



Escenarios clínicos de pacientes con COVID-19, estudiados en el sistema hospitalario MAC, en la República Mexicana

Clinical scenarios of patients with COVID-19, studied in the MAC hospital system, in the Mexican Republic

Roberto-Guillermo Calva-y-Rodríguez¹ · Gerardo Sánchez-Rodríguez² · Javier Castellanos-Coutiño³ · Mario De-la-Torre-Castellanos^{4,10} · Luis-Hector Soto-Tussaint⁵ · Carlos Costa-Du-Rels⁶ · Rebeca García-Lasarini⁷ · Ruben-Alejandro Gomez-Gomez⁸ · Antonio Chacon-Sánchez⁹ · Maria-Julieta Jaquez,¹¹ Edgar Cervantes Navarro¹² · Rómulo Chacon-Cano¹³ · Javier Ximello Reyes¹⁴ · Mauricio DiSilvio¹⁵ · Juan González-Hernández¹⁶

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 va desde una infección asintomática hasta una enfermedad grave. Cuando hay síntomas, pueden ser variables y aparecer en diversos días de la enfermedad, por lo que son necesarias las pruebas de laboratorio para situar al paciente en la etapa de evolución clínica en la cual se encuentra. El punto de vista es cómo interpretar los tipos de pruebas de diagnóstico comúnmente utilizadas para el SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODO: Fue una muestra de 368 pacientes. Los datos recolectados fueron conformados por tres variables: resultado rRT-PCR, IgM e IgG.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection ranges from asymptomatic infection to severe illness. When there are symptoms, they can be variable and appear on different days of the disease, which is why laboratory tests are necessary to place the patient in which stage of clinical evolution he is. The point of view is how to interpret the types of diagnostic tests commonly used for SARS-CoV-2.

MATERIAL AND METHOD: It was a sample of 368 patients. The collected data was made up of three variables: rRT-PCR result, IgM and IgG.

RESULTS: 43.4% of the subjects classified in sce-

¹ Sistema Hospitalario Mac: Director Médico en Puebla

² Jefe de epidemiología en Puebla

³ Director Médico Corporativo

⁴ Jefe de enseñanza Corporativo

⁵ Director Médico en Guadalajara

⁶ Director Médico en Aguascalientes

⁷ Director Médico en San Miguel de Allende

⁸ Director Médico en Mexicali

⁹ Director Médico en Celaya

¹⁰ Director Médico en Irapuato

¹¹ Jefe de epidemiología en Celaya

¹² Jefe de urgencias en Puebla

¹³ Jefe de medicina interna en Puebla

¹⁴ Jefe de laboratorio clínico en Puebla

¹⁵ Director Médico en Perisur

¹⁶ Terapeuta

* Correspondencia: Roberto-Guillermo Calva-y-Rodríguez: Periférico ecológico No. 3507, Col. Reserva Territorial Atlxáyotl, CP. 72820, San Andrés Cholula, Puebla, México. Tel (2222)141660. email: roberto.calva@hospitalesmac.com

RESULTADOS: El 43.4% de los sujetos clasificó en el escenario 1 (Sanos), seguido del escenario 2 (Periodo de ventana) y 5 (Periodo activo de la infección), con el 28.3% y el 17.3% respectivamente. El porcentaje restante se clasificó de la siguiente manera: escenario 3 (5.4%) (Infección temprana); escenario 7 (2.4%) (Periodo final de la infección); escenario 8 (1.9%) (Infección pasada y curada); escenario 6 (0.9%) (Enfermedad en evolución hacia la curación); escenario 4 (0.4%) (Infección temprana con PCR falso negativo).

COMENTARIOS: Se puede determinar la presencia de virus detectable por medio de PCR y una combinación de anticuerpos IgG e IgM para establecer una cronología de diagnóstico.

