

Respuesta rápida de recopilación de resúmenes y aproximación crítica a la literatura

PAPEL DE LAS PERSONAS INFECTADAS ASINTOMÁTICAS EN LA TRANSMISIÓN DEL CORONAVIRUS SARS-CoV-2

Abril 2020

INTRODUCCIÓN

El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) considera que el mecanismo de transmisión principal del SARS-CoV-2 es persona a persona, a través de gotas respiratorias grandes que se inhalan o se depositan en la superficie de las mucosas. Otros mecanismos implicados en la transmisión de los coronavirus incluirían el contacto con fómites contaminados o la inhalación de aerosoles producidos durante procedimientos generadores de aerosoles (AGP, según siglas en inglés). El virus SARS-CoV-2 se ha detectado en muestras respiratorias y en heces. También se ha detectado, pero en pocas ocasiones, ARN viral en muestras de sangre, sin que haya evidencia de su transmisión a través de contacto con sangre (1).

Desde el inicio de la pandemia ha ido aumentando la evidencia a cerca de la contribución a la diseminación del virus SARS-CoV-2 de las personas infectadas sin síntomas (asintomáticos durante todo el curso o previamente al inicio un curso clínico sintomático) o con síntomas leves. Aunque existen todavía incertidumbres a cerca de la carga específica de transmisión de estas infecciones subclínicas frente a las infecciones que manifiestan síntomas del tipo que sean, las implicaciones de esta potencial contribución a la diseminación de la COVID-19 por ejemplo en los entornos sanitarios o en las residencias para mayores son de gran importancia (1).

PUNTOS CLAVE

- Los primeros estudios sobre el espectro clínico de la infección por el SARS-CoV-2 eran principalmente series de casos hospitalarios, con lo que su representatividad del espectro clínico global era limitada.
- Actualmente, empiezan a publicarse series de casos de origen poblacional, donde aparecen claramente identificados una serie de casos no detectados a través de la vigilancia de casos sintomáticos o de contactos de casos sintomáticos.
- Los estudios de clústeres describen casos que permanecen asintomáticos durante todo el curso clínico y algunos de ellos tienen un rol transmisor.
- Los estudios sobre carga viral ponen de manifiesto cargas similares en infectados sintomáticos y asintomáticos, con una alta tasa de replicación en nasofaringe alrededor del momento de inicio de síntomas.
- La existencia de personas infectadas asintomáticas, por su repercusión a nivel de la transmisión, debe ser tomada en cuenta en la implementación de medidas de prevención y control de la infección.

El ECDC recogía en su 7ª Evaluación de Riesgo que se han notificado infecciones asintomáticas en el momento de la confirmación de laboratorio pero que una gran proporción de estos casos desarrollaban algunos síntomas en estadios más avanzados de la infección (2). Sin embargo, en la última actualización de la evaluación matiza que solo alguno de estos infectados desarrollaría síntomas y que la proporción exacta se desconoce actualmente (3). En ese sentido, para una correcta interpretación de los datos del espectro clínico de la infección, hay que tener en cuenta que la mayor parte de las series de casos publicadas han sido de casos hospitalarios, con lo cual la prevalencia de síntomas entre ellos no indicaría la prevalencia de síntomas en el global de infectados. A esto se une que las pruebas de confirmación, en muchos países, se han reservado para las personas que presentaran síntomas, con lo cual complica encontrar evidencia de buena calidad, con series de casos confirmados de origen poblacional que puedan representar mejor la clínica real de la COVID-19.

Este documento presenta una recopilación de resúmenes de la literatura publicada sobre la transmisión del virus SARS-CoV-2 a partir de personas asintomáticas y una aproximación crítica a la evidencia disponible.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el papel de las personas infectadas asintomáticas en la transmisión del Coronavirus SARS-CoV-2?

MÉTODOS

Se seleccionaron las publicaciones relacionadas con la sintomatología de los pacientes con COVID-19 que cumplieran con los criterios descritos más adelante (Tabla 1) de entre el global de artículos seleccionados por el Estudio de Seguimiento de publicaciones sobre SARS-CoV-2 y COVID-19 (4). Además, se recuperaron algunas referencias de forma manual de los artículos seleccionados y de los informes del ECDC.

La selección de publicaciones de partida se ha hecho a partir de una búsqueda sistemática realizada en 28 revistas de alta relevancia para el tema de interés. Existe un documento disponible para consulta de la estrategia de búsqueda y las revistas incluidas (4). Se ha revisado la selección de publicaciones realizada con la búsqueda hasta la fecha del 02/04/2020.

Se han incluido por su relevancia dos estudios publicados en fechas posteriores al periodo de la búsqueda (5, 6).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los artículos se seleccionaron teniendo en cuenta los criterios descritos la tabla 1.

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios

Población	Pacientes infectados con SARS-CoV-2 con síntomas o asintomáticos, que procedieran de entornos diferentes al hospitalario, o que en el caso de proceder del hospital incluyeran pacientes con sintomatología leve o asintomáticos.
Intervención	Detección de la infección causada por SARS-CoV-2 a través de diagnóstico virológico (casos infectados confirmados) o detección de la infección causada por SARS-CoV-2 a través del cumplimiento de unos criterios clínicos establecidos previamente (casos infectados no confirmados).
Resultados	Proporción de asintomáticos entre casos confirmados Carga viral en secreciones corporales Tipo de síntomas referidos Tasa de transmisibilidad, tasa de ataque, R
Tipo de publicación y diseño del estudio	Todos los tipos de publicación y todos los diseños de estudio de las revistas indicadas en el Estudio de Seguimiento (4). Nota: la selección de partida excluía los estudios de un caso y las cartas al editor o editoriales centradas en el análisis de un caso, comentarios de otros artículos o que se trataran de reflexiones generales sobre la crisis u opiniones sobre un tema concreto.

