propagado mucho más ampliamente. Hay mucho en juego en estos datos, si sólo una pequeña minoría de personas tiene anticuerpos COVID-19 IgG, entonces puede ser declarado por los defensores de la vacuna que la inmunidad natural no es posible, y que una vacuna puede ser necesaria, incluso obligatoria.

La fe en estos datos es difícil de entender, ya que no hay pruebas de que la gran mayoría de las personas en las encuestas hayan estado alguna vez "infectadas" (es decir, que hayan dado positivo en el ARN) y no hay pruebas de que los anticuerpos observados durante la encuesta no estuvieran presentes en el pasado. Por otra parte, tampoco hay pruebas de que la mayoría de los que dieron negativo nunca estuvieron verdaderamente "infectados" (es decir, nunca dieron positivo en el ARN).

Determinar la inmunidad también es virtualmente imposible. Obviamente habría problemas éticos al retar a la gente con un virus que se cree que es fatal en algunas personas. Sin embargo, hay un número significativo de personas que dan positivo en las pruebas de ARN después de que los síntomas se han resuelto, y después de las pruebas de ARN negativo. Esto podría utilizarse como prueba de que la reinfección es posible (reforzando el argumento a favor de una vacuna), pero dado que estas personas son asintomáticas, puede que sólo indiquen falsos positivos [30].

Actualmente no hay pruebas de que la presencia de anticuerpos IgG impida que las personas vuelvan a ser positivas para el ARN o, por el contrario, que la ausencia de anticuerpos IgG haga que las personas sean vulnerables a ser positivas para el ARN.

La prueba de que un grupo sin anticuerpos COVID-19 IgG es más vulnerable no podría limitarse a mirar la reaparición del ARN, porque eso suele ocurrir sin síntomas. Incluso si la aparición de ARN con síntomas es más común, uno tendría que demostrar que el riesgo general de enfermedad grave y muerte era mayor, después de ajustar las diferencias de base entre los grupos con y sin anticuerpos IgG.

El único experimento que podría mostrar si las pruebas de anticuerpos son realmente significativas sería una serie temporal de un gran número de personas que actualmente son negativas en todas las pruebas. Este experimento llevaría

mucho tiempo, sería ineficiente (ya que muchas personas nunca darían positivo en ninguna prueba), intrusivo (hisopos nasales y análisis de sangre frecuentes) y obviamente muy caro. Estas son consideraciones prácticas, pero en ausencia de tal experimento estamos casi totalmente en la oscuridad acerca de la prueba de anticuerpos contra COVID-19. Dados los miles de millones que se están gastando en COVID y los billones que se están perdiendo por la economía, seguramente no es imposible hacer una ciencia que valga la pena.

Además, si alguna vez se purificara el virus de personas que fueran positivas al ARN y sintomáticas, esto podría utilizarse para exponer a los animales, y podría usarse para detectar anticuerpos que son definitivamente de COVID-19, y no sólo a las proteínas derivadas del supuesto genoma de 30.000 bases de COVID-19.

Referencias

- [1] Chan J F-W y otros. Un grupo familiar de neumonía asociado con el nuevo coronavirus 2019 que indica la transmisión de persona a persona: un estudio de un grupo familiar. Lancet. 2020 Jan 24.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)
- [2] Zhou F y otros. Curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan (China): un estudio retrospectivo de cohorte. Lancet. 2020 Mar 11.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
- [3] Weixel N. La FDA cambia la política, requiere que los fabricantes envíen datos de pruebas de anticuerpos. The Hill. <https://thehill.com/policy/healthcare/495967-fda-changes-policy-to-require-manufacturers-submit-antibody-test-data>
- [4] qSARS-CoV-2 Prueba rápida de IgG/IgM. Cellex. 2020 7 de abril.
<https://www.fda.gov/media/136625/download>
- [5] DPP COVID-19 Sistema IgM/IgG. Chembio. 2020 14 de abril.
<https://www.fda.gov/media/136963/download>
- [6] SARS-CoV-2 IgG. Abbott. 2020 26 de abril.
<https://www.fda.gov/media/137383/download>
- [7] Prueba rápida Anti-SARS-CoV-2. Autobio. 2020 24 de abril.
<https://www.fda.gov/media/137367/download>
- [8] SARS-CoV-2 Total Ab. BioRad. 2020 1 de mayo.
<https://www.fda.gov/media/137579/download>
- [9] LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. DiaSorin. 2020 29 de abril.
<https://www.fda.gov/media/137359/download>
- [10] Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG). EuroImmuno. 2020 4 de mayo.
<https://www.fda.gov/media/137609/download>
- [11] Inmunoanálisis de la microesfera del SARS-CoV. Centro Wadsworth. 2020 30 de abril. <https://www.fda.gov/media/137541/download>
- [12] VITROS Anti-SARS-CoV-2 IgG. Diagnóstico Clínico Ortopédico. 2020 Apr 24.
<https://www.fda.gov/media/137363/download>
- [13] Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Roche. 2020 2 de mayo.
<https://www.fda.gov/media/137605/download>
- [14] Prueba de anticuerpos IgG COVID-19 ELISA. Laboratorio del Monte Sinaí. 2020 15 de abril. <https://www.fda.gov/media/137029/download>
- [15] Slot E et al. La inmunidad de la manada no es una estrategia de salida realista durante un brote de COVID-19. ResearchSquare. 2020 Abr.
<https://www.researchsquare.com/article/rs-25862/v1>
- [16] Wu X y otros. Exposición a la contaminación atmosférica y mortalidad por COVID-19 en los Estados Unidos. medRxiv. 2020 5 de abril.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20054502v1>
- [17] Setti L y otros. Evaluación de la posible relación entre la contaminación por partículas (PM) y la propagación de la infección por COVID-19 en Italia. SIMA, Universidad de Bolonia, Universidad de Bari Aldo Moro. 2020 Abr.
<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 mayor mortalidad inducida en las regiones chinas con menor calidad de aire. medrxiv. 2020 7 de abril.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.04.20053595v2.full.pdf>

