

Tiempo de contagio de pacientes con SARS-CoV-2: un análisis a diez meses de la pandemia

Time of contagion of patients with SARS-CoV-2: Analysis at ten months of pandemic

Juan E. Quiroz-Aldave, María del Carmen Durand-Vásquez,
Juan Valencia de la Cruz, José E. Cabrejo-Paredes,
Alex Castañeda-Sabogal y Miguel A. Ruiz-Barrueto

Recibido 3 julio 2020 / Enviado para modificación 10 abril 2021 / Aceptado 18 mayo 2021

RESUMEN

Bajo las actuales circunstancias de la pandemia por COVID-19, y dada la posibilidad de colapso de los sistemas de salud debido al aumento de contagios a nivel mundial, es necesario establecer el tiempo en el que un paciente infectado con SARS-CoV-2 mantiene la condición de contagiante. Determinar con mayor precisión la fase de transmisibilidad del agente infeccioso servirá para estandarizar el periodo de aislamiento del paciente y evitará la diseminación del virus a nivel comunitario y su reincorporación a la actividad laboral de forma segura. Mediante pruebas moleculares se ha establecido que el ARN viral es detectable en el tracto respiratorio desde 2 a 3 días antes de la manifestación de síntomas; alcanza su máximo nivel al inicio de los síntomas y disminuye progresivamente en los siguientes 7 u 8 días en la mayoría de pacientes. Sin embargo, la detección persistente del ARN viral mediante RT-PCR no necesariamente significa que el paciente conserve su capacidad infectante. Se ha reportado que en casos leves y moderados de COVID-19, la capacidad replicativa del virus perdura hasta el día 9 desde el inicio de síntomas, mientras que, en casos severos y críticos, se prolonga hasta el día 20 desde la aparición de síntomas. Actualmente, las estrategias propuestas por la OMS y los CDC para definir el tiempo de aislamiento de los contagiados se basan en el tiempo de manifestación de síntomas y la evolución clínica del paciente.

Palabras Clave: aislamiento de pacientes; periodo de transmisión; COVID-19 (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Under the current circumstances of the COVID-19 pandemic and given the possibility of collapse of health systems due to the increase in infections worldwide, it is necessary to establish the time in which a patient infected with SARS-CoV-2 maintains the contagious condition. Determining the infectious agent's transmissibility phase with greater precision will serve to standardize the isolation period of the patient and will prevent the spread of the virus at the community level and its safe return to work. Through molecular tests it has been established that viral RNA is detectable in the respiratory tract from 2 to 3 days before the manifestation of symptoms, reaching its maximum level at the onset of symptoms and decreasing progressively in the following 7 or 8 days in most of patients. However, persistent detection of viral RNA by RT-PCR does not necessarily mean that the patient remains infectious. It has been reported that in mild and moderate cases of COVID-19, the replicative capacity of the virus lasts until day 9 from the onset of symptoms, while, in severe and critical cases, it lasts until day 20 from the onset of symptoms. Currently, the strategies proposed by the WHO and the CDC to define the isolation time of those infected are based on the time of manifestation of symptoms and the clinical evolution of the patient.

JQ: MD. Hospital de Apoyo Chepén. Chepén. Perú.
quirozaldave@hotmail.com
MD: MD. Esp. Medicina Familiar. Hospital de Apoyo Chepén. Chepén, Perú.
mdurandvasquez@hotmail.com
JV: MD. Hospital de Apoyo Chepén. Chepén. Perú.
juvaldoc@hotmail.com
JC: MD. Esp. Medicina Familiar. M.Sc. Salud Pública. Ph.D. Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo. Perú.
jcabrejop@gmail.com
AC: MD. Esp. Enfermedades infecciosas y tropicales. M.Sc. Medicina con Mención en Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo. Perú.
alnacasa@hotmail.com
MR: Biólogo Microbiólogo. M.Sc. Ciencias Mención en Microbiología Clínica. Ph.D. Ciencias Biomédicas. Universidad César Vallejo. Trujillo. Perú.
mruizb@ucv.edu.pe

Key Words: patient isolation; communicable period; COVID-19 (source: MeSH, NLM).

