ARTICULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Modos de transmisión y diseminación interhumana del virus *SARS-CoV-2*Modes of transmission and interhuman spread of the *SARS-CoV-2* virusPérez Bejarano Domingo ^{1,2} ¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General de Luque. Luque Paraguay²NEUMOLAB. Luque, Paraguay**Correspondencia:** Domingo Pérez, domineumo@yahoo.com**Responsable editorial:** Miriam Espinola-Canata**Cómo referenciar este artículo:** Pérez Bejarano. Modos de transmisión y diseminación interhumana del virus SARS-CoV-2. Rev. salud publica Parag. 2021; 11(1):87-101

Recibido el 22 de octubre del 2020, aprobado para publicación el 04 de enero del 2021

RESUMEN

Introducción: Muchas publicaciones versan sobre diversos aspectos del *SARS-CoV-2*. Este artículo presenta un trabajo de revisión sobre modos de transmisión y diseminación del nuevo coronavirus.

Metodología: Por medio de una revisión nominal, se han seleccionado trabajos en inglés, portugués y español. Los hallazgos fueron organizados en cuatro tópicos: bioaerosoles, factores que modulan la transmisión, modos de transmisión y aspectos básicos de diseminación poblacional.

Desarrollo: Existen nuevos conceptos sobre las emisiones de partículas respiratorias, reafirmando esta vía como la principal para la transmisión del *SARS-CoV-2*, atenuando la importancia de los fómites. La interacción entre el virus, el hospedador y el ambiente como factores moduladores del contagio muestra novedades que pueden impactar en el devenir de la pandemia. Hay un mejor entendimiento del periodo de incubación y de la propagación interpersonal del virus, además de la importancia de los asintomáticos y los fenómenos de super diseminación como sostén de la heterogénea red de contagio.

Conclusión: Hallazgos novedosos y de impacto se han generado en apenas meses de pandemia en lo que respecta a la transmisión y diseminación de la COVID-19 y esto ofrece nuevas perspectivas de manejo en temas de bioseguridad para el personal de salud así como en las políticas sanitarias para la población.

Palabras clave: COVID-19, *SARS-CoV-2*, transmisión, modos de transmisión, diseminación, aerosoles.

ABSTRACT

Introduction: A large number of papers have been published on various aspects of *SARS-CoV-2*. This article presents a review on modes of transmission and dissemination of the new coronavirus.

Method: Through a nominal review, papers in English, Portuguese and Spanish have been selected. The findings were organized into four topics: bioaerosols, factors modulating transmission, modes of transmission and basic aspects of population dissemination.

Development: There are new concepts on respiratory particulate emissions which is reaffirmed as the main cause of *SARS-CoV-2* transmission, attenuating the fomites relevance. The interaction between the virus, the host and the environment as modulating factors of contagion shows some interesting novelties that may have an impact on the pandemic course. There is a better understanding of the viral incubation period and interpersonal spread, in addition to the importance of asymptomatic and super dissemination phenomena as support for the heterogeneous contagion network.

Conclusion: Novel and impactful findings have been generated in just months of pandemic regarding the transmission and dissemination of COVID-19 and this offers new perspectives for the management of biosecurity issues for health personnel as well as health policies for the population.

Keywords: COVID-19, *SARS-CoV-2*, transmission, modes of transmission, dissemination, aerosols.

INTRODUCCIÓN

Con la intención de atenuar el impacto de la COVID-19, se elaboraron recomendaciones sobre bioseguridad para ambientes de cuidados sanitarios y para la población en general, extrapoladas de modelos de otras enfermedades, de experiencias de epidemias anteriores y de artículos que emergieron durante la pandemia, urgidos por elucidar los mecanismos de transmisión del nuevo coronavirus⁽¹⁻³⁾. Todavía quedan áreas grises sobre el modo de contagio del SARS-CoV-2 y las variables que participan en su difusión poblacional.

METODOLOGÍA

Tipo de revisión y estrategia de búsqueda

Revisión nominal, centrada en la búsqueda de artículos destacados en PubMed, LILACS, medRxiv y reportes institucionales (OMS, CDC, ECDC y MSP). Términos de búsqueda: COVID-19, SARS-CoV-2, transmisión, modos de transmisión, diseminación y sinónimos apropiados.

Selección de los artículos

Ha sido incluida literatura científica primaria y secundaria en inglés, portugués o español. Los estudios en animales fueron excluidos.

