

Reflexiones sobre el COVID-19 de un epidemiólogo veterinario

Nacho de Blas

28 de marzo de 2020

Buenos días. Perdón, pero ayer se me hizo tarde esperando a los resultados diarios definitivos, y finalmente he decidido mandaros mis reflexiones por la mañana.

Ayer viernes fue bastante agitado desde el punto de vista político con bastante marejada: reproches de Holanda a Italia y a España, falta de solidaridad de Francia y Alemania, locura en la gestión de la epidemia en Brasil...

Precisamente por las declaraciones de los representantes de Países Bajos (como prefieren ahora que llamen oficialmente a Holanda) y a sugerencia de Lluís Luján he metido en las gráficas a los paisabajenses (o como narices haya que llamar ahorra a los holandeses).

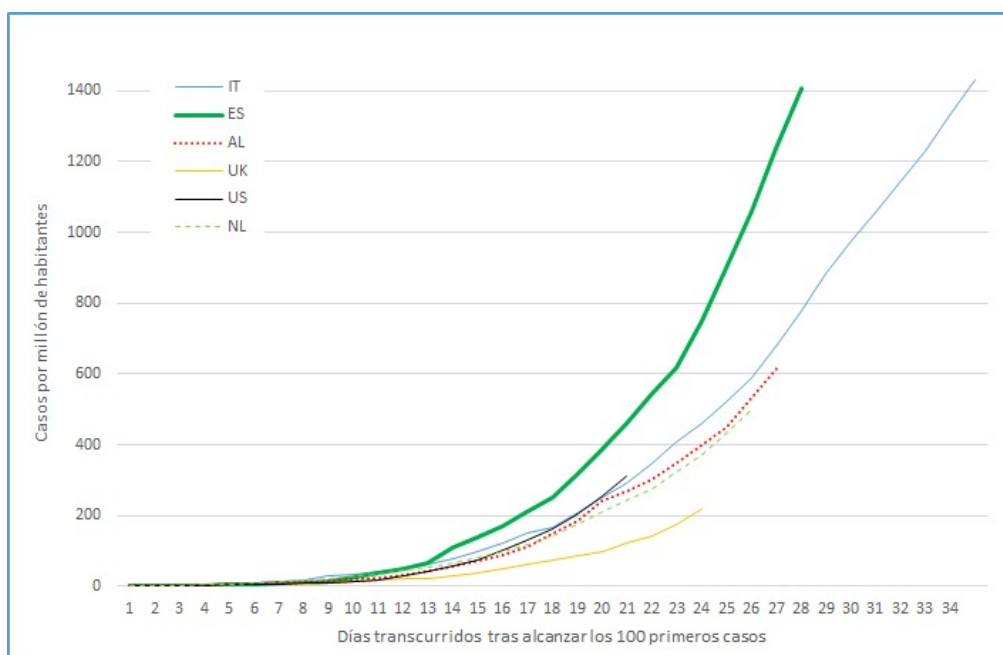
"Holanda deja de ser Holanda: ahora solo se puede llamar Países Bajos" por EFE

<https://www.lavanguardia.com/internacional/20200101/472666520838/holanda-cambio-denominacion-turistica-paises-bajos.html>

Creo que es neerlandeses, pero suena a neardentales (creo que no salen ganando con el cambio).

Y os aviso que su línea en las gráficas no se ve demasiado bien, porque ya son demasiados "jugadores" en nuestra liga, así que no me pidáis que meta a ninguno más.

Empezamos por la prevalencia acumulada (a ver si hoy no me equivoco al copiar la gráfica).