PALABRAS CLAVE

rRT-PCR, IgM, IgG, Coronavirus, Pruebas.

nario 1 (Healthy), followed by scenario 2 (Window period) and 5 (Active period of infection), with 28.3% and 17.3% respectively. The remaining percentage was classified as follows: scenario 3 (5.4%) (Early infection); stage 7 (2.4%) (Final period of infection); stage 8 (1.9%) (past infection and cured); scenario 6 (0.9%) (Disease evolving towards cure); stage 4 (0.4%) (Early infection with false negative PCR).

COMMENTS: Detectable virus can be determined by PCR and a combination of IgG and IgM antibodies to establish a diagnostic timeline.

KEY WORDS

rRT-PCR, IgM, IgG, Coronavirus, Tests.

Introducción

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) sigue afectando a gran parte del mundo. El coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) ha infectado a más de 8 millones de personas a nivel mundial.¹ La infección en el humano puede causar una enfermedad grave, o bien, ser una manifestación leve o asintomática, como ocurre en la mayoría de los niños, por lo cual estos pueden ser vectores importantes para la transmisión.²⁻⁵ Aunque se cree que el SARS-CoV-2 es predominantemente transmitido por gotitas respiratorias, la evidencia creciente sugiere que es posible la transmisión fecal-oral. Se sabe que los individuos infectados por SARS-CoV-2 eliminan el virus a través del tracto respiratorio y gastrointestinal.^{6,7} Para tal fin se ha sugerido que la detección de ARN del SARS-CoV-2 en la nasofaringe y heces a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (rRT-PCR), puede ser útil en los diversos días después de la infección, ya que se conoce que tanto hay receptores a nivel respiratorio, como digestivo.⁸⁻¹⁰ En un estudio previo documentamos que la afección respiratoria se presentaba en un 7 a 46% y la digestiva de un 22 a 24%. El espectro clínico de la infección por

SARS-CoV-2 va desde una infección asintomática a una enfermedad grave. Entre los pacientes sintomáticos, el periodo medio de incubación es aproximadamente 4 a 5 días, y el 97.5% presenta síntomas dentro de 11.5 días después de la infección.¹¹ Los síntomas pueden incluir fiebre, tos, dolor de garganta, malestar y mialgias. Algunos pacientes tienen síntomas gastrointestinales, que incluyen anorexia, náuseas y diarrea.^{12,13} Algunos autores han notificado anosmia y disgeusia hasta en el 68% de los pacientes;¹⁴ sin embargo, en un estudio realizado por los autores, encontramos como síntomas principales la fiebre, cefalea, dificultad respiratoria severa, mialgias, astenia, adinamia, artralgias, odinofagia, hiporexia, diarrea y dolor de pecho en la mayoría de los casos, y, en menor proporción, la congestión nasal, confusión, dolor abdominal, anosmia, disgeusia, náusea, vómito y tos. En algunas series de pacientes, se desarrolló dificultad para respirar en una mediana de 5 a 8 días después del comienzo de la infección.¹⁵ Todos estos síntomas pueden ser variables en los pacientes y aparecer en diversos días de la enfermedad, por lo que son necesarias las pruebas de laboratorio para situar al paciente en la etapa de evolución clínica en la cual se encuentra, cuando estas se puedan realizar. El punto de vista es cómo interpretar los tipos de pruebas de diagnóstico comúnmente utilizadas para el SARS-CoV-2. El tiem-

po real de la reacción en cadena de la polimerasa rRT-PCR y la detección cualitativa de Inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) ligada a enzimas inmuno absorbente (ELISA), pueden ambas dar información, por lo que una comprensión clara de la naturaleza de las pruebas y la interpretación de sus hallazgos es importante para establecer el momento que se cursa de la enfermedad y qué se espera de ella.¹⁶ La detección de ARN viral por rRT-PCR, hasta ahora, es la prueba más utilizada y confiable para el diagnóstico de COVID-19. La sensibilidad de la prueba a genes individuales es parecida según estudios comparativos; esta positividad comienza a disminuir en la semana tres, y posteriormente se vuelve indetectable.¹⁷ Sin embargo, un resultado de rRT-PCR positivo refleja solo la detección de ARN viral y no necesariamente indican la presencia de virus viables.¹⁸ También se han informado algunos casos positivos después de 2 pruebas de rRT-PCR negativas consecutivas realizadas con 24 horas de diferencia. No está claro si se trata de un error de prueba, una reinfección, o una reactivación.¹⁸