RESULTADOS

Resumen general de hallazgos

Como se ha comentado, la mayor parte de las series de casos localizadas son de procedencia hospitalaria y no son útiles para estudiar las infecciones asintomáticas del SARS-CoV-2 ya que reflejan los casos que se están tratando a nivel hospitalario, por lo que su espectro clínico no sería representativo del global de la infección.

Se ha publicado recientemente un estudio islandés de cribado poblacional de la infección por SARS-CoV-2 en personas seleccionadas mediante muestreo aleatorio (n=2283) y mediante invitación abierta (n=10 797) (5).

China publica periódicamente los datos de los casos COVID-19 que se registran a través de su sistema de información de enfermedades infecciosas. En la última actualización notifica los casos hasta el 11/02/2020 (n=72 314), agrupados en 4 categorías (confirmados, sospechosos, diagnosticados clínicamente y asintomáticos) (7). Además, se ha localizado un estudio chino que describe las características clínicas de una serie de 206 casos hospitalizados y describen 12 casos como asintomáticos (6). También, se han localizado dos publicaciones coreanas donde se describen los primeros 28 casos confirmados en Corea, con independencia de sus síntomas (8, 9). Respecto a las series, la de casos pediátricos de Qiu et al. (10), aunque es hospitalaria, recoge datos de todo el espectro clínico de la enfermedad COVID-19 en menores de 16 años.

Se han encontrado dos publicaciones, de Alemania y Japón, donde se describe el proceso de cribado de los viajeros retornados de China al inicio de la pandemia y se reportan datos sobre el porcentaje de casos asintomáticos que fueron detectados mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) (11, 12).

Se ha localizado una descripción de un brote en Bavaria (Alemania) asociado a un viajero procedente de China, que se desarrolló entre enero y febrero de 2020. El estudio reporta el número de casos que se produjeron entre los contactos a lo largo del período de brote (13). Este estudio se complementa con la publicación de una evaluación de carga viral de 9 de los casos que se detectaron en el brote (14). También se ha encontrado un estudio de un brote en una residencia de mayores en el estado de Washington (Estados Unidos de América, EUA), donde se describe el número de afectados entre residentes, personal y visitas (15).

Se ha publicado un estudio que compara las tasas de infección del personal sanitario de las áreas del hospital donde se ubicaban los pacientes infectados con el resto de áreas hospitalarias (16).

Se han recuperado 4 estudios que describen clústeres familiares (17-20) y 1 estudio sobre los clústeres de transmisión local en Singapur (19).

Además, se han localizado dos estudios con modelos matemáticos sobre la proporción de casos asintomáticos sobre el total de casos de infectados (12, 18). Uno de los estudios utiliza los datos de un crucero que estuvo en cuarentena durante 15 días después de la detección de un caso (12) y el otro estudio utiliza los datos del número de casos procedentes del registro chino, así como datos de movilidad entre ciudades chinas antes de las restricciones de viaje (18).

Respecto a la carga viral, se han localizado 2 estudios que evalúan la carga viral en función del inicio de síntomas y de la presencia de síntomas, de 17 y 9 pacientes respectivamente (14, 21). Además se ha encontrado un estudio descriptivo de 5 pacientes, que relaciona su evolución clínica con la carga viral presente en cada estadio (22).

También se han localizado tres revisiones narrativas, dos de la enfermedad en adultos (23, 24) y una de la enfermedad en niños (25).

La información extraída de las publicaciones localizadas se ha dividido en dos categorías: infección en personas asintomáticas y carga viral. Las principales características y hallazgos de los estudios se muestran en el Anexo 1.

Infección en personas asintomáticas

En el estudio islandés encuentra que el 0,8% (87) de las personas testadas a través de invitación abierta fueron positivas para el SARS-CoV-2, mientras que en población seleccionada aleatoriamente fueron el 0,6%. No se encontró ningún positivo entre la población cribada menor de 10 años, comparado con el 0,8% de infectados en mayores de 10 años. Respecto a los síntomas, el 7% de los casos detectados a través de la estrategia de búsqueda activa (n=9199), que incluía a viajeros sintomáticos o contactos de casos, no presentaron síntomas de COVID-19. En el caso de los infectados detectados por cribado poblacional, este porcentaje de asintomáticos fue del 43%. Los autores resaltan que el 29% de los que presentaban síntomas en el cribado poblacional fueron negativos para SARS-CoV-2.