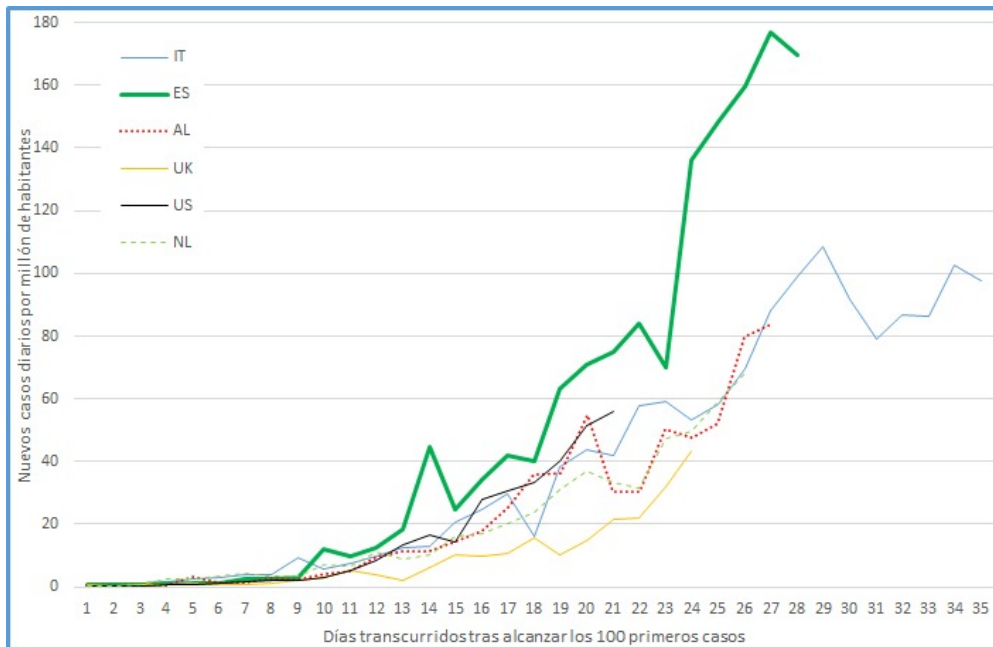


Nota: Disculpad el error, pero en esta gráfica y en la de días anteriores el inicio está ajustado por días transcurridos tras alcanzar 1 caso por millón de habitantes, y en el eje está indicado erróneamente que es al alcanzar los 100 primeros casos que es el ajuste habitual

Lo más destacable es que EEUU ya ha superado la curva de Italia (lo cual entra dentro de lo esperable), y que nuestro recién incorporado Países Bajos (NL con uniforme verde claro a rayas) sigue los pasos de Alemania, ambos completamente en paralelo a Italia. Llevan el mismo ritmo que Italia, pero con apenas un día de diferencia (reajustando los criterios de día 1 estarían justo encima **está ya ajustado a 1 caso por millón de habitantes**). Así que nuestros antiguos territorios

del norte de Europa de momento no tienen mucho de qué presumir. Y finalmente Reino Unido sigue más lento (a pesar de que ya dado positivos su primer ministro y su príncipe heredero), debe ser una evidencia de su poca sociabilidad (algo de lo que los españoles e italianos podemos presumir).

Vamos con la siguiente gráfica de incidencia, que esta siempre es interesante (al menos tiene más picos) y con una versión especial de fin de semana.



Nota: Disculpad el error, pero en esta gráfica y en la de días anteriores el inicio está ajustado por días transcurridos tras alcanzar 1 caso por millón de habitantes, y en el eje está indicado erróneamente que es al alcanzar los 100 primeros casos que es el ajuste habitual

Se trata de resultados consolidados a final de día, así que podemos alegrarnos del pequeño frenazo de España, un alivio temporal para nuestros sanitarios, pero no olvidemos que sigue siendo una ratio de nuevos casos muy elevada, y que no podemos achacar al aumento de la presión diagnóstica (ahora parece ser que después de anunciar a bombo y platillo que se iban a hacer pruebas rápidas masivas, resulta que no se habían recibido más que una pequeña parte de los 640.000 kits anunciados y que encima han salido defectuosos). De cualquier forma, de diagnósticos hablaremos al final de las reflexiones de hoy como tema especial del día.

Es pronto para echar las campanas al vuelo, sobre todo viendo la evolución del resto de países, con EEUU superando también en incidencia a Italia (en fechas equivalentes, no olvidéis que la epidemia empezó antes en Italia), y aunque con unos días de retraso, nuestros "amigos" alemanes y paisajenses (perdón, neerlandeses no se vaya a producir un conflicto diplomático por mi culpa) están a los mismos niveles que Italia en tiempo de juego equivalente.

Seguramente los holandeses (perdón, neerlandeses) dirán que ellos sólo llevan la décima parte de casos (8.603) que Italia (86.498) y un 13% comparado con España (65.719), pero habría que recordarles que su población es de 17,2 millones de neerlandeses (ahora creo que lo he dicho bien) comparados con 60 millones de italianos y 47 millones de españoles (redondeando). Y quizás en sus recomendaciones de dejar sin tratamiento a los ancianos deberían tener en cuenta que oficialmente residen en España más de 14.000 neerlandeses mayores de 65 años, y un total de 61 neerlandeses (supongo que otros tantos o más vivirán en el sur de Italia buscando el sol en la playa). ¿Esa recomendación también se la aplicamos a ellos?