El objetivo de este trabajo, fue el de evaluar una población que acude al sistema hospitalario MAC, y que se les realizaron las tres determinaciones, rRT-PCR, IgG e IgM e informar de los diversos escenarios clínicos que se encontraron en esta población.

Material y método

El estudio incluyó la selección de 6 682 pacientes

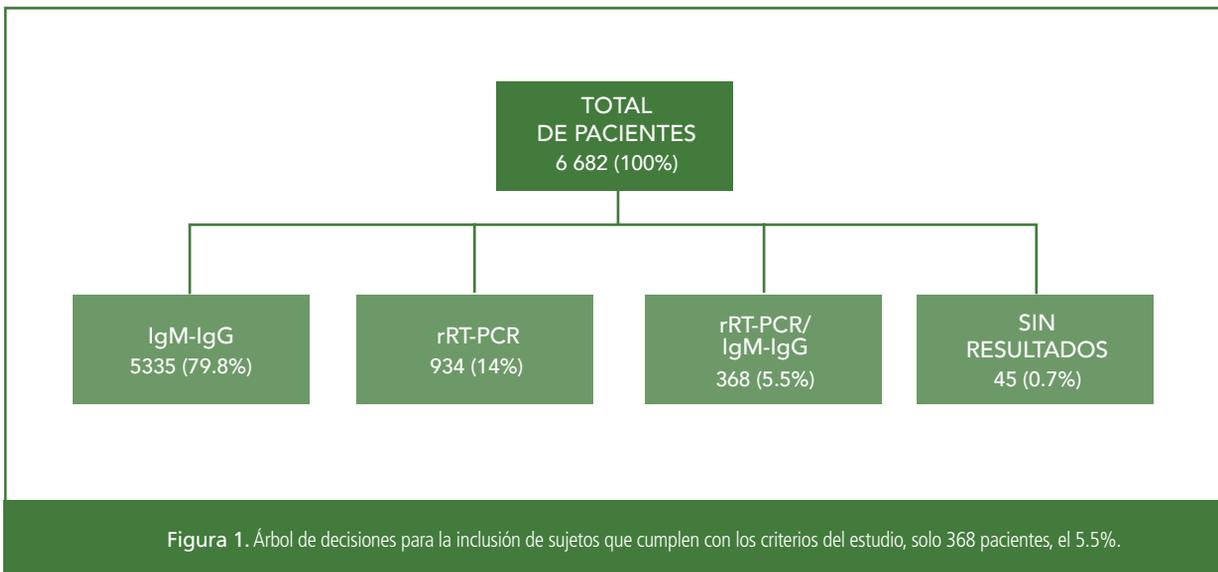
que demandaron atención médica a través del servicio de urgencias, los cuales, posterior a su valoración en el área de Triage, fueron clasificados como casos sospechosos de COVID-19 con base en la definición operacional vigente en el periodo de estudio y tomografía axial computarizada de tórax sugestiva de acuerdo a la clasificación CO-RADS. Se excluyeron todos los pacientes que, por algún motivo, no cumplieron con la realización de la prueba rRT-PCR para la detección del virus, como la realización de serología para la detección de anticuerpos IgM-IgG.

Con base en los criterios antes mencionados, se conformó una muestra de 368 pacientes. Los datos recolectados fueron obtenidos mediante una base de datos conformada por tres variables: resultado rRT-PCR, IgM e IgG (Figura 1).

Los pacientes fueron clasificados con base en la combinación de los resultados de las variables antes mencionadas en ocho escenarios (Tabla 1).