Actualmente, se están publicando diversos estudios que están informando de casos que permanecen asintomáticos a lo largo de todo el seguimiento clínico. La serie de casos no hospitalarios de mayor tamaño, con seguimiento, es la reportada por el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) coreano en dos artículos. Se trata de los primeros 28 casos COVID-19 confirmados en Corea, entre 20/01/2020 y el 10/02/2020. Entre ellos hay 3 (10,7%) casos que no presentan síntomas durante todo el periodo de seguimiento, aunque uno de ellos había tomado tratamiento antitérmico. La fiebre o sensación distérmica se reporta en 9 casos (32,3%) (8, 9). Los datos de casos notificados en China de COVID-19 hasta el 11/02/2020, incluyen 889 (1,2%) casos asintomáticos en el total de notificados. Si se considera solo el total de notificados confirmados mediante RT-PCR, los asintomáticos representarían el 1,95%. Los casos asintomáticos proceden de investigaciones de contactos de casos confirmados o de búsquedas de fuentes de infección (26) (CCDC Weekly, vol.2 núm 8). He et al, en la serie de 206 casos hospitalarios encuentran 12 infectados asintomáticos, que representaría una prevalencia de infección subclínica del 5,8% (IC95%: 3,4-9,9%). (6) Estos casos asintomáticos fueron localizados por el rastreo y test a contactos cercanos a casos confirmados. Los casos asintomáticos eran de menor edad y con menos problemas de salud, que los casos sintomáticos. (6) Los autores concluyen que los casos, sintomáticos o asintomáticos, pueden propagar el virus durante las primeras etapas del período de incubación.

Se ha encontrado tanto ARN viral, como partículas virales viables en los frotis de garganta, de 2 personas asintomáticas cribadas en Alemania a la vuelta de Hubei, que permanecieron sin síntomas durante los 7 días que estuvieron ingresados. Estas 2 (14%) personas formaban parte de un grupo de 104 personas asintomáticas a las que se realizó el frotis para comprobar la infección (11). Nishiura et al reportan los resultados de los japoneses cribados a la vuelta de China (n=565), entre los que encuentran 4 (0,7%) personas sin síntomas que se confirman mediante RT-PCR y 9 (14%) confirmados entre las que presentan síntomas. Mediante un modelo matemático calcularon que la ratio de infecciones asintomáticas entre los retornados sería del 30,8% (IC95%: 7,7% - 53,8%) (27).

Böhmer et al presentan los resultados de un brote en Alemania asociado a una persona de procedencia China que visitó Alemania en enero de 2020. Se detectaron 16 casos en 4 generaciones de transmisión. La transmisión ocurrió frecuentemente durante el período pre-sintomático (1/16) (6,25%), en el día de inicio de síntomas (7/16) y durante los pródromos de la infección (1-2/16) (13).

McMichel et al describen un brote de COVID-19 que afectó a una residencia de mayores del Condado de King. Un 85,6% (101/118) de los residentes del centro resultaron infectados. Hubo 7 (6,9%), casos sin

síntomas documentados. También resultaron afectados 50 trabajadores y 16 visitas. En la investigación que hacen en los centros residenciales del condado confirman casos en 30 (30%) centros. Los autores describen la dificultad de identificar a los casos COVID-19 únicamente basándose en signos y síntomas (15).

Wang et al referencian una tasa de infección de 10/2013 (0,5%) entre personal sanitario (sin mascarilla u otras medidas) asignado a áreas consideradas sin riesgo, por no atender específicamente a pacientes diagnosticados de COVID-19, mientras que no hubo ningún miembro de personal (respiradores N95 y otras medidas) infectado entre los que atendían a los pacientes confirmados, a pesar de una exposición más alta (16).

Mizumoto et al modelizan estadísticamente los datos procedentes del crucero (n=3711) que permaneció 2 semanas de cuarentena después de que se detectara un caso de SARS-CoV-2 entre los pasajeros. El modelo estima que la proporción de casos asintomáticos sería del 17,9% (IC95%: 15,5 – 20,2). Además, concluyen que la transmisión, para la mayoría de las infecciones detectadas (634/3711), ocurrió antes de la cuarentena (12).

Li et al realizan un modelaje sobre la posible prevalencia y su contribución a la transmisibilidad del SARS-CoV-2 de las infecciones no documentadas (considerando como tales, las infecciones con síntomas leves, síntomas limitados en el tiempo o sin síntomas). Los datos del modelo provienen de las infecciones notificadas en China y la movilidad entre ciudades. Los autores estiman que no se detectó el 86% (IC95%: 82 – 90) de las infecciones que ocurrieron antes de las restricciones de viajes y que estas podrían haber sido la fuente de infección del 79% de los casos detectados (18).

Varios estudios reportan datos sobre clústeres, principalmente familiares, aunque también de relaciones de amistad o trabajo: Una madre y su hijo (de un clúster familiar), ambos confirmados, permanecieron asintomáticos (19). En otro clúster familiar, el caso que se supone fue el transmisor al resto de familiares, por haber estado en Hubei, permaneció asintomático todo el periodo de seguimiento (un mes) (28). Tong et al identifican a 2 casos confirmados que se expusieron probablemente a un potencial caso pre-sintomático (20). Estos 2 casos confirmados con clínica infectaron a 3 (de 4) convivientes familiares, que no desarrollaron síntomas de la enfermedad, por lo menos en el momento de la detección. Chan et al reportan un clúster familiar con 6 personas afectadas, todos sintomáticos menos un niño de 10 años, pero que presentaba alteraciones radiológicas (17). El estudio de Li et al describe dos clústeres familiares con 7 personas afectadas, donde el caso índice probablemente transmitió la infección cuando no presentaba síntomas tanto a sus convivientes familiares (n=3), como al paciente que compartía habitación con un familiar del caso índice, al que visitó antes del inicio de síntomas. Este paciente transmitió la infección a sus convivientes (n=2) (7).