Deciros que también residen oficialmente en España 38.000 alemanes de más de 65 años y 120.000 británicos de más de 65 años... todo eso según estadísticas del Instituto Nacional de Estadística (INE) cuya página web funciona es un ejemplo de transparencia y calidad en proporcionar datos.

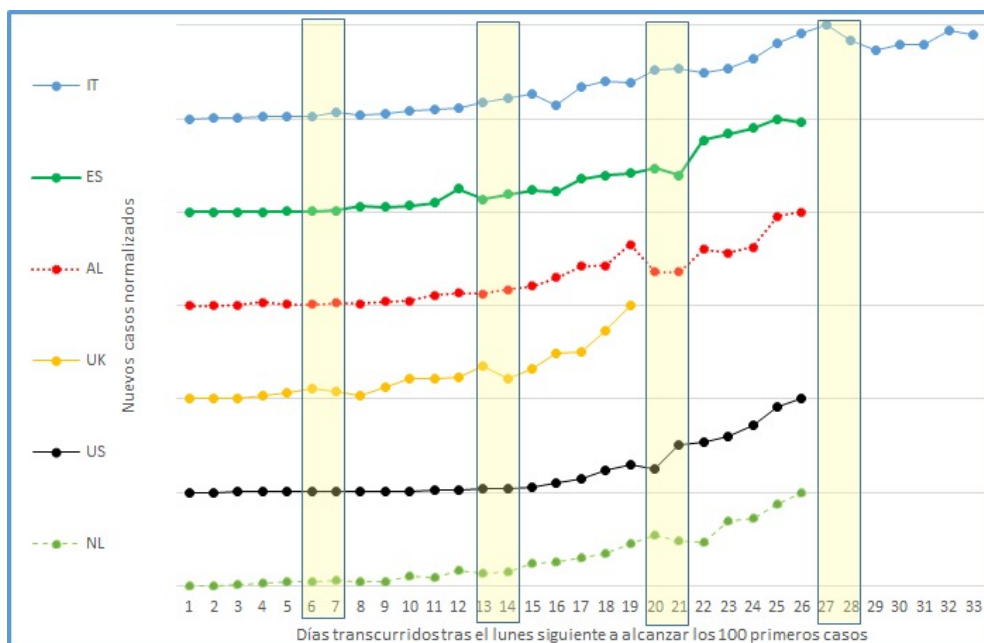
Resumiendo, que nuestros socios alemanes y neerlandeses y nuestros vecinos británicos están calcando casi a la perfección la evolución de nuestros primos italianos. No tienen nada de lo que presumir al menos por el momento.

Y digo "casi calcando" porque si en algo parece que los italianos están demostrando su seriedad es en la notificación de los casos. Tengo una hipótesis retorcida que quiero compartir con vosotros, y que empecé a sugerir esta semana.

Voy a ver si no me enrolló demasiado que tengo a Juanjo Esteban esperándome en Skype para jugar con los datos de sus perros cardiopatas.

Os pongo una nueva gráfica con las incidencias normalizadas. Lo que he hecho es considerar como inicio de la gráfica el lunes siguiente a alcanzar una incidencia relevante (recordad el criterio es alcanzar 100 casos, y quizás habría que cambiarlo al criterio de 1 caso por millón de habitantes, como hacemos con las curvas de mortalidad... me lo pongo de tarea para hoy), y luego ajustar proporcionalmente según el valor mínimo y máximo de la serie de datos de cada país, ya que lo que me interesa es comparar las tendencias. Y para darle emoción, las gráficas separadas para que no se solapen.

¿Os hacéis una idea?... Supongo que hasta que no veáis la gráfica no tendréis claro de lo que estoy hablando.



Nota: Disculpad el error, pero en esta gráfica y en la de días anteriores el inicio está ajustado por días transcurridos tras alcanzar 1 caso por millón de habitantes, y en el eje está indicado erróneamente que es al alcanzar los 100 primeros casos que es el ajuste habitual

¿Ahora mejor? Espero que sí. Lo que observo es que en el momento que los casos se disparan durante el fin de semana (o el sábado, el domingo o ambos días) disminuye el número de notificaciones de casos. Para repuntar al día siguiente del descanso del fin de semana. Especialmente evidente en el caso de Alemania donde hay artículos que confirman esta anomalía.