Recolección de datos y análisis

Fueron extraídos datos relacionados a cuatro tópicos: bioaerosoles, factores moduladores de la transmisión, modos de contagio y bases de la dinámica de transmisión poblacional. Se incluyen gráficos con el permiso pertinente de los autores.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Escasos trabajos en portugués y en español se han escrito sobre el tema y disponer de documentos en idioma vernáculo ayudará a difundir con mayor eficacia la información fiable en nuestras regiones. Bioaerosoles

Wells y Riley demostraron en 1962 que el contacto con aire contaminado por *Mycobacterium tuberculosis*, generaba la enfermedad. Esta "hipótesis de aerosoles" clasificaba a las gotas respiratorias según su tamaño ($>0<5\mu\text{m}$ diámetro), y desde entonces, esta dicotomía de gotas grandes y pequeñas se ha perpetuado como explicación de la transmisión de las infecciones respiratorias, y adoptadas por la OMS y los CDC^(4,5).

Las gotas emitidas por procesos respiratorios sufren rápidamente un proceso de deshidratación, reduciéndose a núcleos de gotitas dependiendo de factores físico químicos, (contenido de mucina, proteína, agua) y ambientales (temperatura, humedad relativa, recambio de aire por hora, etc.). Los virus dentro de las partículas también sufren modulaciones

biológicas debido a luz ultravioleta, desecación, temperatura, etc. De este modo la partícula finalmente inhalada realiza un trayecto durante el cual es sometida a múltiples fuerzas que modifican su estructura y su composición. (Figura 1)⁽⁶⁾.

Figura 1. Determinantes de transmisión de partículas respiratorias durante la respiración espontánea. UV: ultravioleta; EPI: equipo de protección individual; VA: Vía aérea. Traducido y reproducido con permiso del Dr. N. Wilson.

La hipótesis de Wells-Riley, constituye una arbitrariedad histórica aplicada a un modelo específico de enfermedad y que actualmente no es utilizada en el campo de la ingeniería ambiental. Hoy sabemos que la emisión de partículas respiratorias de los humanos es heterogénea a causa de la variabilidad en la producción de saliva, en la anatomía de las vías aéreas y otros factores. La respiración normal produce partículas de hasta $2\mu\text{m}$ y mientras hablamos se pueden observar fracciones de $0,8-125\mu\text{m}$ y cuando elevamos la voz, aumentan de tamaño, velocidad y alcance^(7,8). Además, la mecánica respiratoria individual determinará la intensidad de la voz y de los suspiros, (suspiramos 12 veces por hora); la tos y el estornudo generan gotitas de diferente tamaño ($0,1-900\mu\text{m}$, aunque 97% tienen $<1\mu\text{m}$)^(9,10). La distancia de alcance depende de varios factores y uno de ellos es el tamaño. Una gota de $1000\mu\text{m}$ cae a un metro en 0,3s, una de $100\mu\text{m}$ en 3s y una de $1\mu\text{m}$ puede quedar "flotando" hasta 12h⁽¹¹⁾. La velocidad de expulsión también varía según la maniobra: respirar (1m/s), hablar (5m/s); toser (10m/s) y estornudar ($20-50\text{m/s}$)⁽¹²⁾. Estas aserciones provienen de experimentos realizados en laboratorios y constituyen aproximaciones a escenarios clínicos reales dada la multiplicidad de variables que inciden en el comportamiento físico-químico de las partículas. La recomendación de los CDC para el distanciamiento social (2 metros) se basa en estudios realizados en 1930, época que no detectaba aerosoles $<1\mu\text{m}$ ⁽¹³⁾. Actualmente se define al aerosol como una suspensión estable de partículas sólidas o líquidas ($<100\mu\text{m}$), que pueden permanecer en el aire por mucho tiempo, concentrarse más cerca de la fuente, pudiendo viajar 2-6 metros disminuyendo a la distancia y distribuirse en una sala. Se originan en el tracto respiratorio

inferior y las personas pueden inhalarlas. Por otra parte, el concepto de microgotas comprende a partículas líquidas que miden más de 100 μm y se depositan rápidamente en el suelo o superficies. Se originarían en las vías aéreas superiores⁽¹⁴⁾. Al parecer el tamaño de las partículas respiratorias generadas es multimodal. La exposición a aerosoles excede por mucho a las microgotas, y esto debe ser balanceado cuando las personas hablan, suspiran, tosen, estornudan o se someten a los llamados procedimientos generadores de aerosoles. Cuáles son las fuentes de las partículas que respiramos en los ambientes cerrados? Respiramos más aerosoles que microgotas?

La OMS propone que el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de microgotas respiratorias y por contacto⁽¹⁵⁾. La transmisión por microgotas implica cuidados en entornos específicos con énfasis donde se realizan procedimientos que generan dispersión de gotas respiratorias en el aire procedimientos generadores de aerosoles (PGA).

