

## 40-cycle RT-PCR test for Covid 19: A weapon of mass destruction?

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades sanitarias chinas comunicaron a la Organización Mundial de la Salud (WHO) la aparición de casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, Hubei-China. El 7 de enero de 2020 anunciaron oficialmente que el agente causal era un nuevo coronavirus, cuya secuencia genómica fue publicada el día 10 de enero de 2020 ([www.virological.org](http://www.virological.org)<sup>1</sup>). El nuevo coronavirus ha sido nombrado SARS-CoV-2 por el Committee on Taxonomy of Viruses y se afirma que es el causante del "Covid-19"<sup>2-3</sup>

El 23 de enero de 2020 Corman et al<sup>4</sup> publicaron online "**Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR**" en la revista Eurosurveillance. A partir de ese momento, todos los organismos internacionales incluyendo la OMS, los CDC, científicos de diversas universidades, las farmacéuticas y los ministerios de sanidad de casi todos los gobiernos mundiales aceptaron aquel artículo como el protocolo estándar de diagnóstico del SARS-nCoV2.

Curiosamente, el artículo fue enviado a la revista el día 21 de enero de 2020 y aceptado para su publicación al día siguiente. Por lo que es virtualmente imposible que dicho artículo hubiese sido revisado por pares de forma que no fue evaluado por científicos independientes que determinasen si la información, los métodos empleados y las conclusiones obtenidas eran correctas.

El Prof. Drosten y la Dra. Reusken pertenecen al consejo editorial de Eurosurveillance (<https://www.eurosurveillance.org/board>) y se saltaron todos los controles habituales de este tipo de publicaciones. Además, varios de los autores firmantes del artículo tienen graves conflictos de intereses. Olfert Landt y Marco Kaiser son respectivamente director gerente y asesor científico de TIB Molbiol que fue la primera empresa en fabricar los kits de PCR aceptados para Covid-19 (Light Mix). Igualmente, Victor Corman y el prof. Drosten ocultaron su trabajo en Labor Berlin Charité Vivantes GmbH, encargado de realizar pruebas PCR para Covid-19 en Alemania.

Finalmente, dicho protocolo fue enviado a OMS (Ginebra) el 17 de enero de 2020 siendo inmediatamente aprobado, *recomendando inmediatamente su uso a nivel mundial como estándar de diagnóstico*, casi una semana antes de su publicación. En aquel momento, no existía ninguna crisis sanitaria ya que no se conocía ningún caso fuera de China por lo que su aprobación urgente fue injustificada e irresponsable.

Poco después, el propio Tedros Adhanom, *director general de la OMS*, declaró el 16 de marzo 2020 que tenía "*un mensaje simple para todos los países: Test, Test, Test*"<sup>5</sup> y casi todos los países iniciaron una evaluación masiva de población asintomática con nulas bases epidemiológicas para su realización

En noviembre de 2020, 22 científicos de renombre internacional llevaron a cabo una revisión externa por pares (*external peer review*) del artículo de Corman para valorar de forma independiente su calidad y exactitud. En dicha publicación Borger et al<sup>6</sup> concluyeron que el artículo publicado sin garantías en Eurosurveillance contiene nueve errores científicos graves y tres inexactitudes menores.

La explicación pormenorizada de dichos errores científicos excede el cometido de este editorial por lo que solo se enumeran a continuación

1.- Concentraciones extremadamente altas de cebadores, de ADN polimerasa y sulfato de magnesio. Esto conduce a un aumento de las uniones inespecíficas, de amplificaciones y de la falta de especificidad para identificar el virus SARS-CoV-2.

2. Cebadores no específicos (letras oscilantes) que podrían dar origen de varias secuencias de cebadores directos y otros tantos inversos que no se relacionan en lo absoluto con el SARS-CoV-2 por lo que la prueba no es una herramienta específica para su diagnóstico

3.- La prueba no puede discriminar entre el virus completo (infeccioso) y los fragmentos virales.

4.- Una diferencia de 10°C con respecto a la temperatura de anillamiento del primer par de cebadores RdRp (directo y reverso) cuando debería ser de 2°C

5.- Los genes escogidos fueron erróneos porque: 1a) no representaban la totalidad de la longitud del virus. 1b) El gen E es inespecífico y esta presente en todos los coronavirus. 1c) el gen N que al menos aseguraba que se tratase de un SARS-1 o SARS-CoV2 fue retirado por la OMS del protocolo por falta de sensibilidad.

6.- El gen RdPd propuesto por Corman et al<sup>4</sup> contiene demasiadas letras oscilantes por lo que se podrían sintetizar 2 cebadores directos, 4 cebadores reversos diferentes y 8 sondas distintas lo que aporta una variabilidad excesiva desde el punto de vista de los test comerciales para asegurar su especificidad.

7.- Los productos de PCR no han sido validados a nivel molecular.