Italia sería de momento la excepción, con un único descenso dominical que fue acompañado de valores similares durante el resto de la semana... y eso es un buen síntoma. Parece que Italia está llegando al pico, por fin me atrevo a ser optimista y espero que los datos de los próximos días no me quitan la razón.

Me comenta en directo mi compañero Paco Vázquez sobre el ajuste de las gráficas con ese rango. Así que os explico, la idea es que las gráficas muestren con la máxima definición las variaciones existentes, de forma que lo mejor es establecer como 0% la incidencia mínima registrada en ese periodo, y como 100% la incidencia máxima, de esa forma se ve mejor la evolución. Incluso se vería mejor si hiciera la gráfica más alta en el eje Y, ya que se marcarían mejor esos "picos".

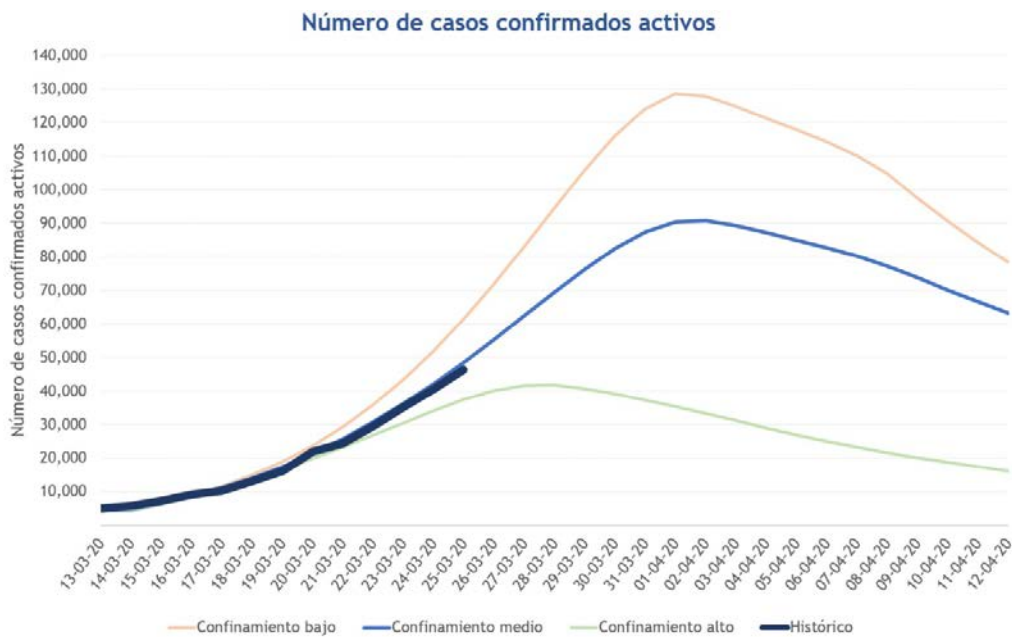
Bueno os dejo de momento esta gráfica como hipótesis de partida, y el martes con los datos del fin de semana y del lunes os la volveré a poner a ver si los picos descendentes de sábados y domingos son casualidad o desidia.

Desde luego en el segundo supuesto, flaco favor están haciendo a los epidemiólogos encargados de realizar las predicciones oficiales del curso de la epidemia.

Por cierto, os vuelvo a recomendar la web de la empresa ZZ Data Labs (<https://zzdatalabs.com/coronavirus-es/>) que ha ampliado contenidos (de los pocos que han empezado a usar gráficos ajustados por población desde hace 2-3 días) y destacar sobre todo su modelo predictivo.