- [19] Travaglio M y otros. Vínculos entre la contaminación atmosférica y COVID-19 en Inglaterra. medRxiv. 2020 16 de abril.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067405v2>
- [20] Sasidharan M et al. Un enfoque basado en la vulnerabilidad para la reducción de la movilidad humana para contrarrestar la transmisión de COVID-19 en Londres, considerando la calidad del aire local. 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 y otros. Las pruebas serológicas facilitan la identificación de la infección asintomática por el SARS-CoV-2 en Wuhan (China). J Med Virol. 2020 Apr 20. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25904>
- [23] Beeler D. PCR y estudios serológicos. Google. 2020 10 de mayo [descargado].
https://docs.google.com/spreadsheets/d/1zC3kW1sMu0sjnT_vP1sh4zL0tF6fHbA6fcG5RQdqSc/edit#gid=0
- [24] Slot E et al. La inmunidad de la manada no es una estrategia de salida realista durante un brote de COVID-19. ResearchSquare. 2020 Abr.
<https://www.researchsquare.com/article/rs-25862/v1>
- [25] Shi Y et al. Respuestas de los anticuerpos contra el coronavirus del SARS y su nucleocápsido en pacientes con SARS. J Clin Virol. 2004 Sep; 31(1): 66-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129167/>
- [26] Por qué necesitamos pruebas de anticuerpos para COVID-19 y cómo interpretar los resultados de las pruebas. Laboratorios Diazyme. 2020.
<http://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests>
- [27] Sethuraman N. Interpretación de las pruebas de diagnóstico del SARS-CoV-2. JAMA. 2020 Mayo 6.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>
- [28] A KK y otros. Perfiles temporales de la carga viral en muestras de saliva orofaríngea posterior y respuestas de anticuerpos séricos durante la infección por el SARS-CoV-2: un estudio de cohorte observacional. Lancet Infect Dis. 2020 May; 20(5): 565-574.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920301961>
- [29] Xiang F et al. Detección de anticuerpos y características dinámicas en pacientes con COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Apr 19.
<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa461/5822173>
- [30] Crowe D. Fallos en la teoría de la pandemia del virus de la corona. El mito infeccioso. 2020 Mar. <http://theinfectiousmyth.com/book/CoronavirusPanic.pdf>
- [31] Wu F y otros. Neutralizando las respuestas de anticuerpos al SARS-CoV-2 en una cohorte de 2 pacientes recuperados de COVID-19 y sus implicaciones. medRxiv. 2020 Mar 30.
<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/06/2020.03.30.20047365.full.pdf>
- [32] Stickler A. Cadena perpetua. BBC News. 2008 Jul 28.
http://news.bbc.co.uk/1/hi/today/newsid_7523000/7523680.stm
- [33] Rendimiento de la prueba de serología autorizada por la EUA. FDA. 2020 6 de mayo [consultado]. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>

Historia de la revisión

Revisión	Cambios importantes
3	Revisiones editoriales. Resumen ejecutivo. El segundo documento no muestra ninguna correlación entre los síntomas de la enfermedad y los niveles de anticuerpos.