La pandemia de COVID-19, cuyo agente causal es el coronavirus SARS-CoV-2, ha ocasionado una problemática de gran magnitud que afecta a los habitantes y a las economías de la mayoría de países del mundo (1). Algunas políticas adoptadas por estos (2) se fundamentan en las recomendaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3) y por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (4) y están orientadas a establecer cuarentenas rígidas o flexibles, cerrar fronteras internacionales, limitar el transporte público interno, implementar el trabajo en casa, prohibir actividades económicas no esenciales, imponer medidas de aislamiento social y de distanciamiento físico, usar barreras y fomentar el lavado de manos. Con todo lo anterior se busca disminuir la velocidad de transmisión del agente viral y así evitar el colapso de los sistemas de salud como viene ocurriendo en la mayoría de países de Sudamérica.

Se viene observando que la duración de la infectividad del SARS-CoV-2 tiene importantes implicaciones para la salud pública y el control de infecciones en los hospitales (5,6). Sin embargo, hasta la fecha algunos sistemas de salud, como el peruano, mantienen criterios de aislamiento de personas infectadas que son incongruentes con la información publicada por diversos autores recientemente (7-10). Bajo las actuales circunstancias, consideramos fundamental estandarizar el período de transmisibilidad del SARS-CoV-2 en los pacientes infectados a fin de manejar de mejor forma los casos confirmados y el tiempo adecuado de aislamiento que el paciente debe cumplir. Lo anterior, teniendo en cuenta que, si la duración del aislamiento es menor a lo realmente necesario, podría aumentar el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2. Por el contrario, la prolongación innecesaria del aislamiento en combinación con el miedo al contagio, el estigma, la “infodemia”, tienen un impacto emocional importante en los pacientes (asociado a estrés crónico, ansiedad y depresión) que retrasa su reincorporación laboral (11).

DESARROLLO

El material genético del SARS-CoV-2 es detectable en el tracto respiratorio generalmente 2 o 3 días antes de la aparición de síntomas. Alcanza su máximo nivel de detección al inicio de los síntomas y va disminuyendo progresivamente en los siguientes 7 u 8 días en la mayoría de pacientes confirmados (12-14). Sin embargo, se ha estimado que en entre el 88 % y el 95 % de pacientes sintomáticos ya no se detecta virus con capacidad replicativa

después de 10 a 15 días de la aparición de los síntomas respectivamente (15). Por otro lado, Gombar (16) reportó que, teniendo en cuenta la duración de los síntomas, el 20% de las personas siguen siendo positivas a la RT-PCR durante más de 30 días desde el inicio de los síntomas. En ese sentido, la persistencia y el tiempo de eliminación del ARN viral de las muestras de pacientes con COVID-19 aún no están claros y la pauta de aislamiento basada en pruebas diagnósticas prolongaría innecesariamente el tiempo del aislamiento (17).

Se ha afirmado que todos los estudios basados en análisis de RT-PCR no miden directamente la infectividad del SARS-CoV-2 sino solamente su presencia en las muestras de hisopado nasofaríngeo. Estos resultados podrían estar sobrestimando la duración de la propagación infecciosa al detectar carga viral no infecciosa (18). También se ha determinado que la carga viral de pacientes sintomáticos y asintomáticos es similar. Por ello, los pacientes asintomáticos sin diagnosticar cumplen un rol importante en la transmisión del SARS-CoV-2, pues, al desconocer su enfermedad, no se aíslan ni buscan tratamiento o son pasados por alto por los profesionales de la salud y, por lo tanto, pueden transmitir el virus a un gran número de personas sin saberlo (19,20).

En la práctica, el resultado del RT-PCR se informa como positivo o negativo. Sin embargo, es importante conocer, además, el valor del umbral de Ciclo (Ct), el cual se refiere al número de ciclos de PCR necesarios para que la fluorescencia de la muestra sobrepase un umbral predeterminado. El valor del Ct se relaciona inversamente con la cantidad de ácido nucleico presente en la muestra (21). La mayoría de análisis de PCR para SARS-CoV-2 usan un punto de corte para el Ct (<40) para informarlo como positivo (22). Sin embargo, no existe mucha evidencia científica respecto a la utilidad de los valores de Ct, por lo que se necesitarían más estudios para confirmar su valor clínico (23).

Actualmente se conoce que la detección persistente del ARN viral en paciente no significaría necesariamente que conserve su capacidad infectante. Los estudios no han encontrado evidencia de que las personas clínicamente recuperadas con persistencia del ARN viral hayan transmitido el SARS-CoV-2 a otras personas (15). Un mejor estimador de infectividad es el aislamiento del SARS-CoV-2 en cultivos celulares. Sin embargo, el cultivo viral no es una práctica de rutina en la atención sanitaria, dado que requiere condiciones especiales (11). Wölfel et al. (14) lograron aislar el virus fácilmente durante la primera semana de síntomas de muestras de

hisopado y esputo de pacientes con infección leve. Pero no pudieron aislar el virus en muestras tomadas después del octavo día de la aparición de los síntomas a pesar de las altas cargas virales detectadas en curso. Establecieron que el éxito del aislamiento del virus dependía de la carga viral y era favorable cuando las muestras contenían $<10^6$ copias /mL (0 copias por muestra).