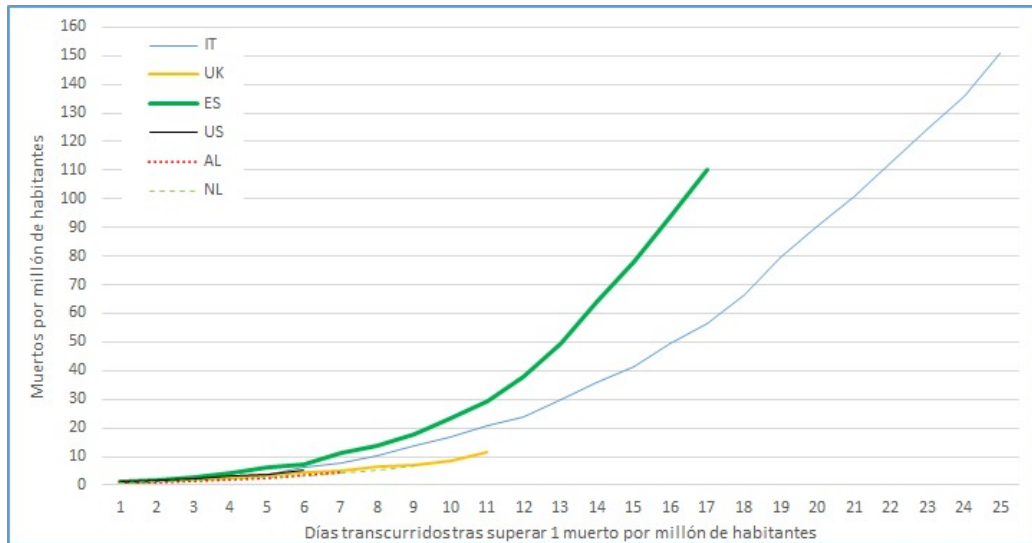
Como sabéis no tengo la intención de hacer ninguna predicción seria basándome en las gráficas que os muestro. Solo estoy comentando lo que ha pasado hasta el momento. Para hacer ese tipo de predicciones hay que formular modelos serios, validarlos y dedicar mucho tiempo a recopilar datos y procesarlos. Mucho más tiempo del que dispongo en este momento (las tareas se me amontonan en la bandeja de entrada del correo).

Pero su modelo de momento funciona estupendamente (al menos por el momento), y todo apunta a que alcanzaremos el pico el 30 de marzo o el 1 de abril.



Fuente: ZZ Data Labs (<https://zzdatalabs.com/coronavirus-es/>)

Vamos rápido con la curva de mortalidad, donde lo único destacable es la incorporación de Países Bajos, con valores similares a Alemania y Reino Unido. Y con EEUU decidiendo si sigue sus pasos o los de Italia.



Y acabar el apartado de gráficas con la gráfica resumen de España, donde se empiezan a acortar distancias entre nuevos casos y casos resueltos (aunque muy levemente). Aunque hay que indicar que este acortamiento es tanto por la disminución de la incidencia ayer, y por el aumento de nuevas altas (manteniéndose prácticamente igual el número de nuevos fallecimientos).



Eso ha hecho que la curva de casos activos empiece a cambiar de tendencia, a ver si en los próximos días se consolida y confirma las predicciones de ZZ Data Labs (a los que no tengo el honor de conocer).

Para finalizar unos comentarios sobre diagnóstico. Prefiero no entrar a discutir el tema de las pruebas rápidas, para no empezar el día enfadado, y dedicar un rato a comentar una serie de trabajos que he estado leyendo esta noche.

No es por presumir de "pitoniso", pero el día 13 de marzo en mi primera reflexión ya indicaba que necesitábamos urgentemente las pruebas de diagnóstico serológico. Cualquier veterinario

sabe que para hacer una adecuada vigilancia epidemiológica de una población (monitoreo, seguimiento, cribado, *screening*... llamadlo como queráis) hay que procesar miles de muestras (algo que es imposible con RT-qPCR, histopatología y demás técnicas avanzadas que nos proporcionan una información supervaliosa desde el punto de vista de la investigación).

La técnica por excelencia es la prueba ELISA ya que permite automatizar el proceso y procesar gran cantidad de muestras en muy poco tiempo (incluso existen espectaculares robots capaces de procesar más de 30.000 muestras diarias). Son pruebas que lo que buscan es detectar los anticuerpos que desarrollan los hospedadores infectados y que evidencian el contacto con el patógeno. Tienen algunos inconvenientes como precisamente la dificultad de distinguir al patógeno de campo de antígenos vacunales (en algunos casos eso está superado gracias a las vacunas DIVA), por el tiempo de espera hasta que aparecen los anticuerpos (10-15 días dependiendo del tipo de anticuerpo) y la inmunidad cruzada con otros patógenos similares.

Por respeto a los grandes inmunólogos que hay en este país no voy a atreverme a contar nada sobre la técnica, ya que podéis encontrar fabulosos trabajos donde se detallan perfectamente todos estos aspectos.

Y por fin, mis deseos empiezan a convertirse en realidad:

“Alemania se plantea un test masivo a la población para ver cuánta se ha inmunizado” por Juan Carlos Barrena

<https://www.diariosur.es/internacional/union-europea/alemania-plantea-test-20200327192524-ntrc.html>

Alemania anuncia que va a empezar a diagnosticar serológicamente a la población incluso planteándose la emisión de certificados de anticuerpos positivos (aquí ser positivo es bueno, no como con la RT-qPCR) y permitir a esas personas inmunizadas incorporarse a su actividad laboral.