En los laboratorios se estudia la dispersión que generan los PGA mediante técnicas que utilizan maniqués, gases de propulsión, métodos ópticos para detección, gases trazadores y/o simuladores computacionales, intentando emular situaciones reales. Ver figura 2^(16,17).

Figura 2. Dispersión de aire en simulador de paciente (maniquí) ante aplicación de diferentes niveles de flujo de oxígeno por cánula nasal (A), por máscara facial de bajo flujo (B) y por nebulización (C). Los números ubicados en los ángulos representan flujos o estado del sistema respiratorio y en cada cuadro se inscribe la distancia de la dispersión medida. Traducido, modificado y reproducido con permiso del Dr. DSC Hui.

Se menciona a los PGA como una especie de divisoria de aguas entre situaciones de alto o bajo riesgo⁽¹⁸⁾. Varios procedimientos realizados rutinariamente en los sanatorios y hospitales son etiquetados como PGA y es posible que tengan un cierto peso en la transmisión nosocomial de las infecciones virales⁽¹⁹⁻²¹⁾. Una revisión sistemática que tomó como desenlace el riesgo para transmisión, encontró asociación

significativa con la intubación traqueal OR 6,6 (IC95% 4,1-10,6), la ventilación no invasiva OR 3,1 (IC95% 1,4-6,8), la traqueotomía OR 4,2 (IC95% 1,5-11,5) y la ventilación manual antes de la intubación OR 2,8 (IC95% 1,3-6,4). Otros procedimientos no tuvieron una asociación significativa⁽²²⁾. Ante esta dicotomía en los hallazgos, se propone una taxonomía de los PGA basada en el nivel de concordancia sobre "generadores de aerosoles" o "posibles generadores de aerosoles" citando en estos grupos a la autopsia, procedimientos post-mortem con dispositivos de alta velocidad, intubación y extubación, broncoscopia, inducción de esputo, ventilación manual, aspiración de vías aéreas, resucitación cardiopulmonar, traqueotomía y procedimientos en traqueotomías, ventilación no invasiva, oxigenoterapia con cánula de alto flujo, rupturas de protocolo en sistemas de ventilación cerrada, tratamientos con aerosoles o nebulizaciones, nasofaringoscopia o laringoscopia, ventilación de alta frecuencia, maniobra de tos, ventilación mecánica, fisioterapia respiratoria y aspirado nasofaríngeo⁽²³⁾. Realmente no se ha establecido si estos son los únicos procedimientos que se asocian a la generación de microgotas potencialmente infecciosas. Otros ensayos no han encontrado proporcionalidad entre PGA y la cantidad de RNA viral en las adyacencias de los pacientes infectados^(24,25).

Lindsley y cols, han demostrado la viabilidad de los virus de influenza colectados en las muestras de exhalación simple y proponen una teoría paradigmática: como las exhalaciones comunes (22.000 exhalaciones por día) superan ampliamente en número a los episodios de tos, aquellas se constituyen en la principal fuente de material infeccioso por aerosol a lo largo del tiempo^(26,27). Se han documentado este tipo de transmisión para otros agentes virales como en la varicela, sarampión y SARS⁽²⁸⁾.

Lydia Bourouiba del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) propone un nuevo modelo para las emisiones respiratorias. Ella demostró que las exhalaciones, la tos y los estornudos no están representadas solamente por gotas de mucus y saliva expulsadas siguiendo una trayectoria balística sino que consisten en una nube de gas turbulento que traslada aire ambiente y gotitas de diversos tamaños, atrapadas en una micro atmósfera de humedad y temperatura que protege a las partículas de la evaporación, mucho más que a las partículas aisladas. Bajo estas condiciones, la vida media de estas partículas puede extenderse considerablemente y por ende pueden trasladarse a una mayor distancia de la que esperamos. Esta nube puede viajar hasta 8 metros durante un estornudo. Cuando la carga de partículas pierde su momentum (masa por velocidad) y su coherencia (física), las gotitas dentro de la nube se evaporan, dejando residuos que pueden suspenderse por horas y su diseminación dependerá de los sistemas

de ventilación o de control de clima del ambiente⁽²⁹⁾. La "hipótesis de la nube de gas turbulento" de Bourouiba se nutre aún más de los siguientes hallazgos: a) evidencia de ARN viral en salas de pacientes con COVID-19, en superficies difíciles de alcanzar y en muestras de aire a más de 2 metros de los pacientes⁽³⁰⁾; b) Liu y cols descubrieron que el virus puede re suspenderse en el aire cuando los trabajadores de la salud retiran su equipo de protección personal, limpian los pisos y se mueven a través de áreas infectadas⁽³¹⁾; c) presencia de SARS-CoV-2 en los sistemas de ventilación de las salas de pacientes⁽³²⁾. La hipótesis de la nube de gas turbulento explica cómo es posible que los virus viajen a largas distancias del paciente y también ayuda a entender porque el virus se propaga rápido. Estudios más recientes demostraron la viabilidad de las partículas virales obtenidas de muestras de aire en salas de pacientes con la enfermedad^(33,34).