Similares resultados fueron reportados por los CDC en una población adulta; se intentó aislar el virus a partir de muestras tomadas después del noveno día de manifestación de síntomas y se obtuvieron resultados negativos (15). Así mismo, Bullard et al. (24) reportaron que la infectividad de SARS-CoV-2 aislado en células Vero solo fue posible para muestra de pacientes antes de los ocho días de la aparición de síntomas y con un Ct <24 . Ellos establecieron que la infectividad de los pacientes con Ct >24 y la duración de los síntomas mayor a 8 días puede ser baja. Por su parte, Young et al. (25) establecieron que el aislamiento viral se logró en muestras de hisopado provenientes de pacientes con Ct ≤ 30 . El virus no fue aislado de muestras en las que el valor de Ct era >30 . Sin embargo, el virus seguía siendo detectado por PCR hasta 48 días después del inicio de los síntomas. Los valores de Ct disminuyeron en los primeros 10 días de la enfermedad.

Por su parte, Lu et al. (26) caracterizaron los casos nuevamente positivos de SARS-CoV-2 en 619 pacientes dados de alta entre finales de enero y mediados de febrero. Reportó que en todos los casos se detectó una respuesta de anticuerpos neutralizantes competentes y no se aisló ninguna cepa infecciosa, lo que indicaría la menor infectividad de los casos nuevamente positivos. Sin embargo, los diagnósticos clínicos fueron discrepantes. Establecieron que una de las causas de los casos nuevamente positivos podrían ser los fragmentos de ARN remanentes de la “primera” infección por SARS-CoV-2, como resultado de la diseminación intermitente de células que contienen fragmentos virales. Dado que la prueba de RT-PCR se dirige a un fragmento corto del genoma del virus no puede indicar si un individuo es infeccioso o no. Se ha documentado también que pacientes que fueron dados de alta con resolución de síntomas y dos RT-PCR negativas (y que en el periodo de observación presentaron nuevamente resultados positivos en RT-PCR) reportaron cultivos negativos al virus (15).

Actualmente, las recomendaciones acerca de la duración del aislamiento de pacientes confirmados han cambiado respecto a los primeros meses de la pandemia. En sintomáticos, la OMS recomienda 10 días de aislamiento desde el inicio de síntomas y al menos 3 días más sin fiebre o síntomas respiratorios, mientras que los CDC sugieren para los casos leves, moderados y quienes no tienen compromiso inmunológico severo que el aislamiento sea

por 10 días desde el inicio de síntomas hasta su desaparición y al menos 24 horas sin fiebre; por otro lado, para los casos severos, críticos o con compromiso inmunológico severo, recomiendan mínimo 10 y máximo 20 días de aislamiento desde el inicio de síntomas, con mejoría de ellos y al menos 24 horas sin fiebre. En pacientes asintomáticos, la OMS recomienda que el aislamiento sea de 10 días desde la prueba RT-PCR positiva. Bajo la misma condición los CDC sugieren 10 días en quienes no tienen compromiso inmunológico severo, y en los que sí lo presentan, 20 días. En pacientes recuperados que presenten RT-PCR positiva persistente, los CDC sugieren no aplicar nuevas pruebas en asintomáticos dentro de los 3 meses siguientes al inicio de los síntomas, y en el caso de sintomáticos considerar etiologías alternativas o consultarlo con un comité de expertos en enfermedades infecciosas (3,15).

En la mayoría de países de Sudamérica, ante el limitado acceso a las pruebas de diagnóstico molecular en la proporción adecuada para sus habitantes, se ha masificado el uso de pruebas serológicas inmunocromatográficas denominadas en el argot popular como “pruebas rápidas”. Estas pruebas se fundamentan en los ensayos de innoabsorción ligados a enzimas (ELISA), inmunoensayos de flujo lateral (LFIA) o inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA). Sin embargo, las diferentes marcas comerciales de estos tests, junto con la diversidad de rangos de sensibilidad y especificidad y alto porcentaje de falsos positivos y falsos negativos, imposibilitan su uso para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Su utilidad radica solo para la confirmación posterior de la infección en entornos donde no es posible aplicar RT-PCR, mas no representa, en un momento dado, diagnóstico individual, lo que conlleva a mayor confusión en la estandarización de la interpretación de estas pruebas (27).