Las revisiones narrativas incluidas sugieren la inespecificidad de los síntomas y la variabilidad en su presentación tanto en adultos como en edad pediátrica, lo que apunta a la dificultad de detectar a los casos basándose únicamente en los síntomas (23-25).

Carga viral

Se han reportado cargas virales similares entre personas sintomáticas (17 pacientes) y un paciente asintomático (21), lo que indicaría la transmisión potencial desde una persona asintomática. En el estudio de Hoehl et al se cultivan partículas virales viables a partir de las muestras de las 2 personas asintomáticas en las que se confirmó la enfermedad mediante PCR, por lo que esas personas serían potencialmente transmisoras al ser portadoras en nasofaringe (11).

Wölfel et al (14) publican la evaluación virológica de 9 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 que se corresponden a 9 de los casos del brote de Böhmer et al (13). La evaluación virológica reporta la replicación faríngea del virus más intensa durante la primera semana de síntomas. Aunque resulto posible detectar carga viral (copias de ARN) hasta pasados 28 del inicio de síntomas, solo fue posible aislar al virus durante la semana siguiente al inicio de síntomas, que coincidía con cargas virales más altas. El estudio reporta unas tasas de aislamiento del virus en el 16,66% de los hisopados naso-faríngeos y en el 83,3% de las muestras de esputo obtenidas en la primera semana. El 50% de los pacientes seroconvirtió al día 7, y todos al día 14. La publicación no reporta síntomas para 1 de los 9 casos investigados, pero en la investigación del brote se le asigna congestión nasal como síntoma. Los autores comparan los resultados obtenidos de la carga viral del SARS-CoV-2 con los estudiados previamente del SARS-CoV, que tardaba de 7 a 10 días en alcanzar la máxima carga viral. El SARS-CoV-2 alcanzaría el pico de carga viral sobre el día 5 y con resultados 1000 veces más altos que el SARS-CoV (14).

Lescure et al describen el espectro clínico y su correlación con la carga viral de 5 casos confirmados ingresados en un hospital: dos mujeres paucisintomáticas presentan un alto recuento vírico en muestras nasofaríngeas el mismo día en el que presentan síntomas, además de ARN viral en heces (22).

CONCLUSIONES

La disparidad metodológica de los estudios localizados, junto con los diferentes escenarios estudiados, dificulta la unificación de resultados o la extrapolación a una prevalencia real de los casos asintomáticos infectados con COVID-19 y de su capacidad de transmisión. Esto solo será posible a medida que se vaya acumulando evidencia y a través de los estudios de seroprevalencia de la población general.

Se ha comprobado como la evidencia en relación con la transmisión del SARS-CoV-2 ha ido cambiando a medida que se dispone de más estudios publicados, sobre todo en el ámbito de la población general.

Los datos que provienen del sistema de vigilancia chino y algunas series de casos de pequeño tamaño indican una proporción de infectados asintomáticos que oscila entre el 0,5% y el 10,7%. El estudio islandés muestra una proporción de asintomáticos del 43% entre las personas detectadas a través de muestreos poblacionales. Algunas modelizaciones de la epidemia indican tasas de asintomáticos del 17,9% al 30,8%; o que no se han detectado el 86% de las infecciones reales y que las infecciones no detectadas habrían sido la fuente de infección del 79% de los casos detectados.

Los estudios de clústeres sugieren la presencia de personas con infección por SARS-CoV-2 que permanecen asintomáticas o que presentan síntomas leves y que algunas de ellas han tenido un rol transmisor con familiares o conocidos. El patrón de síntomas descrito en algunas revisiones apunta también a la inespecificidad de los síntomas y la dificultad de detectar a los casos basándose únicamente en los síntomas. Los pacientes con infección asintomática parecen ser en mayor proporción adultos jóvenes y sin enfermedad crónica.

Los estudios de carga viral ponen de manifiesto cargas virales similares en infectados sintomáticos y asintomáticos. También muestran que se produce una alta tasa de replicación en nasofaringe alrededor del momento de inicio de los síntomas. Estos dos hechos indicarían la potencial transmisión tanto desde individuos asintomáticos como pre-sintomáticos y durante una parte del período de incubación.

La existencia de transmisión del virus SARS-CoV-2 desde personas infectadas asintomáticas o pre-sintomáticas debe ser tenida en cuenta en la implementación de medidas de prevención y control de la infección.

Personal técnico de Avalia-t que ha contribuido en la elaboración de este documento (por orden alfabético): Casal Acción B, Faraldo Vallés MJ, Paz Valiñas L, Puñal Riobóo J, Triñanes Pego Y.