Dos cuestiones se me plantean:

Primera: La disponibilidad y fiabilidad de esos test. Curiosamente una empresa alemana Euroimmun anunció este jueves la disponibilidad de pruebas ELISA comerciales para empezar a testar a la población.

EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG

<https://www.coronavirus-diagnostics.com/>

Simultáneamente había localizado el trabajo de Okba y colaboradores (2020) a que hacen referencia en su web. Os pongo el enlace por si alguien quiere entretenerse en leerlo:

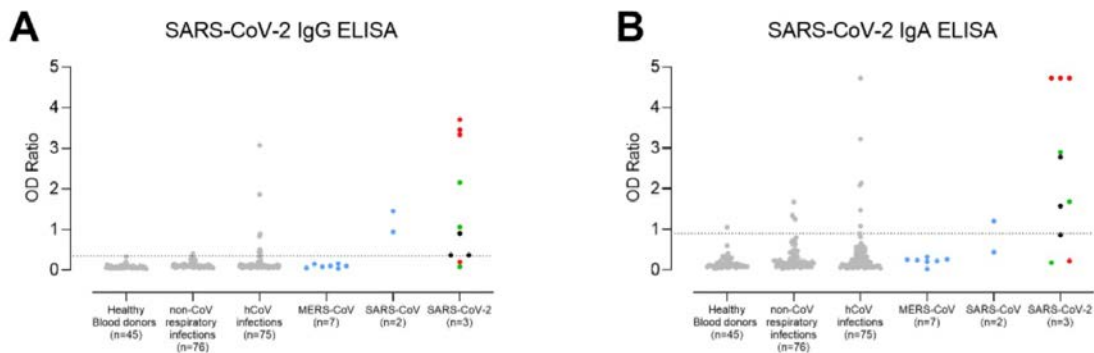
Okba NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Victor M, Corman VM, Mart M, Lamers MM, Sikkema RS, de Bruin E, Chandler FD, Yazdanpanah Y, Le Hingrat Q, Descamps D, Houhou-Fidouh N, Reusken CBEM, Bosch BJ, Drosten C, Koopmans MPG, Haagmans BL. **SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients.** *medRxiv.* 20/03/2020. doi: 10.1101/2020.03.18.20038059

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1.full.pdf+html>

La verdad es que tras leerlo me quedé preocupado. Metodológicamente tiene buena pinta (aunque son mejorables los tamaños de muestra, pero con la urgencia que hay no estamos para ser tiquismiquis).

Sin embargo, los resultados no son todo lo buenos que uno esperaría de una prueba lista para comercializar. Os voy a pegar unas gráficas de dicho trabajo, y por favor corregidme si me equivoco (seguramente por las altas horas de la madrugada en las que lo leí).

Son "solo" cuatro gráficas (insisto que no son más que son del trabajo de Okba et al antes citado)



Fuente: Okba et al. 2020

La empresa alemana le proporciona los dos kits pre-comerciales basados en antígenos IgG e IgA (son dos kits diferentes los que han comercializado), y los prueban en primer lugar con 3 pacientes (uno grave en rojo y dos leves en verde y negro) a los que se les toma muestras en 3 días distintos. Son los de la columna de la derecha en cada gráfica

Y además se prueba con un grupo de sueros de personas completamente sanas (primera columna), otro de personas con problemas respiratorios no achacables a coronavirus humanos (segunda columna), otro con enfermos con síntomas respiratorios causados por coronavirus humanos estacionales (229E, OC43, NL64 y HKU1), (tercera columnas) y finalmente en la cuarta y quinta columna sueros de pacientes con MERS y SARS.

Un pequeño comentario.... Gracias a la inversión en ciencia es posible guardar colecciones de sueros como las utilizadas en este estudio (las muestras de SARS provienen de la epidemia de 2002-2004). Como bien dice el escritor turolense Javier Sierra: "*Hay que decidir si el planeta invierte en futbolistas o en investigadores*".