En ese sentido, Lisboa et al. (28) realizaron una revisión sistemática y metanálisis sobre la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas para COVID-19. Establecieron que la sensibilidad combinada de los ELISA que miden IgG o IgM fue del 84,3%, de los LFIA fue del 66,0% (del 49,3% al 79,3%) y de los CLIA del 97,8%. En todos los análisis, la sensibilidad combinada fue menor para los LFIA. De las muestras utilizadas para estimar la especificidad, el 83 % procedían de poblaciones analizadas antes de la pandemia o en los que no había sospecha de COVID-19. Se observó heterogeneidad en todos los análisis. La sensibilidad fue mayor al menos tres semanas después de la aparición de los síntomas (entre el 69,9% y el 98,9%) en comparación con la primera semana (entre el 13,4% y el 50,3%).

Como podemos ver, las pruebas “rápidas” no son pruebas eficaces para el diagnóstico precoz del paciente con COVID-19 y no deben ser usados antes de la primera

semana del desarrollo de síntomas. Tampoco deben ser utilizadas para establecer el tiempo de aislamiento al que deben ser sometidos los pacientes confirmados sintomáticos o asintomáticos para evitar la diseminación de la enfermedad. Se ha reportado la persistencia de los anticuerpos IgM e IgG para el SARS-CoV-2 de 34 pacientes con COVID-19, detectables en las pruebas serológicas y se estableció que la IgM comienza a disminuir alrededor de la semana 5 y prácticamente desaparece en la semana 7; mientras que IgG persiste más allá de 7 semanas (15).

Mediante un análisis de los momentos importantes en el curso de la infección por SARS-CoV-2 se ha podido establecer que la probabilidad de aislar el virus aumenta si se realiza una semana antes y hasta una semana después del inicio de síntomas. La detección del genoma viral mediante SARS-CoV-2 puede darse una semana antes del inicio de síntomas y superar las seis semanas después. La Inmunoglobulina M (IgM) puede ser detectada en la segunda tras la aparición de síntomas y luego empieza a decrecer hasta desaparecer en la semana siete. Por otra parte, la Inmunoglobulina G (IgG) es detectable en la tercera semana del inicio de síntomas y se mantiene hasta más allá de la séptima semana. Como hemos podido analizar, los tests inmunológicos que están utilizando la mayoría de sistemas de salud en los países sudamericanos no tienen utilidad para determinar el tiempo en el que un paciente dejó de ser infectante, tampoco establecer su periodo de aislamiento, ni reconocer la fase de la enfermedad que nos permita establecer el momento de reincorporación laboral del paciente recuperado.

Los infectados con SARS-CoV-2 asintomáticos tienen un rol importante en la diseminación viral. La recomendación para su aislamiento es iniciarlo luego de la primera RT-PCR positiva. Su duración debe ser por 10 días si el paciente no presenta compromiso inmunológico severo, y 20 días si lo presenta.

Los pacientes con infección leve y moderada son infectantes hasta un máximo de 9 días desde el inicio de síntomas y deben ser aislados durante este periodo. El aislamiento termina al décimo día desde el inicio de síntomas, siempre y cuando haya mejoría de síntomas y más de 24 horas sin fiebre en pacientes sin compromiso inmunológico severo.

Los pacientes con infección severa y crítica son infectantes hasta un máximo de 20 días desde el inicio de síntomas. Su aislamiento debe terminar el vigésimo día, siempre y cuando haya mejoría de síntomas y más de 24 horas sin fiebre aún en pacientes con compromiso inmunológico severo.

No es recomendable repetir pruebas diagnósticas moleculares a pacientes ya diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 porque podrían seguir saliendo positivas pero sin indicar capacidad infectante.

Las pruebas serológicas inmunocromatográficas “pruebas rápidas” solo deberían ser utilizadas para una aproximación del momento de la infección y para seguimiento epidemiológico de los casos de COVID-19, pero no para un diagnóstico inicial.

Las “pruebas rápidas” no son útiles para establecer la capacidad infectante de un paciente sintomático o asintomático, tampoco para determinar su tiempo de aislamiento ni para decidir el momento de su reincorporación laboral.