ANEXO 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS

REFERENCIA	OBJETIVOS. TIPO DE ESTUDIO. TAMAÑO POBLACIÓN, PAÍS	RESULTADOS	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
Bai Y, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA. 2020.	Evaluar la transmisión del paciente asintomático. Serie de casos. Carta al editor. N= 5 pacientes con fiebre y síntomas respiratorios y 1 familiar asintomático. China.	El asintomático es el que se presume portador ya que fue el que estuvo en contacto con el restante, que no había contactado ni visitado nadie de Wuhan.	El mecanismo mediante el cual los portadores asintomáticos transmiten la enfermedad requiere más estudios.
Böhmer et al. Outbreak of COVID-19 in Germany resulting from a single travel-associated primary case. Lancet pre-print.	Descripción de un brote de COVID-19. Serie de casos. N=16. Bavaria, Alemania	El caso 0, de procedencia china, visitó Alemania en enero 2020. Se identificaron los contactos y a los de alto riesgo se les realizó PCR al inicio y final de la cuarentena. Se detectaron 16 casos en 4 generaciones de casos, todos entre contactos de alto riesgo.	Los casos se presentan con síntomas leves o no específicos y la infectividad antes del inicio de síntomas o en el día de inicio, así como en la fase de pródromos, es sustancial, lo que representa un reto para la implementación de medidas de control.
Cai J, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis; 2020 EID journal.	Reportar las características clínicas y epidemiológicas de niños infectados por COVID-19. Serie de casos. N =10 niños. China.	8 pacientes tuvieron contacto con adultos con COVID-19 que viajaron a Wuhan o tuvieron contacto con personas de Wuhan. El lugar de exposición fue el hogar en 7 pacientes, estar en área endémicas en 2 casos y un viaje en autobús en un caso. De los niños expuestos en casa, el número de casos sintomáticos secundarios, incluidos los niños, fue de 1 a 4.	La infección por coronavirus es moderada en niños y la exposición epidemiológica es clave para identificar los casos pediátricos.
Chan JF, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020.	Descripción de características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio, radiológicas y microbiológicas de 5 pacientes de una familia con neumonía después de un viaje a Wuhan, y una persona la familia adicional que no viajó. Análisis filogenético de secuencias genéticas de estos pacientes	De los seis miembros de la familia que viajaron a Wuhan, cinco fueron identificados como infectados con el nuevo coronavirus. Un miembro de la familia, que no viajó, se infectó con el virus después de varios días de contacto con cuatro de los	Los hallazgos son consistentes con la transmisión de persona a persona de este nuevo coronavirus en hospitales y entornos familiares, y los informes de viajeros infectados en otras regiones geográficas.

		<p>miembros de la familia. Cinco miembros de la familia (36 a 66 años) presentaron fiebre, síntomas del tracto respiratorio superior o inferior, o diarrea, o una combinación de estos 3-6 días después de la exposición. Se presentaron en el hospital 6-10 días después del inicio de los síntomas. Ellos y un niño asintomático (de 10 años) tenían opacidades pulmonares de vidrio esmerilado radiológicas.</p>	
<p>Gudbjartsson DF, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. NEJM, 2020</p>	<p>Descripción de dos estrategias de búsqueda de infectados (alto riesgo vs cribado poblacional) Serie de casos N=9199 de alto riesgo y 13 080 personas de población general Islandia</p>	<p>La estrategia de detección en alto riesgo (viaje, contacto o síntomas sugestivos) halló 13,3% (1221) positivos El cribado poblacional se hizo a través de invitación abierta (detectando un 0,8% de positivos) o de muestreo aleatorio simple (0,6% de positivos)</p>	<p>La proporción de infectados detectados por cribado no cambió substancialmente a través del período, lo que confirma el efecto beneficioso de los esfuerzos de contención.</p>
<p>Han Y. The transmission and diagnosis of 2019 coronavirus infection disease (COVID-19): A chinese perspective J Med Virol. 2020.</p>	<p>Conocer la transmisión y diagnóstico del COVID-19 Revisión de una serie de casos seleccionados y revisión narrativa de lo publicado. China.</p>	<p>Se encontraron pacientes asintomáticos en muchas ciudades de China. Una investigación en JAMA informó que nueve bebés menores de 1 año padecían COVID-19 pero no hay evidencia de que se pueda transmitir a través de la placenta. Todas las muestras de COVID en mujeres embarazadas dan negativo. Los criterios diagnósticos deben ampliarse para prevenir el contagio. El criterio diagnóstico adoptado define como paciente a aquel con características clínicas (fiebre y/o síntomas del tracto respiratorio con bajo recuento de</p>	<p>El COVID-19 posee una poderosa patogenicidad y transmisibilidad y merece atención. Las características clínicas, la historia epidemiológica y la detección de patógenos son importantes en el diagnóstico.</p>