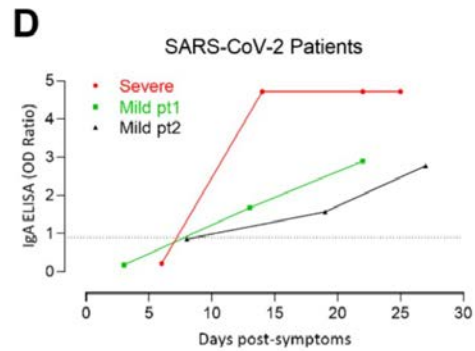
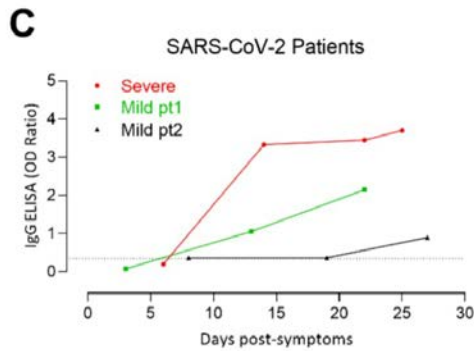
Pues, volviendo a la gráfica. Todos los puntitos por debajo de la línea punteada se corresponderían a resultados negativos, mientras los que están por encima se consideran resultados positivos. ¿Os preocupa algo?

Por una parte, los puntos de infecciones por coronavirus estacionales (creo recordar que en el texto hablan concretamente de OC43) y de SARS que son positivos, y por tanto, como tantas veces he repetido a mis alumnos: son FALSOS POSITIVOS. Es decir, declararíamos inmunes a personas que realmente no lo son. Con SARS no es problema por estar erradicada, pero OC43 es un coronavirus estacional y quedaría por saber si esa inmunidad cruzada también conlleva inmunidad frente al recién llegado SARS-CoV-2.

Con el ELISA IgA es incluso más preocupante ya que da algún falso positivo a sueros de enfermos sin coronavirus.

Por otra parte, tenemos los resultados por debajo de la línea de corte o valor umbral del grupo de SARS-CoV-2 (la última columna)... eso corresponderían con FALSOS NEGATIVOS. Es decir, personas infectadas que no han desarrollado los anticuerpos...

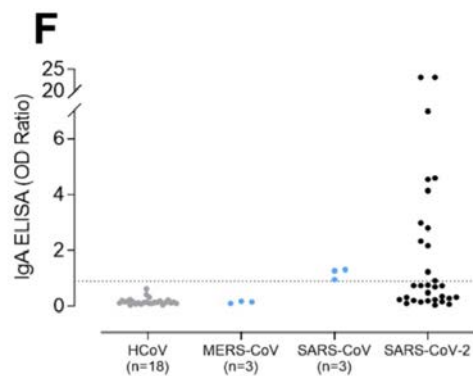
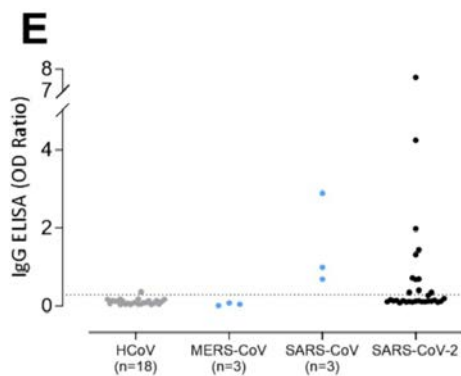
... al menos todavía. No preocuparse, porque en otras dos gráficas de esa misma página tenemos los momentos de toma de muestras



Fuente: Okba et al. 2020

Y vemos que esos falsos negativos corresponden sobre todo a momentos iniciales de la fase sintomática, y como ya he comentado los anticuerpos no se producen inmediatamente, sino que tardan 10-15 días en aparecer, como queda muy claro en estas gráficas. Además, con una mayor producción de anticuerpos cuanto más grave es la enfermedad.

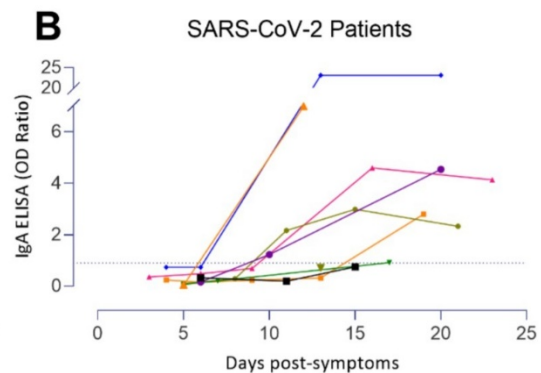
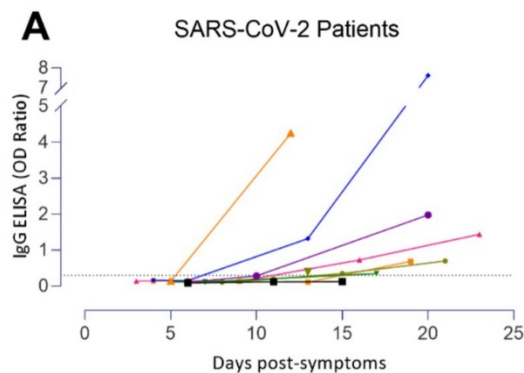
Peeeeerooooo... es un estudio con 3 pacientes (mucho estadística no se puede hacer). Sin embargo, hacen un segundo ensayo incluyendo muestras de 9 pacientes de COVID-19 en Alemania, y otros grupos de comparación infectados por otros coronavirus (en el trabajo podéis leer los detalles)