Estos hechos desafían los dogmáticos 1 o 2 metros de distanciamiento social mencionados en las guías y es más consistente con la hipótesis de la nube de gas turbulento como medio de transmisión por sobre el modelo clásico dicotómico de microgotas y aerosoles. Tal vez habría que mirar estos nuevos hallazgos como una especie de teoría del todo, como una propuesta armonizadora ya que no se puede descartar que los contagios en el rango "conversacional" sean debidos a aerosoles. Esto es: la transmisión por microgotas o aerosoles no se excluyen mutuamente⁽³⁵⁾. Porque no admitir que hablar, cantar o reír constituyen eventos generadores de aerosol.

Factores que modulan la transmisión

El virus: Los virus RNA pueden sufrir mutaciones que alteran la virulencia y/o la transmisibilidad. Un componente principal del coronavirus es la proteína S (Spike) que consta de un sector especial denominado RBD (Receptor Binding Domain) mediante el cual la proteína se acopla a los receptores de las células atacadas. Al parecer, mutaciones iniciales del RBD en el SARS-CoV del 2003 perturbaron la capacidad de penetración celular y esto pudo haber frenado su expansión⁽³⁶⁾. En contraste, el RBD de las variantes iniciales del SARS-CoV-2 ha demostrado una eficiente interacción con los receptores ACE2 humanos⁽³⁷⁾. Uno de los primeros estudios en Brasil demostró que el 85% de las variantes circulantes en Sao Paulo tenían una sustitución de nucleótido en la proteína S (G25088T)⁽³⁸⁾. Esto tiene relevancia para nuestro país ya que en aquel entonces nuestro sistema sanitario cobijaba en albergues a compatriotas que mayoritariamente provenían de dicho estado de Brasil. A 3 meses de iniciada la pandemia, una variante D614G en la proteína S ya se convertía en el genotipo mundial prevalente (variantes que generaba

cargas virales más altas)⁽³⁹⁾. La variante G614-SARS-CoV-2, posee mayor estabilidad y afinidad por los receptores celulares que su antecesor D614⁽⁴⁰⁾.

Se comprobaron cientos de mutaciones y su impacto clínico se está evaluando seriamente. Dos de ellas acaparan la atención médica mundial: N501Y (¿mayor contagiosidad?) y E484K (¿escape de los anticuerpos?). Una variante, que tiene la mutación N501Y, es la B.1.1.7 (conocida también como VOC 202012/01 o 201/501Y/V1), ha sido identificada en varias regiones de Europa y al parecer es responsable de un pico relevante en la transmisión en algunos países con una contagiosidad atribuida de 70%^(41,42) que ya fue aislada en Argentina, Brasil, Perú, Chile y Ecuador. Otra variante, la B.1.351 (o 501Y.V2) que contiene las mutaciones N501Y y E484K, fue aislada en más de 20 países e induce mayor carga viral y mayor transmisibilidad en los pacientes. Una tercera variante, la B.1.1.28 (mutaciones N501Y, E484K y K417N) fue recientemente identificada en Brasil, Japón y otros países⁽⁴³⁾. La OMS propone cautelosamente que estas cepas podrían incrementar las hospitalizaciones y la muertes⁽⁴⁴⁾. Aún hay cierta anarquía en la nomenclatura de las mutaciones y sus variantes pero Rambaut et al. proponen criterios para uniformizarla⁽⁴⁵⁾.

El hospedador. La proteasa transmembrana 2 de la serina (TMPRSS2) acondiciona al nuevo coronavirus antes de entrar a la célula escindiendo la proteína S (S1 y S2). S1 inicia la unión al receptor ACE2, mientras que S2 inicia la fusión de membrana viral y celular. Al parecer, existe un vínculo entre las hormonas sexuales masculinas y la regulación del receptor ACE2 y su correceptor TMPRSS2 (hipótesis androgénica) que podría explicar la mayor prevalencia y complicaciones en los hombres y la relativa inmunidad de los niños^(46,47). El polimorfismo de los nucleótidos en ACE2 y en TMPRSS2 es escaso, aunque experimentos in silico predicen expresiones variables en genes que interactúan con la proteína S (ACE2, CLEC4G, CLEC4M, CD209), en genes que expresan receptores accesorios en epitelio olfatorio (REEP6), en genes que inhiben la replicación viral (SLC27A2, PKP2) y en genes de las proteasas que permiten la entrada viral (TMPTSS2, CTSB, CTSL)^(48,49). Porque cuando hay un caso índice en la casa, ¿no todos se infectan?, ¿se debe esto a genotipos diferenciados como moduladores?