		linfocitos y bajo recuento/recuento normal de glóbulos blancos. Con este algoritmo el número de casos Hubei aumentó en 14 840.	
He G, et al. The clinical feature of silent infections of novel coronavirus infection (COVID-19) in Wenzhou. J Med Virol. 2020.	Notificar las características clínicas de pacientes infectados con COVID-19 asintomáticos. Serie de casos. China.	En el presente estudio, los 12 casos asintomáticos (5,8%, IC del 95%: 3,4-9,9%) fueron encontrados entre 206 casos confirmados. Las infecciones asintomáticas son más propensas a ocurrir en pacientes adultos jóvenes, excepto en el caso de un niño que ha resultado positivo en estos casos (mediana de edad de 31 años, rango de 10-54 años).	La prevalencia de la infección silenciosa del COVID- 19 es del 5,8% que es mucho mayor que el 1,2%, según el informe de los CDC de China. Los pacientes con infección silenciosa son más propensos a ser adultos jóvenes, y sin enfermedad crónica. Concluyen que, el rastreo por contrato cercano del caso confirmado, la cuarentena prolongada y la detección es necesaria para prevenir los casos secundarios en la comunidad.
Hoehl S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. N Engl J Med. 2020.	Evaluación de personas procedentes de Hubei a través de un cribado de síntomas/signos con posterior confirmación mediante RT-PCR Carta al editor. N=126 viajeros procedentes de Hubei. Alemania.	126 viajeros evacuados fueron evaluados desde Hubei: 10 personas fueron aisladas por síntomas o contacto con confirmados; los otros 116 viajeros fueron evaluados mediante entrevista y examen temperatura y visual de nasofaringe. En 2/114 de los no sintomáticos, la PCR fue positiva en orofaringe y se cultivó el virus en células a partir de las muestras, lo que indica potencial infectividad. Un examen minucioso en el hospital descubrió un leve rash y una mínima faringitis en uno de ellos. Los 2 permanecieron bien y afebriles hasta 7 días después.	La eliminación de virus potencialmente infeccioso puede ocurrir en personas que no tienen fiebre ni signos o solo signos menores de infección.
Ki M, et al. Epidemiological characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in	Características epidemiológicas y clínicas de casos COVID-19 detectados entre el 20/01/2020 y el 02/02/2020. Serie de casos N=28.	Se realizaron 7.242 test para confirmación de COVID-19, siendo positivos 28 (tasa de positividad: 3,8x10 ³) 16 casos fueron considerados índices (100% importados),	Los primeros casos detectados en Corea tienen vínculos epidemiológicos identificables. Los casos secundarios se han producido principalmente entre personas cercanas (familiares y conocidos).

<p>Korea. Epidemiol Health. 2020</p> <p>Korea CDC Osong Public Heal Res Perspect 2020.</p>	<p>Corea.</p>	<p>mientras que los otros 12 pertenecieron a la 1ª generación (9) y a la 2ª (3) Hubo 3 (10,7%) casos asintomáticos, aunque uno de ellos había tomado medicación. Los otros dos permanecieron asintomáticos durante el periodo de seguimiento (5 y 6 días desde la confirmación).</p>	
<p>Lescure FX, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis. 2020</p>	<p>Describir las características clínicas y virológicas más relevantes del COVID-19 Serie de casos N=5 Francia</p>	<p>Se describen 3 evoluciones: 1) 2 mujeres paucisintomáticas, diagnosticadas en el primer día que tienen síntomas, presentan alto recuento vírico en las primeras 24 horas de la enfermedad (5,2 y 7,4 log10 copias por 1000 células, respectivamente) y RNA viral en las heces; 2) 2 hombres jóvenes que empeoran tras 10 días del inicio de síntomas, pese a la reducción de carga viral en las muestras nasofaríngeas; y 3) hombre de 80 años con una evolución rápida hacia fallo multiorgánico y carga viral alta persistente en vías respiratorias altas y bajas con diseminación sistemática del virus y detección del virus en plasma. El paciente de 80 años falleció a los 14 días del inicio y el resto fueron dados de alta.</p>	<p>Los pacientes paucisintomáticos, debido a la alta carga viral en vía respiratoria alta, son transmisores potenciales de la infección durante los primeros días, a pesar de la levedad de la clínica. Este hecho implica que las medidas de control deben combinar el aislamiento inmediato de los casos y un rápido cribado de sus contactos.</p>
<p>Li C, et al. Asymptomatic and human-to-human transmission of SARS-CoV-2 in a 2-family cluster, Xuzhou, China. Emerg Infect Dis. 2020.</p>	<p>Descripción de 2 clúster familiares con transmisión en domicilio y hospital Serie de casos Carta de investigación N=7. China.</p>	<p>El caso índice inició síntomas el 19/01, en los días previos había acompañado a un familiar en el hospital. El paciente compañero de habitación (alta el 19/01) inició síntomas el 21/01 en su domicilio. Su hijo inició síntomas el</p>	<p>El estudio demuestra transmisión desde personas sin síntomas en contextos domiciliarios y otros entornos como los hospitalarios.</p>

		23/01 y su mujer el 28/01.	
Li R, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus. Science. 2020.	Estimar la prevalencia e infectividad del nuevo coronavirus. Modelización. China.	Utilizando la infecciones notificadas en China con los datos de movilidad entre ciudades antes de las restricciones, las modelizaciones propuestas infieren un 86% de infecciones no documentadas (IC95%: 82-90%) y estiman que un 55% de las infecciones documentadas tuvieron como origen infecciones no documentadas (IC95%: 46-62%)	Los hallazgos explican la rápida dispersión del virus y los retos a los que se enfrenta la contención de la epidemia.
Lu Q, et al. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. J Med Virol. 2020.	Comprensión de la infección actual de COVID-19 en niños y neonatos Revisión narrativa. China.	Desde enero 2020 hasta febrero 2020 se han diagnosticado al menos 230 casos de COVID-19 en menores de 18 años. La infección puede variar desde asintomática a distrés respiratorio grave. El distrés ocurre en niños con patologías subyacentes. Los síntomas más comunes son fiebre, fatiga y tos seca. Algunos presentan síntomas de las vías respiratorias como obstrucción nasal, secreción nasal y dolor de garganta. También pueden presentarse náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.	COVID-19 puede producir desde cuadros asintomáticos a enfermedad grave en niños, afortunadamente los niños sin enfermedades subyacentes suelen presentar cuadros leves.
McMichael TM, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med. 2020.	Descripción del manejo de la infección en una residencia de mayores (<i>long-term care facility</i>) - investigación del caso, rastreo de los contactos, prevención de la transmisión. Serie de casos N=167 casos: 101 residentes, 50 sanitarios, 16 visitantes Estados Unidos	Desde el 28/2, cuando se confirmó el primer caso en una residencia en el estado de Washington, hasta 18/3, se confirmaron 167 casos relacionados epidemiológicamente con la residencia. La tasa de hospitalización fue del 54,5% en residentes, 50% en visitantes y 6% en sanitarios; mortalidad 33,7% en residentes. Hasta la fecha había 30 residencias con al menos un caso	En el contexto de los brotes de COVID-19, se necesitan pasos proactivos por parte de las residencias de mayores para identificar y excluir al personal y visitantes potencialmente infectados, monitorear activamente a los pacientes potencialmente infectados e implementar medidas apropiadas de prevención y control de infecciones para evitar la introducción de COVID-19.

