

*The National Academies of*  
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE

Actualización de consulta rápida a expertos con respecto a la  
estabilidad sobre superficies e incubación del SARS-CoV-2 para  
la pandemia de COVID-19 (27 de marzo de 2020)

27 de marzo de 2020

Kelvin Droegemeier, Ph.D.  
Oficina de Política de Ciencias y Tecnología  
Oficina Ejecutiva del Presidente  
Edificio de la Oficina Ejecutiva Eisenhower  
1650 Pennsylvania Avenue, NW  
Washington, DC 20504

Estimado Dr. Droegemeier:

Usted solicitó una actualización y descripción detallada de nuestra consulta rápida a expertos anterior con fecha 15 de marzo, con respecto al tema de la supervivencia del virus sobre superficies y en el aire, y el período de incubación del virus o de la enfermedad. Aquí proporcionamos una actualización y descripción detallada sobre estos asuntos, así como también algunas salvedades sobre el trabajo realizado hasta ahora y las necesidades aún no cubiertas. Al igual que con otras preguntas y asuntos relacionados con el SARS-CoV-2 y COVID-19, el trabajo sobre estos dos temas se desarrolla a un ritmo rápido en muchos lugares en todo el mundo. Como consecuencia, algunos aspectos de esta actualización podrían ser rápidamente reemplazados por datos nuevos.

Esta consulta rápida a expertos está organizada por pregunta y resume estudios publicados y sin publicar que fueron considerados los más útiles, así como también comunicaciones personales con expertos (citados a continuación). Hemos seleccionado los estudios que son más relevantes y críticos, en lugar de intentar un enfoque más amplio. Para cada una de las preguntas, se presentan datos de estudios experimentales y estudios de evolución natural, seguidos por comentarios sobre salvedades y necesidades no cubiertas.

Preparé este documento con el apoyo de personal de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (*National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*). Harvey Fineberg aprobó este documento como presidente del Comité Permanente de Enfermedades Infecciosas Emergentes y Amenazas a la Salud del Siglo XXI. Las siguientes personas participaron como revisores: Kathryn Edwards, Vanderbilt University Medical Center; James LeDuc, University of Texas Medical Branch; y Linsey Marr, Virginia Tech. Ellen Wright Clayton, Vanderbilt University, y Susan Curry, University of Iowa, actuaron como árbitros de esta revisión en nombre del Comité de Revisión de Informes y la División de Salud y Medicina de las Academias Nacionales.

## **PREGUNTA 1: SUPERVIVENCIA AMBIENTAL:**

En general hay dos enfoques básicos para estudiar este tema: (A) estudios experimentales, que por lo general involucran la propagación deliberada de un virus propagado en el laboratorio bajo condiciones ambientales controladas y posterior muestreo; y (B) estudios de evolución natural, que por lo general involucran la caracterización de entornos contaminados naturalmente por un virus, como salas de hospitales ocupadas recientemente por pacientes. Cada enfoque tiene sus fortalezas y debilidades: con los estudios experimentales existe un control sobre los parámetros importantes, pero casi siempre las condiciones no logran imitar adecuadamente las del entorno natural; con estudios de evolución natural, estas condiciones son relevantes y reflejan el mundo real, pero por lo general existe muy poco control de las condiciones ambientales y los factores potencialmente confusos. Desde el 15 de marzo, se han realizado avances con estudios de ambos tipos.