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo, en el que se recolectó la información de los nosocomios de atención médica privada (Corporativo Hospitales MAC), del periodo comprendido del primero de abril al treinta de septiembre del año 2020 (seis meses).

El procesamiento y análisis de la información fue realizado mediante la utilización del programa Excel 2016, utilizando medidas de resumen.



| Escenarios | SIGNIFICADO | rRT-PCR | IGM |
|-------------|---|---------|-----|
| Escenario 1 | Sano | - | - |
| Escenario 2 | Periodo de ventana | + | - |
| Escenario 3 | Infección temprana | + | + |
| Escenario 4 | Infección temprana con rRT-PCR/falso negativo | - | + |
| Escenario 5 | Periodo activo de la infección | + | + |
| Escenario 6 | Enfermedad en Evolución c/curación | - | + |
| Escenario 7 | Periodo final de la infección | + | - |
| Escenario 8 | Infección pasada y curada | - | - |

Tabla 1. Descripción de los escenarios con su distribución porcentual con base a los resultados rRT-PCR/IgM-IgG.

Resultados

Del total de la muestra de 6 682 pacientes, a 5 335 (79.8%) solo se les determinó IgM e IgG; a 934 (14%) solo se les realizó rRT-PCR; a 368 (5.5%) se les realizaron ambas determinaciones y de 45 (0.7%) no se reportaron resultados.

El mayor porcentaje de pacientes fue del sexo masculino, con el 65%. La media de la edad fue de 49 años. El mayor porcentaje de los sujetos en estudio fue clasificado en los escenarios 1, 2 y 5, con el 89% de los casos (327).

El 43.4% de los sujetos en estudio se clasificó en el escenario 1 (Sanos), seguido del escenario 2 (Periodo de ventana) y 5 (Periodo activo de la infección), con el 28.3% y el 17.3%, respectivamente.

El porcentaje restante se clasificó de la siguiente manera: escenario 3 (5.4%) (Infección temprana); escenario 7 (2.4%) (Periodo final de la infección); escenario 8 (1.9%) (Infección pasada y curada); escenario 6 (0.9%) (Enfermedad en evolución hacia la curación); escenario 4 (0.4%) (Infección temprana con rRT-PCR falso negativo).

Comentarios

La razón por la cual la "estrategia basada en síntomas" de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la cual indica que los trabajadores sanitarios pueden volver al trabajo "si han pasado al menos 3 días" (72 horas) desde la recuperación, con ausencia de fiebre, sin el uso de medicamentos y mejoría de los síntomas de vías respiratorias, y que hayan pasado al menos 10 días desde el inicio de las primeras molestias, es estrictamente clínica.¹⁹

Otra razón más eficaz es la búsqueda de marcadores que nos indiquen en qué etapa clínica se encuentra la infección.

La positividad de rRT-PCR disminuye más lentamente en el esputo y aún puede ser positivo después de que los hisopos nasofaríngeos sean negativos. En el estudio, se observó positividad de rRT-PCR en heces en el 57% de pacientes infectados y permanecieron positivos en heces más allá del hisopado nasofaríngeo por una mediana de 15 días, pero no se relacionó con la gravedad clínica.¹⁷ La persistencia de rRT-PCR en el esputo y las heces fue similar a evaluado por Wölfel y colaboradores.¹⁸



La
DETECCIÓN
DE
ANTICUERPOS
contra el SARS-
CoV-2 y la infección
por COVID-19
también se
puede detectar
indirectamente
midiendo la
respuesta inmune
del huésped a la
infección



En un estudio de 205 pacientes con Infección por COVID-19, la positividad de rRT-PCR fue mayor en muestras de lavado bronco alveolar (93%), seguidas por esputo (72%), frotis nasal (63%) y faringe hisopo (32%).¹⁹ Los resultados falsos negativos se produjeron principalmente debido al momento inadecuado de la recolección de muestras en relación con la aparición de la enfermedad y la deficiencia en la técnica de toma de muestra, especialmente de hisopos nasofaríngeos.

