

Jordi Juanola Pla^{a,b,*}, Berta Ferreiro Rodriguez^c
, Concepció Falga Tirado^d

^a Pulmonology Department, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain

^b Pulmonology, Consorci Sanitari del Maresme and High school of health science, Tecnocampus-Mataró, Pompeu Fabra University, Barcelona, Spain

^c Cardiology Department, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain

^d Internal Medicine Department, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: jjuanola@cscdm.cat (J.J. Pla).

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.014>

Utilización de antisépticos orales para la infección por SARS-CoV-2



Use of oral antiseptics for SARS-CoV-2 infection

Sr. Editor:

La crisis sanitaria desencadenada por la pandemia del SARS-CoV-2 (COVID-19) y su rápida instauración han situado a la humanidad ante un patógeno que no puede ser combatido de momento con ningún tratamiento farmacológico con evidencia científica suficiente¹. En espera de los resultados de ensayos clínicos en marcha con diferentes opciones terapéuticas y, más adelante, de una vacuna que permita conseguir inmunidad poblacional, son necesarias soluciones intermedias, rápidas, seguras y verificables con un limitado esfuerzo de investigación. Un reciente estudio relata que los pacientes afectados por COVID-19 presentan una elevada carga viral en orofaringe, especialmente durante la primera semana tras el inicio de los síntomas, lo que explicaría en parte su elevada transmisión, su contagiosidad y su rápida extensión geográfica².

También es conocido que diferentes antisépticos (povidona yodada) tienen acción virucida en piel y mucosas, y son bien tolerados para tratamientos de corta duración³. En 2015, un estudio comunicó que la aplicación *in vitro* de productos antisépticos con povidona yodada conseguía una disminución en los títulos de los virus MVA (Vaccinia Ankara Modificada) y MERS-CoV (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio), correspondientes a una inactivación viral superior al 99% tras 30 y 15 segundos de aplicación del producto para enjuague bucal (concentración al 1%) en el MVA y el MERS-CoV, respectivamente⁴. Estas investigaciones fueron ampliadas posteriormente y con resultados parecidos tanto en el caso de bacterias (*Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*) como en otros virus (SARS-CoV, gripe A-H1N1 y rotavirus), hallazgos que se resumen en otra publicación de agosto de 2019, previa a la situación de epidemia⁵.

Sería factible plantear la hipótesis de que el tratamiento con enjuagues bucales/gargarismos con antisépticos (povidona yodada u otros) podría contribuir a disminuir la carga viral de COVID-19 en los pacientes enfermos, así como reducir la contagiosidad a través de gotas respiratorias hacia otras personas y hacia el entorno⁴. Podría ser relativamente sencillo y rápido comprobar esta hipótesis aplicando el método científico con un estudio diseñado con datos apareados (*cross-over* o *within patient*) que exige un menor número suficiente de pacientes, valorando la carga viral antes y después (en diferentes tiempos) de la aplicación del antiséptico oral. Preguntas relevantes a resolver serían la estimación de la concentración mínima necesaria del producto para obtener resultados positivos minimizando efectos adversos, así como determinar el tiempo durante el cual la carga viral en orofaringe es suficientemente baja como para tener un efecto protector para el

paciente, para otras personas y para el entorno. Igualmente, sería de interés valorar si la disminución de la carga viral en orofaringe podría tener algún efecto clínicamente relevante en los pacientes.

Hay que señalar que los estudios citados anteriormente^{4,5} han estado patrocinados por un fabricante específico de povidona yodada, por lo que debería garantizarse la independencia de los grupos de investigación para evitar conflictos de intereses, así como para plantear otras opciones profilácticas/terapéuticas posibles, sobre todo para dar respuesta a aquellos sujetos con infección por COVID-19 en los que la povidona yodada presenta alguna contraindicación o precaución (embarazadas, niños, bocio o hipertiroidismo), como recoge la ficha técnica del producto: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/36339/FT_36339.html.

En caso de obtenerse resultados positivos, esta opción terapéutica podría ser una solución práctica y segura en espera de terapias más efectivas o de una vacuna adecuada. Podría indicarse para periodos relativamente breves (1-2 semanas), coincidiendo con la etapa de mayor contagiosidad. La aplicación por parte del paciente (en aislamiento domiciliario o durante un ingreso hospitalario) sería sencilla de aprender y de llevar a cabo. Por otro lado, la accesibilidad a los antisépticos es alta y con un coste reducido, por lo que esta alternativa podría ser factible para países con bajos recursos económicos.