Las pruebas para diagnosticar pacientes COVID-19 positivos siguen siendo las pruebas moleculares de tipo RT-PCR ♣

Conflictos de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. International Monetary Fund. Polycy Responses to COVID-19. Washington: IMF; 2020 [cited 2020 sept 20]. <https://bit.ly/30CLE1o>
2. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Aug [cited 2020 sept 20]; 56(2):106054. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.106054.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre la actualización de la estrategia frente a la COVID-19. Estrategias, planes y operaciones [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 20 sept 2020]. <https://bit.ly/3kPnNHU>.
4. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. COVID-19: Cómo protegerse y proteger a los demás. Washington: CDC; 2021 [cited 2020 Sept 2]. <https://bit.ly/3HuW2JE>.
5. Rhee Ch, Kanjilal S, Meghan Baker M, Klompas M. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa1249.
6. Lauer S, Grantz K, Bi Q, Jones F, Zheng Q, Meredith H et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020; 172(9):577-582. DOI:10.7326/M20-0504.
7. Burtcher J, Burtcher M, Millet GP. (Indoor) isolation, stress, and physical inactivity: vicious circles accelerated by COVID-19? *Scand J Med Sci Sports*. 2020; 30(8):1544-1545. DOI:10.1111/sms.13706.
8. Shader RI. COVID-19 and Depression. *Clin Ther*. 2020; 42(6):962-963. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.04.010.
9. GaoM, YangL, ChenX, DengY, YangS, XuH, et al. Astudyon infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med [Internet]*. 2020; 169:106026. DOI:10.1016/J.RMED.2020.106026.
10. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020; 81(3):357-371. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.067.
11. Lima CK, Carvalho PM, Lima IA, Nunes JV, Saraiva JS, de Souza RI, da Silva CG, Neto ML. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res*. 2020; 287:112915. DOI:10.1016/j.psychres.2020.112915.
12. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of SARS-CoV-2 Infectivity: When is it Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis*. 2020; 78(8):1467-1474. DOI:10.1093/cid/ciaa1249.
13. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med [Internet]*. 2020; 382(12):1177-9. DOI:10.1056/NEJMc2001737.
14. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581(7809):465-9. DOI:10.1038/S41586-020-2196-X.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance. Washington: CDC; 2021 [cited 2021 Sept 20]. <https://bit.ly/3Cw3HE0>.

16. Gombar S, Chang M, Hogan CA, Zehnder J, Boyd S, Pinsky BA, et al. Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020; 129:104477. DOI:10.1016/j.jcv.2020.104477.
17. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9):1039-43. DOI:10.1097/CM9.0000000000000774.
18. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 2020; 81(3):357-71. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.067.
19. Qian G, Yang N, Ma AHY, Wang L, Li G, Chen X, et al. COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15):861-862. DOI:10.1093/CID/CIAA316.
20. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(4):410-1. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30114-6.
21. Young B, Ong S, Kalimuddin S, Low J, Tan S, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15):1488-94. DOI:10.1001/JAMA.2020.3204.
22. Rogers AA, Baumann RE, Borillo GA, Kagan RM, Batterman HJ, Galdzicka MM, et al. Evaluation of Transport Media and Specimen Transport Conditions for the Detection of SARS-CoV-2 by Use of Real-Time Reverse Transcription-PCR. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(8):e00708-20. DOI:10.1128/JCM.00708-20.
23. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. *Infect Dis Ther.* 2020; 9(3):573-86. DOI:10.1007/s40121-020-00324-3.
24. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020; 17; 71(10):2663-2666. DOI:10.1093/cid/ciaa638.
25. Young BE, Ong SW X, Ng LFP, Anderson DE, Chia WN, Chia PY, et al. Novel Coronavirus Outbreak Research, Immunological and Viral Correlates of COVID-19 Disease Severity: A Prospective Cohort Study of the First 100 Patients in Singapore. *Lancet.* 2020; D-20-07714. DOI:10.2139/ssrn.3576846.
26. Lu J, Peng J, Xiong Q, Liu Z, Lin H, Tan X, et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBio Medicine [Internet].* 2020; Aug [Citado 20 set 2020]; 59:102960. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102960.
27. Di Mauro G, Cristina S, Concetta R, Francesco R, Annalisa C. SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *Int Immunopharmacol.* 2020; 84:106519. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106519.
28. Lisboa M, Gamuchirai Tavaziva, Syed Kunal Abidi, Jonathon R Campbell, Louis-Patrick Haraoui, James C Johnston, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370:m2516. DOI:10.1136/bmj.m2516.