La especificidad de la mayoría de las pruebas de rRT-PCR es del 100%, porque el diseño del cebador es específico del genoma secuencial de SARS-CoV-2.²⁰ Los resultados falsos negativos pueden ocurrir debido a errores técnicos y/o contaminación del reactivo.

La detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y la infección por COVID-19 también se puede detectar indirectamente midiendo la respuesta inmune del huésped a la infección. El diagnóstico serológico es especialmente importante para pacientes con enfermedad leve a moderada que pueden presentarse tardíamente, más allá de las primeras dos semanas del inicio de la enfermedad.

El diagnóstico serológico también se está convirtiendo en una herramienta importante para comprender el alcance de COVID-19 en la comunidad e identificar a las personas que son inmunes y potencialmente "protegidos". El marcador serológico más sensible y precoz es el total de anticuerpos, cuyos niveles comienzan a aumentar desde la segunda semana del inicio de los síntomas²¹ para IgM, aunque se ha encontrado que la prueba de ELISA IgG es positiva incluso

tan temprano como a los 7 días de iniciada la infección, aunque puede persistir por más tiempo.^{22,23}

La sensibilidad de la prueba puede variar dependiendo del fabricante. En un estudio de 140 pacientes, la sensibilidad combinada de rRT-PCR e IgM dirigida a el antígeno del núcleo cápside (NC) fue del 98.6% frente al 51.9% con una sola prueba de rRT-PCR. Durante los primeros 5 días, la rRT-PCR cuantitativa tuvo una mayor tasa de positividad que la IgM, mientras que la IgM tuvo una tasa de positividad más alta después del quinto día del inicio de la enfermedad.²⁴

Las pruebas de anticuerpos IgM e IgG basadas en ELISA tienen más de 95% de especificidad para el diagnóstico de COVID-19. La prueba de anticuerpos en suero a la segunda semana y la rRT-PCR al inicio de los síntomas puede aumentar la precisión del diagnóstico.

Normalmente, la mayoría de los anticuerpos se producen contra la proteína más abundante del virus, que es el NC. Por lo tanto, la prueba que detecta anticuerpos contra NC sería la más sensible. También se ha informado de la unión al receptor como es la proteína S (RBD-S), que es la proteína de unión al huésped, y los anticuerpos contra RBD-S serían más específicos. Por lo tanto, usar uno o ambos antígenos para la detección de IgG e IgM resultaría en una alta sensibilidad y especificidad.²⁵ Sin embargo, no hay que olvidar que puede tener reactividad cruzada con el SARS-CoV-1 y posiblemente otros coronavirus.

Las pruebas llamadas "rápidas" de anticuerpos IgG e IgM han sido ampliamente desarrollados y comercializados, y son de calidad variable. Muchos fabricantes no revelan la naturaleza de los antígenos utilizados. Estas pruebas son de naturaleza puramente cualitativa, y solo pueden indicar la presencia o ausencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. La presencia de anticuerpos neutralizantes solo se puede confirmar mediante una placa prueba de neutralización de reducción. Sin embargo, altos títulos de anticuerpos IgG detectados por ELISA se correlacionan positivamente con anticuerpos neutralizantes.²⁵ La persistencia a largo plazo y duración de la