		confirmado en la región King County.	
Mizumoto K, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan. Euro Surveill. 2020	Modelizar la proporción de infecciones asintomáticas a partir de los datos de un crucero que estuvo en cuarentena 2 semanas. Modelización. Japón.	El crucero albergaba 3711 personas, de las cuales 634 fueron casos confirmados. El modelo estima que la proporción de asintomáticos es de 17,9% (IC95%: 15,5 – 20,2).	La mayoría de las infecciones ocurrieron antes del inicio de la cuarentena, lo que refuerza la idea de la gran transmisibilidad del virus, sobre todo en lugares con confinamiento.
Nishiura H, et al. Estimation of the asymptomatic raio of novel coronavirus infections (COVID-19). Int J Infect Dis. 2020	Estimar la tasa de asintomáticos usando información de las personas evacuadas de China. Carta al editor. N=565. Japón.	63 (11,2%) presentaron síntomas a su llegada a Japón, se confirmaron 9 (14,28%). Entre los asintomáticos se detectaron 4 casos mediante RT-PCR, lo que significa que el 30,8% (IC95%: 7,7-53,8%) de casos asintomáticos.	Son necesarios estudios sobre la prevalencia de asintomáticos que guíen las estrategias de prevención de la epidemia.
Novel Coronavirus Response Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China, 2020 CDC Weekly.	Análisis descriptivo de los casos COVID-19 notificados al sistema de vigilancia chino. Periodo del estudio: 31/12/19 al 11/02/2020 Serie de casos. N=72 314 registros. China.	Se han notificado 72 314 casos: 889 (1,2%) casos asintomáticos, que han sido diagnosticados por el resultado positivo del test de detección de ARN viral, pero sin síntomas relacionados; 44 672 (61,8%), con clínica, confirmados por PCR; 16 186 (22,4%) sospechosos, con clínica sugestiva y vínculo epidemiológico; y 10 567 (14,6%) diagnosticados solo por clínica sugestiva.	Este análisis describe la extremadamente rápida diseminación del nuevo coronavirus, en 30 días se ha expandido de la provincia de Hubei al resto de la China continental.
Pung R, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. Lancet. 2020.	Analizar características epidemiológicas y clínicas Serie de casos. N=36. Singapur.	A partir del 15 de febrero de 2020, 36 casos de COVID-19 estaban vinculados epidemiológicamente a los primeros tres grupos de transmisión local circunscrita en Singapur. 425 contactos cercanos fueron puestos en cuarentena. Se informó contacto cercano directo o prolongado entre las personas afectadas, aunque no se pudo	La vigilancia y el rastreo de contactos es esencial para minimizar el riesgo de transmisión generalizada en la comunidad.

		excluir la transmisión indirecta (por ejemplo, a través de secreciones y alimentos compartidos).	
Qiu H, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zheijang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020	Describir las características epidemiológicas y clínicas de COVID-19. Serie de casos retrospectiva. N=36 casos (0-16 años). China.	El 89% (32) tuvo contacto con familiares infectados; el 33% (12) tuvo exposición a un área epidémica; y ocho (22%) pacientes tuvieron ambas exposiciones. 17 (47%) tenían un tipo clínico leve: siendo 10 (28%) asintomáticos y 7 (19%) presentaban síntomas agudos de las vías respiratorias superiores (tos, congestión nasal o fiebre).	La gran proporción de niños asintomáticos indica la dificultad para identificar pacientes pediátricos que no tienen una historia epidemiológica clara, lo que conlleva a una situación peligrosa si aparecen infecciones adquiridas en la comunidad.
Tong ZD, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS COVID-2. Zheihan-China. EID journal. 2020.	Evaluar transmisión paciente asintomático Serie de casos N= 5 pacientes (2 clústeres familiares) Zheijang, China	Descripción de 2 clústeres familiares en donde la transmisión de la infección de los 2 casos primarios fue por contacto con un caso potencialmente asintomático. Estos dos casos infectaron a 3 personas de entre sus convivientes (3/4), que no manifestaron síntomas en el momento en el que se detecta la enfermedad.	Sin conclusiones de los autores.
Wang X et al. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator. J Hosp Infect. 2020.	Describir las tasas de infección entre personal según área de trabajo Carta al editor N=493 China	Ninguna persona del grupo que atendía en las áreas consideradas de riesgo se infectó (0/278) Entre el personal que atendía áreas consideradas de no riesgo, sin mascarilla ni otras medidas suplementarias, se infectaron el 4,69% (10/213).	Los resultados enfatizan la necesidad de unas estrictas medidas de protección frente al COVID-19.
Wang Y, et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate	Revisar la literatura más reciente sobre las características genéticas, epidemiológicas y clínicas de COVID-19 en comparación con el SARS y el MERS y medidas especiales sobre el	Un estudio del CDC chino mostró que la mayoría de los pacientes (80.9%) se consideraban neumonía asintomática o leve, pero liberaban	La mayoría de las personas con infecciones sin síntomas o con síntomas leves pueden diseminar el virus, lo que representa un reto para la prevención de la transmisión. Sistemas de vigilancia intensiva de la