Fuente: Okba et al. 2020

Por no alargarme mucho, nuevamente hay falsos positivos con SARS y falsos negativos con SARS-CoV-2. Es decir, la especificidad no es perfecta (porque hay falsos positivos), pero la sensibilidad tampoco es espectacular (porque hay muchos falsos negativos).

Os pongo la última gráfica del momento de toma de muestras en este ensayo.



Fuente: Okba et al. 2020

Como se puede ver, esos falsos negativos son en su mayoría debidos a que la muestra se ha tomado demasiado pronto, y que hay que esperar hasta los 15-20 días para conseguir una sensibilidad adecuada. Es decir, que sólo tendría sentido utilizar estos kits cuando hayan pasado al menos 2 semanas (yo apostaría por 3 semanas) después de la aparición de los síntomas, ya que antes la sensibilidad es muy baja (como bien sabemos los que trabajamos en sanidad animal).

No os penséis que los alemanes son unos cracks por haber conseguido desarrollar una prueba serológica... ya hay muchas empresas que la ofrecen desde hace escasos días, y habrá que ver sus fiabilidades antes de tomar la decisión de la empresa proveedora (a ver si no volvemos a tropezar por segunda vez en la misma piedra).

Si alguien se anima, aquí tiene el listado, en el que tenemos el placer de encontrar a la empresa aragonesa CerTest Biotec (<https://www.certest.es/>) ofreciendo kits de diagnóstico molecular (RT-qPCR), siendo una de las primeras en hacerlo. Un aplauso por ellos y por el esfuerzo que están haciendo para aumentar la producción en estos días tan complicados).

“SARS-CoV-2 diagnostic pipeline” por Find
<https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>

Recordáis que había dicho que había dos cuestiones que se planteaban con esos diagnósticos masivos (a lo mejor no, después de tanto rollo).

Segunda: Los individuos serológicamente positivos pueden seguir eliminando el virus. Según datos del eCDC (el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades), hay individuos donde siguen siendo positivos a la presencia de virus (por RT-PCR, aunque hay que comprobar si son viables mediante cultivo celular) durante más de 3 semanas (hablan de casos de 24 días) en muestras respiratorias (nasofaríngeas), y hasta 4-5 semanas en muestras de heces (recordad que los coronavirus llegan bien al intestino, como sabemos bien los veterinarios por otras enfermedades causadas por coronavirus y que cursan con problemas entéricos). De hecho, se dice que un 30% de los pacientes con COVID-19 (ahora no encuentro el sitio donde lo leí para asegurarme del porcentaje) muestran diarrea como síntoma.

Olvidaba poner el enlace al documento del eCDC:

“Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases” por eCDC (Technical Reports)
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf>

Ya prácticamente me voy a despedir, después de haberos dejado lectura para el desayuno. Pero antes me gustaría comentaros que ya se ha descrito la presencia del SARS-CoV-2 en dos perros en Hong-Kong (un pomerania de 17 años y un pastor alemán de 2 años) sin sintomatología, y de un gato en Bélgica, y en este caso con cuadro respiratorio y entérico.

Feliz fin de semana y mañana os cuento más cosas.

Este documento es la transcripción casi literal de mensajes enviados por WhatsApp a colegas y amigos, tan sólo se han corregido algunas faltas ortográficas. No pretende ser ningún documento de referencia, sino tan sólo unas reflexiones personales sobre la evolución de la epidemia de COVID-19 en tiempo real. Los datos y resultados que aquí se muestran no han sido sometidos a ninguna revisión por pares, y puede haber errores involuntarios o por causas ajenas a mi voluntad.



Este documento se distribuye bajo [licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 España](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/)