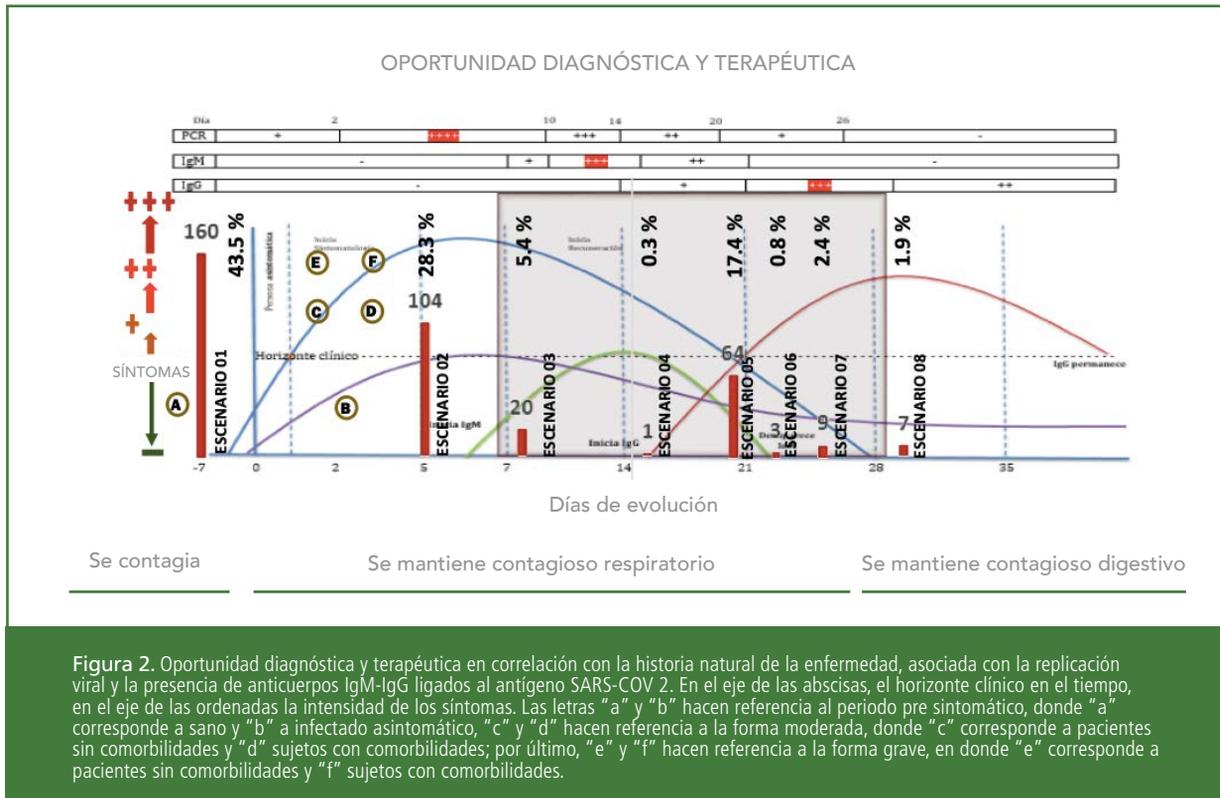


Figura 2. Oportunidad diagnóstica y terapéutica en correlación con la historia natural de la enfermedad, asociada con la replicación viral y la presencia de anticuerpos IgM-IgG ligados al antígeno SARS-CoV-2. En el eje de las abscisas, el horizonte clínico en el tiempo, en el eje de las ordenadas la intensidad de los síntomas. Las letras "a" y "b" hacen referencia al periodo pre sintomático, donde "a" corresponde a sano y "b" a infectado asintomático, "c" y "d" hacen referencia a la forma moderada, donde "c" corresponde a pacientes sin comorbilidades y "d" sujetos con comorbilidades; por último, "e" y "f" hacen referencia a la forma grave, en donde "e" corresponde a pacientes sin comorbilidades y "f" sujetos con comorbilidades.

protección conferida por los anticuerpos neutralizantes permanece desconocida.²⁶

Una razón más que se utilizó para este enfoque diagnóstico, por escenarios clínicos, fue el que se pudo clasificar también de acuerdo a la severidad del cuadro clínico, como habíamos informado en otro reporte (En prensa), ya que, al estar sintomáticos, se podrían clasificar en leves, moderados y graves, y así, en consecuencia, ofrecer el manejo médico adecuado, tal y como se observa en el cuadro 2, clasificándolo por grado de sintomatología en: (a=sano), (b=leve), (c y d=moderado) y (e y f=grave).