Esta propuesta se ha hecho llegar al Ministerio de Sanidad del Gobierno de España en nombre del Grupo de Trabajo de Utilización de Fármacos de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Los médicos de familia viven en primera línea la atención a pacientes con COVID-19 e intentan manejar la elevada incertidumbre general y la de los actuales fármacos utilizados, todos ellos fuera de ficha técnica y sin evidencia científica que los respalde¹. Posibles soluciones como la propuesta, de confirmarse su efectividad, aunque sea modesta, contribuirían a mejorar el abordaje de la infección por SARS-CoV-2 tanto en atención primaria como en los hospitales. En la situación actual de crisis sanitaria, cualquier paso adelante es un gran paso.

Bibliografía

- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- Kai-Wang To K, Tak-Yin Tsang O, Leung W-S, Raymond Tam A, Wu T-C, Lung DC, 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
- Reynolds JEF, Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 1.ª ed española Barcelona: Pharma Editores, S.L.; 2003.
- Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Rapid and effective virucidal activity of povidone-iodine products against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). Infect Dis Ther. 2015;4:491–501. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-015-0091-9>.

5. Eggers M. Infectious disease management and control with povidone iodine. *Infect Dis Ther.* 2019;8:581-3, <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-00260-x>.

Vicente Palop Larrea^{a,b} y Miguel Ángel Hernández Rodríguez^{a,c,*}

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Grupo de Trabajo de Utilización de Fármacos de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria*

^b *Unidad de Aparato Locomotor, Consulta de Fibromialgia, Hospital de Dénia-Marina Salud, Asesor Médico de Ribera Salud, Dénia, Alicante, España*

^c *Servicio Canario de la Salud, Plan de Salud de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelahr@gmail.com

(M.Á. Hernández Rodríguez).

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.014>

Reacciones cruzadas entre factor reumatoide e IgM SARS-CoV-2



Cross-reactions between rheumatoid factor and IgM SARS-CoV-2

Sr. Editor:

Tras el inicio de la infección por SARS-CoV-2 se ha prestado especial atención en proteger y reducir la transmisión en poblaciones vulnerables. De los métodos descritos por Hernández-Pérez et al.¹, así como test rápidos de inmunoglobulinas², los métodos más utilizados son la detección de ácidos nucleicos y pruebas basadas en la reacción antígeno-anticuerpo. Nos parece importante incidir sobre la posibilidad de reacciones cruzadas IgM entre factor reumatoide e IgM SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas con factor reumatoide elevado como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren.

La reacción en cadena de la polimerasa inversa (RT-PCR) requiere al menos 4-6 h y presenta un elevado coste. Es la técnica más útil para el diagnóstico de infección activa y se debe considerar de elección ya que: a) detecta la presencia del virus en las muestras de nasofaringe en fase aguda; b) pueden utilizarse muestras como aspirado endotraqueal, broncoaspirado y lavado broncoalveolar; c) permite estudiar un gran número de pacientes por la posible automatización de los procedimientos, y d) es más sensible (S) y específica (E) que los otros métodos disponibles. Tiene menor cantidad de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN). La interpretación de la PCR se debería hacer prudentemente y dentro de cada contexto clínico, especialmente cuando el resultado es negativo.

Recientes trabajos en COVID-19 se han centrado también en los inmunoensayos (*enzyme-linked immunosorbent assay* [ELISA]) y en los test rápidos de antígenos y anticuerpos². Por un lado, el test ELISA es una prueba inmunoenzimática que determina la presencia de anticuerpos IgM e IgG, o una combinación de IgM + IgA. Dentro del segundo grupo hay los que detectan antígenos o los que detectan anticuerpos (IgM/ IgG).

Para la detección de antígenos no existen muchos estudios que demuestren su S y su E en SARS-CoV-2 en frotis nasofaríngeo. Sin embargo, parece ser que la carga viral es mayor en las fosas nasales que en la orofaringe, y que en los primeros días de infección la carga viral oscila entre 104 y 108 ejemplares de ARN/ml. Esto sugeriría que la detección de Ag del SARS-CoV-2 podría tener buena S si hay un buen anticuerpo disponible. Las ventajas de esta prueba son la S adecuada y la rapidez, ya que los ensayos de inmunocromatografía suelen generar resultados en unos 15-30 min. La principal desventaja es la dificultad de procesar muchas muestras en un corto período de tiempo.