### **A. Estudios experimentales**

En un estudio reciente realizado en Hong Kong, Chin et ál. examinaron la estabilidad (usando un cultivo viral) de SARS-CoV-2 en función de la temperatura, el tipo de superficie y el posterior uso de desinfectantes.<sup>1</sup> Con respecto a la temperatura, utilizando una suspensión inicial de 6.7 en escala logarítmica de TCID<sub>50</sub>/ml en un medio de transporte del virus,<sup>2</sup> a 4 °C se observó solo una reducción de 0.6 en escala logarítmica al final de los 14 días de incubación en este medio; a 22 °C, una reducción de 3 en escala logarítmica después de 7 días, y no se detectó nada a los 14 días; y a 37 °C, una reducción de 3 en escala logarítmica después de 1 día y no se detectó ningún virus después. No se detectó ningún virus después de 30 minutos a 56 °C o después de 5 minutos a 70 °C. Con respecto a la supervivencia sobre superficies usando una gotita de 5 µL de cultivo de virus a 7.8 en escala logarítmica de TCID<sub>50</sub>/ml, no se recuperó ningún virus infeccioso de papel de impresión o de pañuelos descartables después de 3 horas; no se detectó ningún virus infeccioso sobre tela después de 2 días o sobre acero inoxidable después de 7 días. Sin embargo, sobre el exterior de una mascarilla quirúrgica, se detectó 0.1 % del inóculo original en el día 7. La persistencia del virus infeccioso sobre equipo de protección personal (PPE) es preocupante y justifica un estudio adicional para informar pautas para los trabajadores sanitarios. Este tipo de estudios también debería examinar los efectos de diferentes tratamientos que se podrían usar para desinfectar el PPE cuando no se puede desechar después de un único uso.

Chad Roy del Centro Nacional de Investigación de Primates de Tulane University compartió telefónicamente algunos resultados preliminares de experimentos de estabilidad de aerosol dinámico con SARS-CoV-2 realizados en las últimas semanas en el programa del Centro de Aerobiología de Enfermedades Infecciosas en Tulane.<sup>3</sup> Su grupo generó un aerosol con una distribución bastante uniforme de partículas de 2 micrones, utilizando virus desarrollado en un medio de cultivo tisular DMEM y suspendido en un tambor giratorio a una temperatura ambiente de ~23 °C y una humedad de ~50 %. Se tomaron muestras longitudinales del aerosol por hasta 16 horas, y el virus se evaluó para determinar la viabilidad por desarrollo (enumeración de unidades formadoras de placas [PFU]) y morfología (microscopía electrónica). Sorprendentemente informó que el SARS-CoV-2 tiene una semivida mayor en estas condiciones que el virus de la gripe,

<sup>1</sup> Chin et al. 2020. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v1.full.pdf> (consultado el 24 de marzo de 2020).

<sup>2</sup> TCID<sub>50</sub> es la mediana de dosis infectiva de cultivo tisular.

<sup>3</sup> Comunicación personal, Chad Roy, Tulane University National Primate Research Center, 24 de marzo de 2020.

SARS-CoV-1, el virus de la viruela símica y *Mycobacterium tuberculosis*. Todavía está esperando algunos resultados de crecimiento, pero espera publicar un manuscrito describiendo estos hallazgos en bioRxiv el 27 de marzo. Este resultado también es preocupante, pero es bastante preliminar; lo que es importante es que los detalles aún no se han compartido.

George Korch y Mike Hevey del Centro Nacional de Análisis y Respuesta de Biodefensa (*National Biodefense Analysis and Countermeasures Center*, NBACC), que fue creado por el Departamento de Seguridad Nacional de los Estados Unidos, compartió sus planes para una amplia serie de experimentos sobre la supervivencia ambiental del SARS-CoV-2.<sup>4</sup> Como han compartido estos planes con el Equipo de Trabajo de Coronavirus de la Casa Blanca, solo se proporcionan aquí unas pocas observaciones. El NBACC es muy adecuado para el tipo de estudios que ha planificado y el alcance y la relevancia son significativos. Específicamente, planea crear fluidos corporales infectados simulados, incluyendo saliva y secreciones respiratorias. Planea realizar pruebas de radiación solar simulada sobre la supervivencia del virus, lo que es importante. Asimismo, ya ha examinado un rango más amplio de valores de humedad relativa y temperatura que algunos otros grupos, lo que también es importante. Y compararán mediciones semicuantitativas de ARN con el desarrollo viral (PFU) en muestras de todas las condiciones, algo que es fundamental.

En Rocky Mountain Laboratories (RML), parte de los Institutos Nacionales de la Salud, los estudios actuales incluyen el efecto de la temperatura y la humedad sobre la estabilidad del virus; la estabilidad del virus en fluidos corporales, incluyendo orina y heces; y la eficacia de los procedimientos de descontaminación para PPE, incluyendo respiradores N95.<sup>5</sup>

Como seguimiento, el estudio realizado por van Doremalen et ál. mencionado en nuestra consulta rápida a expertos del 15 de marzo, que en ese momento era una versión no publicada de preimpresión, ya fue publicado en *New England Journal of Medicine*.<sup>6</sup>

## **B. Estudios de evolución natural**

En un estudio publicado recientemente de Singapur, Ong et ál. tomaron muestras de superficies ambientales en 26 sitios en cada una de las 3 salas de aislamiento de pacientes de SARS-CoV-2, así como también del PPE usado por los médicos que salían de las salas de los pacientes y del aire de las salas de los pacientes y las antesalas.<sup>7</sup> Todas las muestras se sometieron a pruebas usando la reacción en cadena de la polimerasas con transcriptasa inversa (RT-PCR). No se hizo ningún esfuerzo por evaluar la viabilidad del virus. En la sala del paciente A se tomaron muestras los días 4 y 10 de la enfermedad mientras el paciente todavía presentaba síntomas después de la limpieza de rutina. Todas las muestras fueron negativas. El paciente B presentó síntomas el día 8 y dejó de tener síntomas el día 11 de la enfermedad; las muestras tomadas en esos 2 días después de una limpieza de rutina fueron negativas. Las muestras tomadas de la sala del paciente C antes de la limpieza de rutina presentaron resultados positivos en 13 (87 %) de los 15 sitios de la sala

<sup>4</sup> Comunicación personal, George Korch and Mike Hevey, National Biodefense Analysis and Countermeasures Center, 24 de marzo de 2020.

<sup>5</sup> Comunicación personal, Vincent Munster, Rocky Mountain Laboratories, 24 de marzo de 2020.

<sup>6</sup> van Doremalen et al. 2020. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.

<sup>7</sup> Ong et al. 2020. Air, surface environmental, and personal protective equipment contaminated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762692> (consultado el 24 de marzo de 2020).

(incluyendo ventiladores de salida de aire) y 3 (60 %) de 5 sitios del baño (inodoro, pileta y picaporte). Las muestras de la antesala y del corredor fueron negativas. El paciente C presentó afectación de las vías respiratorias superiores sin neumonía y tuvo 2 muestras de heces positivas para SARS-CoV-2 con RT-PCR, a pesar de no tener diarrea. Solo 1 hisopado de PPE, de la superficie de la punta de un calzado, dio positivo. Todos los demás hisopados de PPE fueron negativos. Todas las muestras de aire fueron negativas. Sin embargo, la falta de detección del virus en las muestras de aire no contradice necesariamente el hallazgo del virus en el ventilador de salida de aire en la sala del paciente C, que probablemente se depositó desde el aire a la superficie del ventilador. Hay al menos tres explicaciones para los resultados negativos en el aire: (1) el alto índice de ventilación de la sala diluiría las concentraciones a un nivel que sería difícil de detectar excepto con un gran volumen de aire; (2) el volumen de la muestra solo fue una fracción del volumen total de la sala; (3) las salidas de aire estaban ubicadas por encima de la cabecera de la cama y es probable que cualquier virus liberado al aire se transportara directamente hacia arriba hacia la salida, por lo que sería necesario colocar un dispositivo para tomar muestras de aire cruzando esta trayectoria para optimizar las probabilidades de detección. Una vez más, es importante subrayar que las muestras de las dos salas con resultados negativos para las superficies se tomaron después de que las salas hubieran sido limpiadas.

En un estudio reciente aún sin publicar de Changchun, China, Jiang et ál. obtuvieron 158 muestras ambientales de superficie y de aire del interior y cercanías de salas de aislamiento donde se alojaron personas en investigación y pacientes con infección conocida.<sup>8</sup> Las muestras se obtuvieron justo antes de los procedimientos de limpieza diarios. Solo 2 de las 158 muestras fueron positivas con RT-PCR: una de las superficies de una estación de enfermería y la otra de una muestra de aire de la sala de un paciente en cuidados intensivos.

El equipo de investigación ambiental de cruceros de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) en el informe semanal de morbilidad y mortalidad (*Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR*) del 23 de marzo de 2020 mencionaron los resultados de un análisis de muestras ambientales del crucero Diamond Princess.<sup>9</sup> En total, se obtuvieron y analizaron 601 muestras, de las cuales 58 fueron positivas (9.7 %) por RT-PCR. De acuerdo con el análisis, “Se identificó ARN de SARS-CoV-2 en una variedad de superficies en los camarotes de pacientes infectados tanto sintomáticos como asintomáticos hasta 17 días después de evacuados los camarotes del Diamond Princess pero antes de que se realizaran los procedimientos de desinfección (Takuya Yamagishi, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, comunicación personal, 2020). Si bien estos datos no se pueden usar para determinar si la transmisión se produjo a través de superficies contaminadas, se justifica un posterior estudio de la transmisión del SARS-CoV-2 a través de objetos inanimados a bordo de cruceros”.

Santarpia et ál. completaron recientemente un estudio (aún no publicado ni cargado en un servidor de preimpresión) de muestras de aire y superficies de 11 salas de aislamiento del

<sup>8</sup> Jiang et al. 2020. Clinical data on hospital environmental hygiene monitoring and medical staffs protection during the coronavirus disease 2019 outbreak. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.25.20028043v2.full.pdf> (consultado el 25 de marzo de 2020).

<sup>9</sup> Moriarty et al. 2020. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships—worldwide, February- March 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69(12):347-352. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>.<sup>10</sup>

Santarpia et al. In preparation. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center. Soon at *medRxiv*.

University of Nebraska Medical Center que se usaron para atender a pacientes con SARS-CoV-2.<sup>10</sup> Las muestras se obtuvieron de superficies comunes de las habitaciones, artículos personales y baños, así como también muestras de aire de alto volumen y muestra de aire personales de bajo volumen. Muchos artículos usados comúnmente, instalaciones de baños y muestras de aire presentaron evidencia de contaminación viral: el 76.5 % de todos los artículos personales y el 80.4 % de todas las superficies de las habitaciones arrojaron un resultado positivo para SARS-CoV-2 mediante RT-PCR (0.22-0.82 copias de gen/microlitro de resuspensión de hisopado); el 63 % de las muestras de aire de las habitaciones fueron positivas (promedio de 2.86 copias/l de aire); 81 % de las muestras de baños fueron positivas. El porcentaje de muestras positivas de cada habitación varió entre el 50 % y el 100 %. No hubo una clara correlación entre la gravedad de la enfermedad, tos o fiebre, y la prevalencia de ARN viral. Cabe destacar que los colectores de aire ubicados a más de 6 pies de distancia de cada uno de los dos pacientes dieron muestras positivas, al igual que los muestreadores de aire ubicados en los pasillos fuera de las habitaciones de los pacientes. Si bien los resultados son preliminares, aparentemente algunas muestras fueron positivas para virus infeccioso, incluyendo una muestra de aire obtenida a una distancia mucho mayor de 6 pies de un paciente.<sup>11</sup> Estos resultados requieren confirmación urgente bajo una variedad de condiciones ya que tienen importantes implicaciones para los mensajes actuales de salud pública con respecto al distanciamiento necesario entre las personas para evitar la transmisión del virus. Además, y en este caso anecdótico, las concentraciones más altas de ARN transportado por el aire fueron registradas por muestreadores personales mientras un paciente estaba recibiendo oxígeno a través de una cánula nasal (19-17 y 48.21 copias/l). Actualmente se está explorando la posibilidad de generación de aerosol por la administración de oxígeno a través de una cánula nasal y otros mecanismos. En general, estos datos apoyan las posibilidades de ambas formas de transmisión tanto directa (gotitas y de persona a persona) como indirecta (objetos contaminados, transportado por el aire).

Un estudio reciente realizado por Liu et ál. proporciona información adicional sobre la aerodinámica, las concentraciones y la distribución de aerosoles que contienen SARS-CoV-2.<sup>12</sup> Se recogió un total de 35 muestras de aerosol (30 muestras con partículas suspendidas totales, 3 muestras con partículas segregadas por tamaño y 2 muestras de depósito de aerosol) en dos hospitales y áreas públicas en Wuhan, incluyendo áreas de pacientes, unidades de cuidados intensivos, áreas de personal médico y áreas de baños. Con respecto a las áreas de pacientes, las concentraciones más altas de SARS-CoV-2 en el aire se observaron dentro del baño móvil de pacientes (19 copias m<sup>-3</sup>), lo que sugiere la importancia de la desinfección frecuente de los baños de los pacientes. Con respecto a las áreas de personal médico, las salas de retiro del equipo de protección tuvieron las mayores concentraciones de virus transportado por el aire (18 a 42 copias m<sup>-3</sup>). Con respecto a las áreas públicas, las concentraciones de virus transportado por el aire por lo general fueron menores de 3 copias m<sup>-3</sup>, excepto en un lugar muy concurrido cerca de la entrada a una tienda de departamentos y un sitio concurrido cerca de un hospital. Las concentraciones pico de aerosoles de SARS-CoV-2 parecen existir en dos rangos de tamaños diferentes: 0.25 a 1.0 µm y los mayores de 2.5 µm. Los aerosoles menores de 2.5 µm pueden permanecer suspendidos en el

<sup>10</sup> Santarpia et al. In preparation. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center. Soon at *medRxiv*.

<sup>11</sup> Comunicación personal, Josh Santarpia, University of Nebraska Medical Center, 25 de marzo de 2020.

<sup>12</sup> Liu et al. 2020. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.08.982637v1> (consultado el 26 de marzo de 2020).

aire por muchas horas. El estudio observó que la ventilación por presión negativa y el alto índice de intercambio de aire dentro de algunas ubicaciones fueron eficaces para minimizar el SARS-CoV-2 transportado por el aire. Otros hallazgos sugieren que el depósito de aerosol cargado de virus puede jugar un rol en la contaminación de superficies y, por lo tanto, la posterior infección de seres humanos. Los autores consideran que una fuente directa de SARS-CoV-2 podría deberse a una resuspensión del aerosol cargado de virus desde la superficie del equipo de protección del personal médico durante su remoción, lo que podría provenir de un depósito directo de gotitas respiratorias mientras el personal médico está trabajando. El aerosol de polvo del suelo que contiene el virus también puede volver a suspenderse, lo que significa que aerosoles cargados de virus podrían primero depositarse en la superficie del equipo de protección y luego caer al piso para volver a suspenderse por el movimiento del personal médico. Fuera del hospital, solo dos lugares muy concurridos (de 11 lugares muestreados) presentaron concentraciones detectables de aerosol con SARS-CoV-2, lo que podría contribuir a fuentes de aerosol cargado de virus durante el muestreo. Es importante destacar que el tamaño de la muestra para las muestras de aerosol, y especialmente las muestras segregadas por tamaño (3) y las muestras de depósito de aerosol (2), fueron pequeñas, una limitación de este estudio. Además, se agregó el reactivo TRIzol LS (Invitrogen) para inactivar el SARS-CoV-2 y extraer el ARN, que debe indicarse como una limitación del estudio porque los autores midieron el ARN viral, no el virus infeccioso.

Hay una cantidad de estudios publicados que examinan la relación entre la incidencia geográfica de los casos de COVID-19 y la temperatura y humedad ambiente. Algunos sugieren una posible pero modesta correlación entre geografías con mayor temperatura o humedad, y menores índices de enfermedad; sin embargo, hay una cantidad de factores confusos, incluyendo las prácticas de informe de la enfermedad y la calidad y el acceso a la atención médica. No analizamos atentamente estos estudios ni realizamos una búsqueda extensa de estudios relacionados.

### **C. Advertencias, necesidades**

Una importante limitación de la mayoría de los estudios de evolución natural descritos anteriormente es la confianza en la RT-PCR para evaluar la presencia del SARS-CoV-2 en superficies y en el aire. Si bien se detectó ARN viral en muchas muestras del ambiente en varios estudios, no se conoce la infectividad. Es importante destacar que no hay datos disponibles hasta donde sabemos que hablen de un posible vínculo entre la presencia de ARN viral en el ambiente o incluso virus infeccioso y el riesgo de transmisión desde estos lugares ambientales a los seres humanos. Este es un asunto clave y se relaciona en parte con otro asunto importante y una pregunta que aún no ha sido respondida: ¿Cuál es la dosis infectiva del SARS-CoV-2 para los seres humanos? Se han planificado estudios para abordar esta pregunta, y de hecho podrían estar realizándose en primates no humanos en varios laboratorios, pero estos estudios estarán limitados por la relevancia de la susceptibilidad de primates no humanos con la susceptibilidad de los seres humanos. El uso de otros animales de laboratorio proporcionará información incluso menos relevante sobre el tiempo de incubación.

Se han hecho preguntas (adecuadamente) sobre si hay alguna medición fácil de realizar, que sea rápida y segura que se pueda realizar sobre muestras del ambiente para predecir la presencia de virus viable, más que depender de los ensayos de cultivo (PFU). Una idea analizada recientemente por Wolfel et ál.<sup>13</sup> es buscar ARNm subgenómicos creados por el virus durante su

<sup>13</sup> Wolfel et al. 2020. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019.

ciclo de vida en una célula humana pero sin empaquetar en viriones maduros. Estos ARNm subgenómicos, si se detectan directamente en una muestra clínica, significan que el virus se ha estado replicando activamente en las células huésped en la muestra en el momento en el que la muestra fue expulsada del organismo. Wolfel et ál. utilizaron este enfoque para argumentar la replicación activa del SARS-CoV-2 en la garganta de pacientes con COVID-19 durante los primeros 5 días después del inicio de los síntomas. Este enfoque podría usarse posiblemente para evaluar la posibilidad de replicación viral activa reciente en muestras de hisopados ambientales.

Una advertencia importante sobre los resultados de estudios experimentales se relaciona con su relevancia con las condiciones del mundo real. Por ejemplo, muchos estudios de supervivencia ambiental experimental han usado virus desarrollados en medios de cultivo tisular. Es bastante posible que el virus de seres humanos infectados naturalmente cuando se propaga directamente al ambiente cercano tenga propiedades de supervivencia diferentes que los virus desarrollados en medios de cultivo tisular, incluso cuando estos últimos son purificados e introducidos en fluidos corporales humanos relevantes como la saliva. Sin embargo, la propagación ambiental de fluidos humanos a los que se les introduce virus desarrollado en cultivos tisulares, relevante desde el punto de vista clínico, tendrá una mayor capacidad de predicción de la supervivencia ambiental en el mundo real que la propagación ambiental de virus desarrollados en cultivos tisulares en medios de cultivo tisular. Las matrices clínicas humanas importantes en las que se debería introducir virus incluyen saliva, moco respiratorio (incluyendo el nasal) y secreciones de las vías respiratorias inferiores, orina, sangre y heces. Además, se debería agregar el virus a solución salina nebulizada y estudiarla. Otro asunto relacionado con las condiciones experimentales es el efecto de la humedad sobre la estabilidad del virus. Los estudios de aerosoles hasta la fecha han tendido a usar niveles de humedad para los medios de cultivo que son favorables para la descomposición viral (p. ej., 50-65 % de humedad relativa). Es más probable que los fluidos respiratorios reales protejan más la infectividad, y la humedad relativa en el invierno en regiones templadas por lo general es de 20-40 %, un rango que es favorable para la supervivencia del virus.

Como consecuencia, las semividas reportadas hasta la fecha podrían representar el extremo inferior del rango. Es de esperar que las diferencias en las condiciones experimentales entre los diferentes estudios (p. ej., promedio de crecimiento viral, métodos de determinación de titulación viral, infectividad del inóculo) contribuyan a la variación en los resultados de los estudios.

Antes de que se tomen demasiadas decisiones de salud pública sobre la base de los estudios experimentales y de evolución natural usando solo una cepa de virus, se debe prestar cierta atención a la posibilidad de variación entre las diferentes cepas de SARS-CoV-2 en sus propiedades de supervivencia ambiental. Se deberían estudiar y comparar cepas diferentes de principios de la pandemia y de etapas posteriores, y de diferentes regiones geográficas.

Se están creando registros de datos de pacientes y muestras de pacientes (p. ej., nasofaríngeas, séricas, orina, heces) y se pueden usar en estudios futuros que examinen la persistencia ambiental del virus. Por ejemplo, dichas muestras se podrían usar como matrices clínicas para observar la persistencia del SARS-CoV-2 en las superficies.

## **PREGUNTA 2: PERÍODO DE INCUBACIÓN**

Abordamos esta pregunta de forma similar, examinando primero los estudios experimentales y luego los estudios de evolución natural: (A) estudios experimentales, que involucran por lo general la inoculación de animales en el laboratorio utilizando un virus propagado en el laboratorio bajo condiciones controladas y posterior monitoreo del inicio de la propagación viral, signos de la enfermedad u otras respuestas fisiológicas; y (B) estudios de evolución natural, que involucran por lo general estudios longitudinales y transversales de seres humanos expuestos naturalmente y la recopilación de datos sobre tiempo de exposición y tiempo de inicio de signos, síntomas y características virológicas y moleculares de infección y enfermedad. Cada enfoque tiene fortalezas y debilidades: con los estudios experimentales hay un control sobre el tiempo de exposición y varias características del inóculo, pero los animales no humanos en diferentes grados no logran reflejar la evolución natural de la infección en los seres humanos; con los estudios de evolución natural, el huésped es relevante, pero el tiempo y la naturaleza de la exposición se entiende menos y la disponibilidad de muestras es incierta.

### **A. Estudios experimentales**

Como se mencionó anteriormente, se planifican o se están realizando actualmente infecciones experimentales en primates no humanos en varios sitios en los Estados Unidos, incluyendo el Centro Nacional de Investigación de Primates de Tulane University y RML,<sup>14</sup> y presuntamente en otros países. Si bien los modelos animales son muy importantes para comprender la patogenia y las respuestas para candidatos terapéuticos y de vacunación, no son tan útiles con los estudios de período de incubación dadas las diferencias fisiológicas entre las especies.

### **B. Estudios de evolución natural**

En una reciente preimpresión de Shaanxi, China, y New York, Men et ál. examinaron casos confirmados de COVID-19 de 10 regiones en China, que no se encontraban en la provincia de Hubei, para los que había datos sobre el momento de la exposición y el momento del inicio de la enfermedad.<sup>15</sup> Se empleó una simulación de Monte Carlo para calcular el período de incubación, junto con un análisis estadístico adicional para evaluar las relaciones entre los diferentes grupos de edad y género. En este estudio, los períodos de incubación promedio y la mediana de estos se estimaron en 5.84 y 5.0 días, respectivamente. Los pacientes de 40 años o más presentaron un período de incubación más prolongado y una mayor varianza que los pacientes menores de 40 años. No se observó ninguna diferencia significativa desde el punto de vista estadístico en el período de incubación sobre la base del sexo. Estos resultados sugieren que podría ser aconsejable determinar períodos de cuarentena diferentes basados en la edad. Sin embargo, estos resultados deben ser confirmados a través de estudios adicionales y presentar una mayor estratificación de los resultados de los períodos de incubación por grupo etario.

En una preimpresión reciente del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, de la Universidad de Pekín, y el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades, Qin et ál. identificaron individuos asintomáticos en el momento de partida de Wuhan y les hicieron un

<sup>14</sup> Comunicación personal, Chad Roy, Tulane University National Primate Research Center, 24 de marzo de 2020.

<sup>15</sup> Men et al. 2020. Estimate the incubation period of coronavirus 2019 (COVID-19).

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027474v1.full.pdf> (consultado el 25 de marzo de 2020).



seguimiento hasta que se presentaron los síntomas.<sup>16</sup> Se informó que este método ofreció una mejor exactitud al reducir el sesgo de recuerdo y utilizar datos temporales a futuro. Se recopilaron más de 1000 casos de datos disponibles al público. Encontraron que la mediana estimada del período de incubación era de 8.13 días, el promedio era de 8.62 días y el percentil 90 era de 14.65 días, y el percentil 99 de 20.59 días. En comparación con otros estudios, este período de incubación es mayor. Concluyeron que ~10 % de los pacientes con COVID-19 no desarrolla síntomas hasta 14 días después de la infección.

En una preimpresión reciente de Guangzhou y Hong Kong, He et ál. reportaron patrones temporales de propagación viral en 94 pacientes de COVID-19 con confirmación de laboratorio y modelaron la capacidad de infección de COVID-19 de una muestra separada de 77 parejas de transmisión infectante-infectado.<sup>17</sup> Observaron la mayor carga viral en los hisopados de garganta en el momento del inicio de los síntomas, e infirieron que la capacidad de infección llega a su pico en el momento del inicio de los síntomas o antes. Estimaron que el 44 % de los contagios podrían ocurrir antes de los primeros síntomas del caso índice.

### **C. Advertencias, necesidades**

Las estimaciones sólidas de la distribución del período de incubación y del período infeccioso para el SARS-CoV-2 son sumamente importantes para informar los mensajes de salud pública. Los hallazgos sobre las diferencias en los períodos de incubación entre los estudios existentes podrían estar relacionados con diferencias en la metodología, tamaños de muestras limitados, parcialidad de recuerdos o seguimiento inadecuado (potencial de omitir personas que tengan períodos de incubación más prolongados). Dada la pequeña cantidad de estudios en seres humanos que evalúan estas características de la enfermedad para COVID-19, se necesitan urgentemente estudios adicionales para confirmar las estimaciones de los períodos de incubación y la capacidad infecciosa antes de la aparición de los síntomas. Para el manejo de la salud pública, hace una gran diferencia si el 1 % de los pacientes desarrollarán la enfermedad después de 14 días (si el período de incubación promedio es de aproximadamente 5 días) o si la fracción es del 10 % de los pacientes (si el período de incubación promedio es de aproximadamente 8 días). Estudios adicionales deberían examinar las variables que podrían tener un impacto en el período de incubación, las que, además de la edad (ver Men et ál. anteriormente), podrían incluir el tamaño del inóculo, la competencia inmunitaria del huésped, los agentes coinfectantes y las afecciones mórbidas subyacentes. Los estudios longitudinales prospectivos son los más eficaces para abordar este tema. Un desafío obvio es la identificación y el momento precisos de las exposiciones naturales. Además, como se menciona anteriormente, es concebible que la evolución de nuevas variantes de cepas de SARS-CoV-2 vengán acompañadas con propiedades diferentes, incluyendo el período de incubación. Antes de cambiar las pautas actuales de salud pública podría ser prudente comparar los períodos de incubación observados entre las diferentes cepas de SARS-CoV-2. Los estudios futuros relacionados con el período de incubación y las cargas virales en pacientes asintomáticos podrían servir de base para las preguntas urgentes relacionadas, por ejemplo, con el rol de los súper propagadores y los niños en la transmisión del virus.

<sup>16</sup> Qin et al. 2020. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032417v1.full.pdf> (consultado el 25 de marzo de 2020).

<sup>17</sup> He et al. 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036707v2.full.pdf> (consultado el 25 de marzo de 2020).

Atentamente,  
David A. Relman, M.D.  
Miembro  
Comité Permanente sobre Enfermedades Infecciosas Emergentes y Amenazas a la Salud del Siglo  
XXI