Conclusiones

Utilizando la evidencia disponible, se puede determinar la presencia de virus detectable por medio de SARS-CoV-1 y una combinación de anticuerpos IgG e IgM para establecer una cronología de diagnóstico clínicamente útil. La mayoría de los datos disponibles son para poblaciones adultas y que no están inmunodeprimidas. El curso temporal de la positividad de la

rRT-PCR y la seroconversión puede variar en niños y otros grupos, incluida la gran población de individuos asintomáticos que no son diagnosticados. Muchas preguntas continúan: cuánto tiempo dura la inmunidad potencial en los individuos, tanto asintomáticos como sintomáticos, que están infectados con SARS-CoV-2; qué tipo de inmunidad presentan — humoral o celular—, si todos responden igual o hay marcadores genéticos que pueden influir en la respuesta; nuestra población cómo se comporta, si pueden re-infectarse o están protegidos con inmunidad cruzada a las mutaciones genéticas que se presentan en el virus. Lo que hemos informado es la utilidad de la combinación diagnóstica para establecer los diversos escenarios clínicos, en donde se encuentra nuestro paciente. Nuestro estudio corrobora una vez más que se pueden detectar poblaciones sanas que pueden ser atendidas en los hospitales o consultorios, siempre guardando las medidas habituales de higiene, como son el uso correcto del cubre bocas, el lavado de manos con agua y jabón y el distanciamiento físico adecuado para evitar contagiar o bien contagiarnos. Y los pacientes que, por alguna razón, adquirieron la infección, saber dónde se encuentran en la evolución clínica de la historia natural de la enfermedad para poder ofrecerles un tratamiento oportuno, tanto preventivo como terapéutico.

REFERENCIAS

1. Center for Systems Science and Engineering. COVID-19 dashboard [Johns Hopkins University web site]. [Internet]. 2020. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed May 2, 2020.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109:1088–1095.
3. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39:355–368.
4. Leung CW, Kwan YW, Ko PW, *et al*. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics*. 2004;113: e535–e543.
5. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A, *et al*. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33:904–906.
6. Wang W, Xu Y, Gao R, *et al*. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323:1843–1844.
7. Wu Y, Guo C, Tang L, *et al*. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5:434–435.
8. Xiao F, Tang M, Zheng X, *et al*. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158:1831–1833.e3.
9. Tian Y, Rong L, Nian W, *et al*. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51:843–851
10. Xu C, Schnall J, Kwong J, Holmes N, Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39: e249–e256)
11. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, *et al*. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172: 577–82.
12. Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–9.
13. Pan L, Mu M, Yang P, *et al*. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 766–73.
14. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 102581.
15. Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
16. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, *et al*. Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer/probe sets and one assay kit. *J Clin Microbiol*. 2020; JCM.00557–20. Published on line April 8, 2020. doi:10.1128/JCM.00557–20
17. Zheng S, Fan J, Yu F, *et al*. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443. Published on line April 21, 2020. doi:10.1136/bmj.m1443
18. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, *et al*. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020. Published on line April 1, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
19. CDC. Return-to-work criteria for healthcare workers. Updated April 30, 2020. Accessed May 3, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/return-to-work.html>
20. Wang W, Xu Y, Gao R, *et al*. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020. Published on line March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
21. Lou B, Li T, Zheng S, *et al* Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medRxiv. Preprint posted March 27, 2020. doi:10.1101/2020.03.23.20041707
22. Sethuraman N, Stanleyraj S, Ryo A. Interpreting diagnosis test for SARS-CoV-2 JAMA;2020:May. E1–E3
23. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30138-9. Published on line March 21, 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012
24. Guo L, Ren L, Yang S, *et al*. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa310. Published on line March 21, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310
25. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, *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;20(5):565–574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
26. Xiang F, Wang X, He X, *et al*. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa461. Published online April 19, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa461

Este artículo debe citarse como:

Calva-Rodríguez RG *et al*. Escenarios clínicos de pacientes con COVID-19, estudiados en el sistema hospitalario MAC, en la República Mexicana. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2021;34(138):1948–54.