La detección de anticuerpos IgM e IgG específicas permiten caracterizar la respuesta inmune al virus de una manera cualitativa y cuantitativa. Tras infección por SARS-CoV-2, la IgM se detecta a partir de los 3-5 días del inicio los síntomas y desaparece hacia el día 21 postinfección. Posteriormente aparece la IgG, que normal-

mente se detecta a partir de los 14 días y va aumentando durante el periodo de convalecencia. Las IgG se mantienen en sangre más allá del periodo de convalecencia, proporcionando la esperada inmunidad a largo plazo, todavía pendiente de confirmarse^{3,4}.

Recientemente se ha estudiado mediante técnicas *gold immunochromatography assay* (GICA) y ELISA la posible interacción en las pruebas de detección de anticuerpos IgM por SARS-CoV-2 en 86 muestras de suero de varios pacientes: 5 sueros (+) para la IgM del virus de la influenza A (gripe A), 5 sueros (+) para la IgM del virus de la influenza B (gripe B), 5 sueros (+) para la IgM de *Mycoplasma pneumoniae*, 5 sueros (+) para la IgM contra *Legionella pneumophila*, 6 sueros de pacientes con infección por VIH, 36 sueros (+) para factor reumatoide IgM (RF-IgM), 5 sueros de pacientes hipertensos, 5 sueros de pacientes con diabetes mellitus y 14 sueros con infección por SARS-CoV-2⁵. Se analizaron los factores que producen anticuerpos IgM FP. Además, se utilizó la prueba de disociación de urea para disociar el suero IgM+ de SARS-CoV-2 utilizando la mejor concentración de disociación. Se detectaron IgM+ para SARS-CoV-2 en 22 sueros RF-IgM+ de nivel medio-alto y, como era de esperar, en las 14 muestras de pacientes con COVID-19. Los 50 sueros restantes resultaron negativos. Cuando se utiliza GICA y ELISA para detectar SARS-CoV-2 IgM, se cuantifica indirectamente el nivel de RF-IgM en el suero y se debe realizar la prueba de disociación de la urea para evitar el riesgo de resultados FP. Cuando la concentración de disociación de urea era de 6 mol/l, la IgM de SARS-CoV-2 resultó positiva en un único suero de RF-IgM+ de nivel medio-alto y en los 14 sueros de pacientes con COVID-19. Cuando la concentración de disociación de urea fue de 4 mol/l y el índice de avidéz (AI) inferior a 0,371 se ajustó a negativo, los resultados de la prueba fueron positivos para SARS-CoV-2 en 3 sueros RF-IgM+ de nivel medio-alto, así como en los 14 sueros COVID-19. Los autores concluyeron que, para detectar SARS-CoV-2 IgM, se evaluará el nivel de RF-IgM en el suero y se debe realizar la prueba de disociación de la urea para evitar el riesgo de resultados FP.

Sin embargo, el test de disociación de la urea no puede eliminar completamente la interferencia de RF-IgM. Por lo tanto, cuando los resultados de SARS-CoV-2 IgM todavía son positivos después de la disociación de la urea, se debe utilizar la PCR para el diagnóstico de ácido nucleico viral. Estos datos sugieren que los métodos descritos se deberían utilizar para eliminar o reducir el impacto de la reacción cruzada cuando se utilizan métodos GICA y ELISA para la detección de IgM SARS-CoV-2. Este hecho supondría una mejora en el cribado de casos sospechosos y grupos de alto riesgo, así como en la evaluación, prevención y control de SARS-CoV-2.

La rápida evolución de la pandemia ha requerido una respuesta ágil y acelerada. El aprendizaje sobre SARS-CoV-2 se ha ido incrementando a lo largo del tiempo, pero aún quedan por estudiar discordancias en los métodos de diagnóstico de la enfermedad. Es importante intensificar estudios de cada uno de los test y las causas de los posibles resultados FP, y especialmente en enfermedades con FR+ como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren.