

# Emergencia COVID-19

## Reporte N°1



30/03/2020

## RESUMEN

### HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN Y TRANSMISIÓN

- ✓ El **período de incubación** promedio de la infección sería de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. Sin embargo, se estima que en algunos individuos podría extenderse hasta los 16 días.
- ✓ Si bien existen pocos estudios, se estima que los **individuos asintomáticos** constituyen una gran proporción de los infectados y resultan una importante fuente de diseminación del virus en la población.
- ✓ El virus SARS-CoV-2 ha sido detectado en **muestras** respiratorias, fecales y sanguíneas. No está claro aún si en las dos últimas el virus detectado es infeccioso.
- ✓ Hasta el momento no se observaron diferencias significativas entre las **cargas virales** de individuos asintomáticos con respecto a los sintomáticos leves.
- ✓ La duración de la **excreción viral** en secreciones respiratorias varía en función de la severidad del caso clínico. En casos leves se detecta genoma viral en vías respiratorias hasta los 5 a 12 días del inicio de los síntomas, mientras que en casos severos se detectan cargas virales mayores y el periodo de excreción sería más prolongado.

- ✓ Se detectó transmisión viral al menos 1-3 días previo a la aparición de los síntomas.
- ✓ Se detectaron **anticuerpos específicos** luego de 6-12 días desde el inicio de síntomas, sin que esto correlacione con una disminución de las cargas virales detectadas.
- ✓ Existen factores ambientales que podrían impactar en el **tamaño de las gotas** que podrían contener al virus, lo cual estará relacionado directamente con la posibilidad que pueda tener el virus de llegar a las regiones altas o bajas del tracto respiratorio, ya que, a menor tamaño de las gotas, mayor probabilidad de acceder al tracto respiratorio inferior.
- ✓ Se resalta la importancia de la utilización del **equipo de protección personal** en todo el personal de salud para disminuir el riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV2 y de ser, además, fuente de transmisión posterior contribuyendo a la diseminación del virus a la población.

## FACTORES ASOCIADOS CON EL CUADRO CLÍNICO

- ✓ La **edad avanzada** se identificó como un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de cursar infecciones sintomáticas de mayor severidad y probabilidad de muerte.
- ✓ Las **comorbilidades** asociadas más frecuentemente a los casos fatales fueron hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y EPOC.
- ✓ El **mayor score SOFA** (*Sequential Organ Failure Assessment*) y **valores de dímero-D >1 µg/ml** al momento de la admisión se asociaron a mayor probabilidad de muerte intrahospitalaria.
- ✓ La **trombocitopenia** se asoció a un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad.
- ✓ Las **cargas virales más altas** podrían estar asociadas con cuadros clínicos más severos.

## HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN Y TRANSMISIÓN

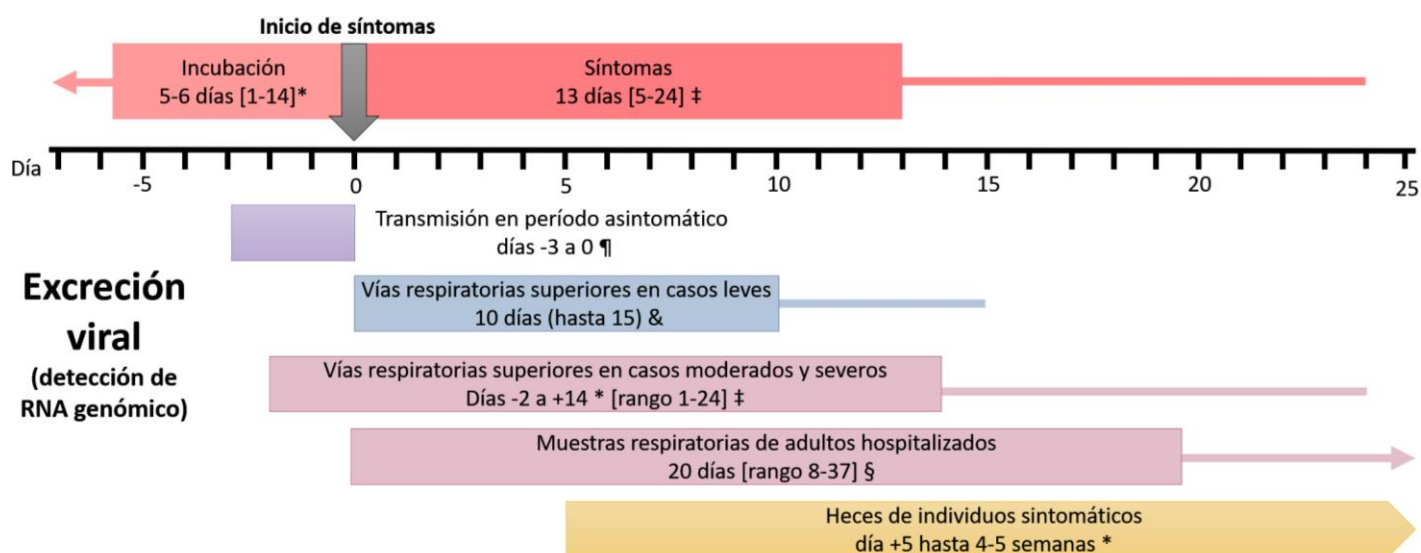
### Período de incubación de la enfermedad

El período de incubación promedio de la infección sería de 5 a 6 días (IC95%= 4-8 días), con un rango entre 1 y 14 días (Backer, 2020; Linton, 2020; Li, 2020; WHO, 2020) [Figura 1]. Además, mediante modelado matemático basado en los registros de un grupo de casos confirmados (181 pacientes de distintas regiones de China) se predice que **más del 97,5% de los casos desarrollarán síntomas dentro de los 12 días de exposición (IC95%= 8-16 días)** (Lauer, 2020).

De acuerdo a datos preliminares del CDC de Guangzhou (China) al 20 de febrero de 2020, luego de la exposición **el virus puede detectarse inicialmente, en muestras de las vías respiratorias superiores, entre 1 y 2 días antes del inicio de los síntomas y persisten durante 7 a 12 días en casos moderados, y hasta 2 semanas en casos clínicos severos** (WHO, 2020).

A su vez, en Alemania se reportó la **transmisión viral durante el período asintomático (entre 1 a 3 días previo al desarrollo de síntomas)** en dos pacientes (Rothe, 2020).

**Figura 1:** Historia natural de la infección por SARS-CoV-2 en individuos sintomáticos (detección de RNA viral)



#### Referencias

\* WHO mission to China Report, 16-24 febrero 2020.  
‡ Young, JAMA, 2020

¶ Rothe, NEJM, 2020  
& Liu, 2020  
§ Zhou, Lancet 2020

## ***Infecciones asintomáticas***

La **evidencia creciente muestra la existencia de infecciones asintomáticas y su importancia en la diseminación** de la COVID-19; sin embargo, hasta el momento son pocos los reportes que han podido documentarla.

Estudios iniciales mostraron que en dos individuos de Alemania que fueron repatriados de China se **confirmó la infección por SARS-CoV-2 sin sintomatología** en uno de ellos y en el otro la infección se manifestó con presencia de un sarpullido leve como único síntoma ([Hoehl, 2020](#)). Además, en China se demostró un caso asintomático de transmisión intrafamiliar sobre un total de 6 infectados ([Chan, 2020](#)).

En Nanjing, China, se realizó la **detección de SARS-CoV-2 en 24 individuos** (reclutados por tener contacto estrecho con pacientes sintomáticos) que se encontraban **en el período asintomático, algunos de los cuales permanecieron como tales hasta la negativización de la PCR**. Notablemente, algunos individuos, sin síntomas o con síntomas leves, presentaron parámetros bioquímicos alterados (leucopenia u otros) e imágenes atípicas en tomografías de pulmón. Los individuos que no desarrollaron síntomas ni presentaron imágenes atípicas en las tomografías de pulmón, fueron más jóvenes ([Hu, 2020](#)).

Un pueblo del norte de Italia, Vó Euganeo de la región del Véneto, de aproximadamente 3000 habitantes, fue aislado con cuarentena estricta, evitando la entrada y salida de personas a esta localidad. Se realizó la **prueba diagnóstica a todos los habitantes**, y se procedió al aislamiento y seguimiento de los casos positivos y sus contactos. En esas condiciones, solo 88 individuos fueron COVID-19 (+) de los cuales entre el **50%-75% cursaron una infección asintomática** ([Day, 2020](#)).

Mediante modelado matemático en base a los casos de COVID-19 **en China se estimó que el 86% de las infecciones previo a las restricciones de viajes no fueron reportadas. La mayor parte de éstas corresponden a infecciones asintomáticas o muy leves**. Sin embargo, si bien se estimó que estas infecciones tuvieron tasas menores de transmisión que los pacientes sintomáticos (casos reportados), **fueron la fuente de infección del 79% de los casos reportados** ([Li, 2020](#)).

### **Excreción viral en fluidos biológicos: muestras y cargas virales**

Además de su presencia en muestras de origen respiratorio, **el SARS-CoV-2 ha sido detectado en muestras fecales y sanguíneas** ([WHO, 2020](#); [Zhang, 2020](#); [Wang, 2020](#)).

Un estudio multicéntrico retrospectivo en población adulta (n=195) de Wuhan (China), encontró que **la duración de la excreción viral en vías respiratorias superiores fue de 20 días (rango intercuartil= 17–24) en los sobrevivientes, con un rango de 8 a 37 días**, y permaneció hasta la muerte en los casos fatales ([Zhou, 2020](#)).

En algunos pacientes con COVID-19 en Singapur, se observó **excreción viral prolongada en aspirados nasofaríngeos hasta al menos 24 días después del inicio de los síntomas**. En algunos de estos pacientes, el genoma viral fue detectado en heces (4/8 pacientes [50%]) y en sangre entera (1/12 [8%]), aunque no fue detectado en orina (0/10 muestras) ([Young, 2020](#)).

En 10 niños convalecientes de infecciones leves, se ha observado **la excreción de RNA viral en muestras del tracto respiratorio** (hisopados nasofaríngeos y de fauces) **durante 6-22 días (media de 12 días)** y en algunos de ellos, **en heces durante 18-30 días desde el inicio de síntomas** ([Cai, 2020](#)).

Un reporte de la progresión de la carga viral encontró **valores altos poco después de la aparición de síntomas**, con mayores cargas virales detectadas en hisopados nasales respecto a los de garganta. Sin embargo, el análisis de **un paciente asintomático reveló una carga viral similar a la de los pacientes sintomáticos** ([Zou, 2020](#)).

En un estudio realizado en Lombardía, Italia, **no se encontraron diferencias significativas entre las cargas virales de SARS-CoV-2 en individuos asintomáticos** [mediana de 4,7 log<sub>10</sub> copias genómicas (cg)/ml (rango 2,1-7,1)] **con respecto a los sintomáticos** (mediana 5,0 log<sub>10</sub> cg/ml (rango 1,7-10,1) en hisopados de fauces ([Cereda, 2020](#)). Sin embargo, la población de individuos asintomáticos podría estar subrepresentada, ya que estos se identificaron por ser contactos de individuos con síntomas, durante las primeras semanas del brote en esa región.

En otro estudio, con pacientes de Beijing (China, n=80), se encontró que **la carga viral fue alta (> 1 × 10<sup>5</sup> cg/ml), tanto el día previo al inicio de síntomas como en los primeros días**. Además, **se encontró RNA viral hasta los 14 a 15 días luego del inicio de síntomas en esputo e hisopados de fauces**. En un paciente fallecido al día

8 del inicio de síntomas, se observó una carga viral muy alta en esputo ( $10^{11}$  cg/ml). Sobre un subgrupo de individuos de este muestreo ( $n=17$ ), **se observó la excreción de virus en materia fecal en el 53% de los casos** (medido hasta el día 11 del inicio de síntomas) ([Pan, 2020](#)).

En un grupo pequeño de pacientes de Alemania ( $n=9$ ), se encontró que **la carga viral en hisopados de fauces fue de  $7 \times 10^5$  cg/por hisopo (media) hasta el día 5 del inicio de síntomas** (pico en  $7 \times 10^8$  cg/por hisopo), y desde el día 5 los valores promediaron los  **$5 \times 10^3$  cg/por hisopo, con una tasa de detección del 45%**. Además, se logró el aislamiento de **virus infectivo en cultivo celular a partir de muestras de hisopados de fauces y esputo, pero no así a partir de muestras de heces, a pesar de la alta concentración de RNA viral**. No se detectó virus en sangre ni orina. En un paciente convaleciente, **se continuó detectando genoma viral en esputo con alta carga ( $10^8$  cg/ml) luego de la desaparición de síntomas durante al menos 3 días** ([Rothe, 2020](#); [Wölfel, 2020](#)).

Además, **se ha detectado RNA viral en heces** en hasta el 30% de los pacientes desde el día 5 del inicio de los síntomas y se ha observado hasta 4-5 semanas en casos moderados. Sin embargo, **no está claro aún si correlaciona con virus infectivo**. Si bien en algunos laboratorios el virus se ha cultivado exitosamente a partir de heces, **el papel de la transmisión fecal-oral aún se desconoce** ([WHO, 2020](#); [Wölfel, 2020](#)).

Ensayos realizados en China, analizaron presencia de **RNA viral** en hisopados orales y rectales, sangre entera y suero (15 pacientes), observándose **RNA viral en hisopados rectales o en sangre, pero no en mucosa oral en 8 de 15 casos**. Estas detecciones no correlacionaron con la severidad de la infección. **En la infección temprana se observó una mayor proporción de hisopados orales positivos**, mientras que, **en la infección tardía, una mayor proporción de hisopados rectales positivos** ([Zhang, 2020](#)).

En relación con la **respuesta inmune a la infección, se detectaron anticuerpos específicos en suero luego de 6-12 días desde el inicio de los síntomas; sin embargo, esta aparición no fue seguida por una rápida disminución de las cargas virales**. Los títulos de **anticuerpos neutralizantes no se correlacionaron con el curso clínico** (los pacientes con mayor título de anticuerpos no presentaron mejor progresión clínica). Uno de los pacientes en el que se detectó menor título de anticuerpos neutralizantes al final de la semana 2, excretó virus en heces durante un tiempo prolongado ([Wölfel, 2020](#)).

### **Factores que afectan la transmisión**

**El SARS-CoV-2 sólo puede ser transportado asociado a las gotas de las secreciones** de las personas infectadas.

La infección por virus respiratorios puede ocurrir por contacto de las membranas mucosas con **gotas predominantemente grandes** (milímetros), por inhalación de **gotas respiratorias** ( $> 10 \mu\text{m}$  de diámetro) o por **aerosoles** (gotas  $< 5 \mu\text{m}$  de diámetro), que son aquellas que pueden ser transportadas en el aire.

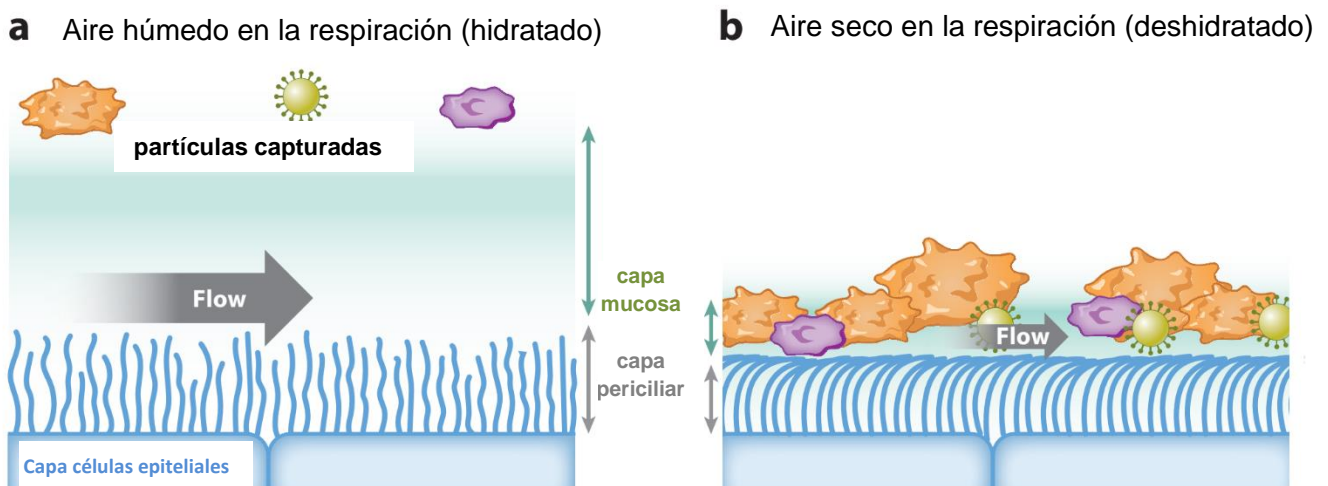
**Existen factores estacionales** (como la humedad absoluta y la temperatura) que afectan **el ambiente interno de los espacios** (humedad relativa y absoluta, temperatura, tasa de cambio de aire-menor ventilación de los ambientes) que pueden impactar en la estabilidad y viabilidad de los virus respiratorios) y en la **proporción de aerosoles que facilitan la transmisión aérea**. El estrecho contacto social aumenta las probabilidades de contacto y las de la transmisión eficiente desde un individuo infectado a individuos susceptibles (directa o indirectamente -tocar superficies contaminadas y luego tocar la mucosa oral, nasal u ocular).

Otros factores para considerar serían los mecanismos de defensa del individuo, como las barreras naturales que existen en las puertas de entrada al organismo, la respuesta antiviral intrínseca que pueden inducir una célula susceptible y permisiva al ser infectada, y la respuesta innata del hospedador que se induce en forma inespecífica y cada vez que el organismo se encuentra con un virus. Estos mecanismos pueden determinar que el individuo pueda impedir la entrada del virus, o bien **eliminar la infección o restringirla para que solo se produzca una infección localizada en las vías respiratorias altas** [Figura 2] ([Moriyama, 2020](#)).

**Si bien no existen estudios específicos sobre SARS-CoV-2**, investigadores expertos en virus de transmisión respiratoria indican que dado que el receptor para SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la cual parece estar concentrada en una pequeña población de células alveolares tipo II, **los ambientes de baja humedad y temperatura promoverían la viabilidad del virus en las gotitas** y alteraría la depuración ciliar e inmunidad innata, **facilitando el acceso al tejido pulmonar profundo** y una **transmisión rápida desde individuos infectados** al entrar en contacto con los receptores ACE2 del epitelio bronquial (Tabla 1 y Figura 2).

Las células alveolares tipo I y II, localizadas en las vías respiratorias, no parecen ser accesibles por gotitas con un diámetro > 5 µm, por lo que parece probable que algunos de los casos graves de COVID-19 sean el resultado de la transmisión por aerosoles conformados por gotas de menos 5 µm de diámetro ([Moriyama, 2020](#)).

**Figura 2:** Efecto del aire seco en la eliminación mucociliar (Adaptado de [Moriyama, 2020](#))



**Tabla 1:** Transmisión por gotas bajo diferentes condiciones (Adaptado de [Moriyama, 2020](#))

Clima: estación	Humedad Absoluta al aire libre	Humedad relativa en el interior	Estabilidad de virus respiratorios	Proporción de aerosoles	Viabilidad de virus respiratorios	Transmisión predominante
Tropical	Alta	60-100	Alta	Baja	Alta	Fomites, contacto directo e indirecto
Templado: primavera, otoño	Intermedia	40-60	Baja	Baja	Baja	Todos
Templado: invierno	Baja	10-40	Alta	Alta	Alta	Predominantemente aerógena



### ***Transmisión por procedimientos de laboratorio***

En laboratorios bioquímicos varios de los procedimientos que se utilizan a diario pueden dar lugar a la **formación de aerosoles con alta carga viral**. Es imprescindible revisar los protocolos de procedimientos para el procesamiento de todo tipo de muestras que pueden ser analizadas, para disminuir el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 entre los profesionales, técnicos y todo el personal involucrado. Es muy importante **proveer los elementos de protección personal adecuados** ([Ministerio de Salud, 2020](#)) para todo el personal que interviene en el procesamiento de muestras clínicas mientras dure la situación de pandemia y la circulación de virus no haya cesado.

### ***Infección en trabajadores de la salud***

Al momento de emisión de este reporte los datos de la infección por SARS-CoV-2 y aparición de COVID-19 en personal de salud (médicos, enfermeros, bioquímicos, etc.) sólo está disponible para algunos de los grandes epicentros de la pandemia como China, España e Italia.

**En China, la cantidad de infectados entre personal de salud superó los 3300 casos, lo que representa aproximadamente un 2.7% del total de esos trabajadores** ([Wang, 2020](#); [Nota Editorial The Lancet, 2020](#)). Cabe destacar, además, que parte de este personal ya contaba con la experiencia previa del brote de SARS-CoV en 2002-2003, lo que facilitó la implementación de medidas de protección.

**En España, el 15.5% del total de casos confirmados de COVID-19 corresponden a médicos, enfermeras, y demás personal de la sanidad española**, según los últimos datos registrados en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica al 27/03/2020 (donde hasta ese momento se encuentran cargados el 44 % de los casos totales de España) ([ISCIH, 2020](#)). De este personal afectado, **un 8,8% requirió hospitalización** de acuerdo a lo informado por el Dr. Fernando Simón, Director del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias de ese país ([Comunicación en Rueda de prensa, 2020](#)).

Por su parte, **los trabajadores de la salud en Italia representan el 9,1% de un total de 85.308 casos confirmados con 37 fallecidos** al 28/03/2020 según datos del Ministerio de Salud y de la Protección Civil de Italia ([Istituto Superiore di Sanità, 2020](#)).

**Referencias**

- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. Euro Surveill. 2020 Feb;25(5). doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062).
- Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, Zhang Y, Zhang H, Jia R, Liu P, Wang X, Ge Y, Xia A, Tian H, Chang H, Wang C, Li J, Wang J, Zeng M. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis. 2020 Feb 28. pii: ciaa198. doi: [10.1093/cid/ciaa198](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198).
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, Demicheli V, Ajelli M, Poletti P, Trentini F, Guzzetta G, Marziano V, Barone A, Magoni M, Deandrea S, Diurno G, Lombardo M, Faccini M, Pan A, Bruno R, Pariani E, Grasselli G, Piatti A, Gramegna M, Baldanti F, Melegaro A, Merler S. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. 2020. <http://arxiv.org/abs/2003.09320>.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. 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):514-523. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Comunicación en Rueda de Prensa, Fernando Simón. <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/coronavirus-en-personal-sanitario-hospitalizacion-en-el-8-8-de-casos-9925>
- Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. BMJ. 2020 Mar 23;368:m1165. doi: [10.1136/bmj.m1165](https://doi.org/10.1136/bmj.m1165).
- Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, Behrens P, Böddinghaus B, Götsch U, Naujoks F, Neumann P, Schork J, Tiarks-Jungk P, Walczok A, Eickmann M, Vehreschild MJGT, Kann G, Wolf T, Gottschalk R, Ciesek S. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. N Engl J Med. 2020 Mar 26;382(13):1278-1280. doi: [10.1056/NEJMc2001899](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001899)
- Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, Ma H, Chen W, Lin Y, Zheng Y, Wang J, Hu Z, Yi Y, Shen H. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. 2020 Mar 4. doi: [10.1007/s11427-020-1661-4](https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4).
- ISCIII. 27 de marzo de 2020. [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2017.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2027%20marzo%20de%202020\\_revisado.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2017.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2027%20marzo%20de%202020_revisado.pdf)
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020 Mar 10. doi: [10.7326/M20-0504](https://doi.org/10.7326/M20-0504).
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Li M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JTK, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020 Jan 29. doi: [10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316).
- Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science. 2020 Mar 16. pii: eabb3221. doi: [10.1126/science.abb3221](https://doi.org/10.1126/science.abb3221).
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. J Clin Med. 2020 Feb 17;9(2). pii: E538. doi: [10.3390/jcm9020538](https://doi.org/10.3390/jcm9020538).

- Ministerio de Salud de la República Argentina <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/recomendaciones-uso-epp>
- Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. Annual Review of Virology, 1–19. 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis. 2020 Feb 24. pii: S1473-3099(20)30113-4. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4).
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. Doi: [10.1056/NEJMc2001468](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468).
- The COVID-19 Task force of the Department of Infectious Diseases and the IT Service Istituto Superiore di Sanità. [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica\\_28marzo%20ENG.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_28marzo%20ENG.pdf)
- The Lancet. COVID-19: protecting health-care workers. Lancet. 2020 Mar 21;395(10228):922. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9).
- Wang J, Zhou M, Liu F. Exploring the reasons for healthcare workers infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. J Hosp Infect. 2020 Mar 5. pii: S0195-6701(20)30101-8. doi: [10.1016/j.jhin.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.002).
- WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, Niemeyer D, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Bruenink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. MedRxiv, 2020.03.05.20030502. <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>.
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020 Mar 3. doi: [10.1001/jama.2020.3204](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204).
- Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, Wang YY, Xiao GF, Yan B, Shi ZL, Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect. 2020 Feb 17;9(1):386-389. doi: [10.1080/22221751.2020.1729071](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071).
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. doi: [10.1056/NEJMc2001737](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737).

## FACTORES ASOCIADOS CON EL CUADRO CLÍNICO

### *Condiciones fisiológicas que aumentan el riesgo de la COVID-19*

Las estimaciones epidemiológicas sobre los casi 80000 casos reportados en China al 29 de febrero de 2020 indicaron que **el riesgo de infección sintomática aumentó con la edad (a ~4% por año entre adultos de 30 a 60 años)**. Además, se estimó que los mayores de 59 años tuvieron 5,1 veces más probabilidades de morir después de desarrollar síntomas que los individuos que entre los 30 y 59 años ([Wu, 2020](#)).

### *Condiciones fisiopatológicas que aumentan el riesgo de la COVID-19*

**Entre los pacientes que fallecieron, las comorbilidades observadas fueron hipertensión (48%), diabetes (31%), enfermedad coronaria (24%) y EPOC (7%).** En los pacientes fallecidos se observaron valores nueve veces mayores de dímero-D y siete veces mayores de troponina I ultrasensible, con respecto a los sobrevivientes, lo que podría indicar un bloqueo en arterias pulmonares o daños en el miocardio y otros órganos, respectivamente ([Zhou, 2020](#)).

En pacientes hospitalizados de China (n=191) se observó, mediante análisis multivariados, que tanto **la edad avanzada** (OR= 1,10; IC95%= 1,03-1,17, por año de incremento; p=0,004), como el **mayor score SOFA** (*Sequential Organ Failure Assessment*) (OR=5,7; IC95%= 2,6-12,2; p<0,0001), y los **valores de dímero-D > 1 µg/mL** (OR= 18,4; IC95%=2,6-128,6; p=0,003) **al momento de la admisión, se asociaron con mayor probabilidad de muerte intrahospitalaria** ([Zhou, 2020](#)).

Un metaanálisis que incluyó 1779 pacientes (9 trabajos científicos), encontró que **la trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas) se asoció con un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad** en pacientes con COVID-19. En particular, la trombocitopenia se asoció con **un riesgo 5 veces mayor de desarrollar COVID-19 grave** (OR= 5,1; IC95%= 1,8-14,6) ([Lippi, 2020](#)).

Otros estudios también han identificado como grupos con mayor riesgo de cursar enfermedad grave y muerte, a las **personas mayores de 70 años y a personas con afecciones como hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica y cáncer** ([ECDC, 2020](#)). A su vez, los hombres en estos grupos parecen estar en mayor riesgo que las mujeres. También la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión se han identificado como fuertes predictores de la admisión a unidades de cuidados intensivos ([Zhou, 2020](#)).

### ***La carga viral como predictor de COVID-19 de mayor gravedad***

Un estudio realizado en China sobre 76 pacientes sintomáticos observó que **los casos leves presentaron un inicio temprano del *clearence* viral** (hisopados nasofaríngeos), con un **90% de estos pacientes con RT-PCR negativas al día 10 después del inicio de síntomas**. Por el contrario, **todos los casos graves presentaron resultados positivos al día 10 o posteriores** ([Liu, 2020](#)).