8.- La prueba de PCR no contiene un control positivo único para evaluar su especificidad para el SARS-CoV-2 ni un control negativo para excluir la presencia de otros coronavirus, lo que hace que la prueba no sea adecuada como herramienta de diagnóstico específica para identificar el SARS-CoV-2. virus.

9.- No se especifica el un numero de ciclos para que una prueba sea positiva. Posteriormente la OMS recomendó entre 40 y 45 ciclos lo que resulta totalmente erróneo desde el punto de vista científico

Recientemente, Bruno R y Schinder E<sup>7</sup>. realizaron otra revisión crítica del artículo de Corman et al<sup>4</sup> centrada en la "*Inespecificidad del test de RT-PCR en Tiempo Real para detectar COVID-19*" en el que se demuestra la incapacidad del test RT-PCR para discriminar entre diversas cepas de coronavirus y para confirmar el diagnóstico molecular de la infección por el nuevo virus SARS-CoV-2.

El protocolo de Corman et al<sup>4</sup> se basa en la detección de 3 genes virales: N, E y RdRp. Teóricamente, los dos primeros no detectan coronavirus humanos comunes, pero si Betacoronavirus asociados a murciélagos, pero sus estudios demostraron su incapacidad para detectarlos.

Solo, el test para el gen RdRp sería específico para detectar coronavirus SARS-CoV-2. Sin embargo, los resultados demostraron que la detección del gen RdRp no es específica para SARS-CoV-2 por compartir homologías con secuencias de otros coronavirus humanos, animales y secuencias genómicas presentes en cromosomas humanos (similitudes entre el 97-100%) que pueden presentar reactividad cruzada con otros virus y secuencias genómicas presentes en cromosomas humanos. Por ello, este test presenta un elevado riesgo de inespecificidad asociado con resultados falsos positivos. De hecho, algunos de los test PCR para Covid-19 reconocen abiertamente la posible interferencia por virus Influenza A (H1N1), virus Influenza B (Yamagata), virus sincitial respiratorio tipo B, adenovirus respiratorios (tipos 3 y 7), virus parainfluenza (tipo B), mycoplasma pneumoniae y clamidia pneumoniae.

Pero si hay una crítica unánime a nivel mundial es la total incorrección en el número de ciclos utilizados mundialmente para diagnosticar el Covid-19. Ya desde febrero 2020, Wang Chen, *presidente de la Academia China de Ciencias Médicas,*

admitió en que *“las pruebas de PCR tienen solo un 30 al 50% de precisión”*<sup>8</sup>. Sin embargo, inexplicablemente, el test PCR se ha seguido realizando a nivel mundial con 40, o incluso 45 ciclos de amplificación.

En abril 2020, La Scola et al<sup>9</sup> comprobaron que el porcentaje de cultivos virales positivos obtenidos de las muestras nasofaríngeas (teóricamente SARS-CoV2) y el número de ciclos a los que se detectó la infección se correlacionaba de forma inversa. Así, mientras con 17 ciclos el test era totalmente preciso, a partir de ese número disminuía progresivamente alcanzando un nivel de error del 100% a partir del ciclo 34.

A pesar de que en el mes de agosto 2020, el propio Dr. Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas desde 1984, aceptó públicamente a los medios de comunicación que *“era extremadamente difícil detectar cualquier virus vivo en una muestra (above threshold of 33 cycles)”*<sup>10</sup>.

Sin embargo, ha tenido que transcurrir casi un año desde el inicio de esta crisis sanitaria para que la OMS<sup>11</sup> aceptase oficialmente que *“As the positivity rate for SARS-CoV-2 decreases, the positive predictive value also decreases. This means that the probability that a person who has a positive result (SARS-CoV-2 detected) is truly infected with SARS-CoV-2 decreases as positivity rate decreases, irrespective of the assay specificity. Therefore, healthcare providers are encouraged to take into consideration testing results along with clinical signs and symptoms, confirmed status of any contacts, etc.”* Añadiendo que con ese número de amplificaciones *“the distinction between background noise and actual presence of the target virus is difficult to ascertain.”*

De hecho, existe un consenso total de que las pruebas de PCR realizadas con 40 ciclos de amplificación no pueden distinguir entre virus *“vivos”* y partículas virales inactivas (*no infecciosas*) y, por lo tanto, no pueden utilizarse como herramienta de diagnóstico. Tampoco pueden confirmar que el 2019-nCoV sea el agente causante de los síntomas clínicos, ya que la prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros microorganismos o incluso nuestros propios genes.