<p>special control measures. J Med Virol. 2020</p>	<p>diagnóstico y las posibles intervenciones. Revisión narrativa China</p>	<p>grandes cantidades de virus en la fase temprana de la infección, lo que plantea enormes desafíos para contener la propagación de COVID-19. La transmisión nosocomial fue otro problema grave. El 12/02/2020, 3019 sanitarios estaban infectados (3,83% del número total de infecciones), representando una sobrecarga para el sistema de salud, especialmente en Wuhan. Datos epidemiológicos y clínicos limitados sugieren que el espectro de la enfermedad de COVID-19 puede diferir del SARS o MERS.</p>	<p>infección son necesarios para prevenir la transmisión comunitaria sostenida.</p>
<p>Wölfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature.</p>	<p>Análisis virológico detallado de casos de COVID-19: replicación, inmunidad e infectividad viral en diferentes muestras corporales. Serie de casos N= 9 pacientes Alemania.</p>	<p>La replicación faríngea del virus es muy alta en la primera semana de síntomas. La seroconversión ocurre después de 7 días en el 50% de los pacientes y a los 14 días en todos, pero no implica una disminución de la carga viral.</p>	<p>La replicación activa en el aparato respiratorio superior debe ser considerada en la futura contención.</p>
<p>Zou L, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020.</p>	<p>Analizar la carga viral en pacientes. Serie de casos N=17 pacientes sintomáticos. China</p>	<p>Se analiza la carga viral en hisopos nasales y de garganta obtenidos de los 17 pacientes sintomáticos en relación con el día de inicio de cualquier síntoma. Se detectaron cargas virales más altas poco después del inicio de los síntomas, con cargas virales más altas detectadas en la nariz que en la garganta.</p>	<p>El análisis sugiere que el patrón de diseminación parecido al de los pacientes con influenza y diferentes de los infectados por SARS-CoV. La carga viral en el paciente asintomático fue similar a la de los pacientes sintomáticos, lo que sugiere el potencial de transmisión de pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos.</p>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Third update. Stockholm: ECDC; 2020. [consultado 17 abr 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in th EU/EEa and the UK – seventh update. Stockholm: ECDC; 2020. [consultado 17 abr 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eighth update. Stockholm: ECDC; 2020. [consultado 17 abr 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf>.
4. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico avalia-t. Estudios seleccionados sobre SARS-CoV-2 y COVID-19. Informe de Respuesta Rapida. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS); Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2020. [consultado 17 abr 2020]. Disponible en: https://coronavirus.sergas.gal/Contidos/Documents/216/Seguimiento_Publicacions_COVID19_0604_2020.pdf.
5. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020 Apr 14. PubMed PMID: 32289214.
6. He G, Sun W, Fang P, Huang J, Gamber M, Cai J, et al. The clinical feature of silent infections of novel coronavirus infection (COVID-19) in Wenzhou. *J Med Virol*. 2020 Apr 10. PubMed PMID: 32275074.
7. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 17;41(2):145-51. PubMed PMID: 32064853.
8. Ki M. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020007. PubMed PMID: 32035431.
9. Kim I, Lee J, Lee J, Shin E, Chu C, Lee SK. KCDC Risk Assessments on the Initial Phase of the COVID-19 Outbreak in Korea. *Osong Public Health Res Perspect*. 2020 4;11(2):67-73.
10. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 25. PubMed PMID: 32220650.
11. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1278-80. PubMed PMID: 32069388.
12. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar;25(10). PubMed PMID: 32183930.
13. Böhmer. Outbreak of COVID-19 in Germany resulting from a single travel-associated primary case. *Lancet*; 2020.
14. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 Apr 1. PubMed PMID: 32235945.
15. McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Lewis J, Baer A, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):339-42. PubMed PMID: 32214083.
16. Wang X, Pan Z, Cheng Z. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. *J Hosp Infect*. 2020 Mar 3. PubMed PMID: 32142885.

- 17.** Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-23. PubMed PMID: 31986261.
- 18.** Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*. 2020 Mar 16. PubMed PMID: 32179701.
- 19.** Pung R, Chiew CJ, Young BE, Chin S, Chen MI, Clapham HE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1039-46. PubMed PMID: 32192580.
- 20.** Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 May 17;26(5). PubMed PMID: 32091386.
- 21.** 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*. 2020 Mar 19;382(12):1177-9. PubMed PMID: 32074444.
- 22.** Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 27. PubMed PMID: 32224310.
- 23.** Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020 Mar 6. PubMed PMID: 32141619.
- 24.** Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020 Mar 5. PubMed PMID: 32134116.
- 25.** Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020 Mar 1. PubMed PMID: 32115733.
- 26.** The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-22.
- 27.** Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, Kinoshita R, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 13. PubMed PMID: 32179137.
- 28.** Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *Jama*. 2020 Feb 21. PubMed PMID: 32083643.