A su vez, **la carga viral media de los casos graves fue aproximadamente 60 veces mayor que la de casos leves** (no se reportan los valores), lo que sugiere que **mayores cargas virales podrían estar asociadas con cuadros clínicos más severos** ([Liu, 2020](#)).

### **Referencias**

- ECDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update. 25 de marzo de 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>
- Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 19. pii: S1473-3099(20)30232-2. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
- Lippi G, Plebani M, Henry MB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
- Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, Cowling BJ, Lipsitch M, Leung, GM. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. 2020. *Nature Medicine*, 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

## CONCLUSIONES

La alta carga viral cercana al inicio de los síntomas sugiere que el SARS-CoV-2 puede ser fácilmente transmisible en una etapa temprana de infección, incluso en un período asintomático. Por lo tanto, es extremadamente importante **el uso del equipo de protección personal (EPP) en personal de salud ante la presencia de un caso sospechoso.**

La mayoría de las infecciones tendrán un período de incubación de hasta 14 días, lo que soporta el período inicial de cuarentena propuesto para los individuos que regresan de zonas con circulación sostenida.

Si bien existen pocos reportes, los individuos asintomáticos constituirían una gran proporción de los infectados y podrían resultar una importante fuente de diseminación del virus en la población. Para limitar la propagación del SARS-CoV-2 sería necesario realizar pruebas de diagnóstico a gran escala para detectar y aislar los individuos asintomáticos.

Dado que las pruebas a gran escala son extremadamente difíciles de realizar en la población general, **el testeo periódico de individuos asintomáticos entre los trabajadores de la salud sería de particular utilidad para controlar la circulación del virus en este grupo con potencial gran exposición al patógeno, de forma tal de indicar el aislamiento de aquellos que resultaren positivos, así como de sus convivientes o contactos estrechos.**

El uso de estas medidas de control en etapas de circulación comunitaria, cuando se espera que ocurran un elevado número de infecciones asintomáticas, por un lado, serviría para **preservar la capacidad operativa del sistema sanitario**, y por otro, evitaría la transmisión del virus a los individuos que tengan contacto con ellos.

La estimada gran proporción de individuos asintomáticos y la detección de una alta carga viral en los mismos indica que **muchas infecciones se producirán sin la alerta al sistema de salud**, dada la definición actual de caso sospechoso.

*Si bien la detección del RNA viral no es equivalente a medir partículas virales infectivas, la detección de excreción viral prolongada en vías respiratorias y heces da cuenta de la replicación del virus en el individuo durante todo el tiempo de la evolución de la infección aguda. Será muy importante respetar el protocolo de alta establecido por el Ministerio de Salud de la Nación y por la Secretaria de Salud de la Ciudad de Buenos Aires, o de la jurisdicción correspondiente. El seguimiento del paciente hasta su negativización total y el aislamiento social preventivo deberán ser rigurosamente observados, y su cumplimiento monitoreado por parte de las autoridades sanitarias.*

*La evidencia creciente de la potencial diseminación del virus a través de las heces por parte de pacientes convalecientes, particularmente niños, sugiere fuertemente que los pacientes que son dados de alta sigan estrictamente las indicaciones de higiene personal para proteger los convivientes. Igual recomendación debe hacerse a los pacientes que desarrollen una infección clínica leve que puede permanecer en su domicilio.*

*La edad avanzada, la presencia de comorbilidades (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica y cáncer, entre las principales) y distintos marcadores bioquímicos podrían permitir identificar, al momento del ingreso hospitalario, aquellos pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave o mortalidad.*

*La carga viral en muestras respiratorias podría ser un marcador potencialmente útil para evaluación de la gravedad, el pronóstico de la enfermedad y monitoreo de la evolución de la infección en los pacientes.*

*Este reporte fue elaborado a solicitud de la Sociedad Argentina de Virología (SAV) por los Dres. Carolina Torres, Laura Mojsiejczuk, Pamela Valva, Nadia Fuentealba y Mariano Pérez Filgueira. La CD SAV tuvo a su cargo la revisión y aprobación del documento.*