Otro aspecto importante para la posible anulación de este test como método diagnóstico del Covid-19 es la falta absoluta de un patrón oro con que comparar los resultados del test<sup>12</sup>. En ese artículo Watson afirma que *“solo un virus, probado mediante aislamiento y purificación, puede ser un estándar de oro sólido, solo el aislamiento del virus, es decir, una prueba inequívoca de virus, puede ser el estándar de oro”*

Pero dicha comparación del test frente al cultivo aislado y purificado nunca se ha hecho. Además, dicho cultivo parece no existir (*o no estar disponible*), según han sido reconocido por los gobiernos de varios países y el propio documento del Centro of Disease Control and Prevention. En un documento titulado *“CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel”*<sup>13</sup> y publicado el 13 de Julio de 2020 reconoce en la sección *“Características de rendimiento”* (pág. 39) que *“Dado que actualmente no hay disponibles de virus aislados cuantificados del 2019-nCoV, los ensayos [pruebas de diagnóstico] diseñados para la detección del 2019 – El ARN de nCoV se probó con cepas caracterizadas de ARN de longitud completa transcrito in vitro...”*

Desde el comienzo de la crisis sanitaria, la creencia en la validez de estas pruebas de PCR es tan fuerte que se asemeja a un fanatismo que no tolera contradicción por parte de los médicos y científicos oficialistas cuando ya se habla de un 95% de falsos positivos sobre todo cuando se realiza en pacientes asintomáticos.

Uno de los principios básicos de la medicina ha sido correlacionar la sintomatología clínica, la exploración física y las pruebas complementarias para llegar a cualquier diagnóstico de enfermedad. Asumir que una persona totalmente asintomática esta enferma de Covid-19 porque un test PCR con 40 ciclos de amplificación ha dado positivo es simplemente una falsedad científica.

Si se tratase de unos pocos casos, dichos diagnósticos probablemente erróneos no tendrían demasiada importancia, pero cuando ese error probablemente implica a 2/3 de los casi 95 millones de personas diagnosticados de Covid-19 hasta la actualidad, se trata de un error de proporciones monstruosas con enormes repercusiones sociales, sanitarias y económicas a nivel mundial.

De la misma forma, una parte significativa de los 2 millones de fallecimientos por infartos, cáncer, accidentes cerebrovasculares, traumatismos y otras enfermedades han sido etiquetados erróneamente de Covid-19 solo por dar positivo a un test PCR amplificado 40 ciclos.

La economía mundial ha presentado un grave retroceso durante el año 2020. Los descensos del PIB en el segundo semestre del año han variado entre el 4 y el 22% con la única, y curiosa, excepción de China cuyo PIB se incrementó en un 4.9%

La toma de decisiones políticas a todas luces inadecuadas por estar basadas en diagnósticos mayoritariamente erróneos, han causado devastadoras consecuencias para la economía del país sin haber producido ninguna ventaja sanitaria según los estudios realizados por diversas universidades de USA y Europa.

Dichas decisiones se han caracterizado por su notoria arbitrariedad obligando a confinamientos de la población, toques de queda, cierres perimetrales, limitaciones de aforos, cierre de actividades no consideradas como esenciales y un largo etcétera de decisiones deletéreas para la población que han llevado a la ruina económica de millones de familias y cierre de numerosas pequeñas y medianas empresas que son la base de la economía productiva.

Probablemente, en un futuro no muy lejano las consecuencias sociales y económicas de estas decisiones no soportadas por información científica serán derimidas en los tribunales de justicia a nivel mundial

### **Bibliografía**

1.- Zhang Y-Z. Novel 2019 coronavirus genome. *Virological*. [Accessed 21 Jan 2020]. <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>

2. WHO Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

3. Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536–544 (2020). DOI <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

4.- *Corman V, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu D, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders D, Haagmans B, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans M, Drosten C.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):pii=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

- 5.- <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---16-march-2020>
- 6.- Borger P, Malhotra R, Yeadon M, Craig C, McKernan K, Steger K, McSheehy P, Angelova L, Franchi F, Binder T, Ullrich H, Ohashi M, Scoglio S, Doesburg M, Gilbert D, Klement R, Schrufer R, Pieksma B, Bonte J, Dalle B, Corbett K, Kämmerer U. External peer review of the RTPCR test to detect SARS-CoV-2 reveals 10 major scientific flaws at the molecular and methodological level: consequences for false positive results. November 2020. DOI: [10.5281/zenodo.4298004](https://doi.org/10.5281/zenodo.4298004)
- 7.- Bruno R & Schneider E. “*Inespecificidad del test de RT-PCR en Tiempo Real para detectar COVID-19*” (pendiente de publicación)
- 8.- <https://www.scmp.com/tech/science-research/article/3049858/race-diagnose-treat-coronavirus-patients-constrained-shortage>
- 9.- La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimalder C, Colson P et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 39(6): 1059–1061.
- 10.- <https://www.nytimes.com/2020/08/29/health/coronavirus-testing.html>
- 11.- <https://www.who.int/news/item/14-12-2020-who-information-notice-for-ivd-users>
- 12.- Watson J. Interpreting a covid-19 test result BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1808>
- 13.- <https://www.fda.gov/media/134922/download>