Los receptores ACE2 no son abundantes en el aparato respiratorio y esto postula otros factores de anclaje (correceptores) u otros receptores alternativos. La figura 3 ilustra estas ideas y el efecto de ciertas comorbilidades⁽⁵⁰⁾.

Figura 3. El receptor ACE2 (azul), se expresa muy poco en las vías respiratorias, en comparación con el intestino, riñón, corazón y páncreas. En el epitelio respiratorio, ACE2 se expresa en las células ciliadas, club (de Clara), en los neumocitos tipo 2 y en las células endoteliales de los capilares pulmonares. En algunas comorbilidades asociadas con la gravedad y el mal pronóstico de COVID-19, los niveles de ACE2 están aumentados (EPOC y enfermedades cardiovasculares=ECV). Los pacientes con hipertensión presentan niveles reducidos de ACE2 en el riñón. En los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), ACE2 está disminuida en el páncreas y el sistema vascular, pero aumenta en los pulmones. La evidencia actual respalda un posible rol de los co-receptores o factores de adhesión, como las neuropilinas (NRPs), el heparán sulfato y los ácidos siálicos. Receptores alternativos= CD147 y GRP78. S1-NTD: terminal amino de S1(proteína S escindida); S1-RBD: dominio de unión del receptor de S1; S2: segmento de proteína S escindida unida a SARS-CoV-2. Reproducido con permiso de Zamorano N. y Grandvaux N., quienes tradujeron el texto.

La superficie apical de las células sustentaculares del neuroepitelio olfatorio tiene receptores ACE2 en cantidad superior al epitelio nasal y traqueal. Como la superficie de la región olfatoria es mayor en adultos comparado a la de los niños, esto también explicaría la distribución etaria de la COVID-19⁽⁵¹⁾. ¿Virus neurotrópico?

Las glándulas salivales podrían ser otro punto de entrada directo, ya que existe abundante expresión de ACE2 y TMPRSS2 en el tejido epitelial de estos órganos. La concentración del SARS-CoV-2 es mayor en saliva que en el hisopado faríngeo en estadios precoces⁽⁵²⁾.

La desproporcionada afectación de las minorías étnicas y raciales por el nuevo coronavirus, debe analizarse en el debido contexto. Es decir, la mayor tasa de infección en estos grupos implica una razón biológica o es un epifenómeno socioeconómico de ciertos países?^(53,54).

En la figura 3 se citan enfermedades que pueden regular la expresión de ACE2 y la obesidad podría incluirse entre ellas^(50,55). Aunque existen guías sobre cuáles son los factores de riesgo para infección severa, no abundan los escritos sobre condiciones que predisponen per se a la COVID-19⁽⁵⁶⁾. Según el TESSY (The European Surveillance System), entre 748.996 casos leves se constataron cardiopatías (6%), diabetes (3,3%), cáncer (2,3%), neumopatías (1,8%), hipertensión (0,7%) y otra (datos de 2da semana enero 2021)⁽⁵⁷⁾.

Los pacientes de grupo sanguíneo A (OR=1,33) y B (OR=1,06), y aquellos con factor Rh (+) (OR=1,22) tienen mayor susceptibilidad para adquirir COVID-19. Los del grupo O se asocian a menor riesgo de infección (OR=0,71)⁽⁵⁸⁾.

El tipo de protección utilizado modula la transmisión al hospedador y se relaciona con la ocupación o el ambiente en el cual se desempeñan las actividades. Los riesgos se clasifican en muy altos (trabajadores de salud que se expongan a PGA en ambientes con pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 o trabajadores de salud que recolectan o manipulen especímenes o trabajadores que realicen autopsias en morgues que tienen relación con la epidemia), altos (trabajadores de salud expuestos a salas de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, sin que haya PGA o trabajadores de ambulancia o trabajadores mortuorios que se encargan de preparar los cuerpos de pacientes con sospecha de COVID-19), intermedios (aquellas profesiones u ocupaciones que requieren frecuente y/o cercano contacto con personas que pueden estar infectadas, pero en quienes se desconoce o no se sospecha COVID-19, por ej: trabajadores que están en contacto con viajeros, escuelas o trabajos donde haya densidad poblacional alta, etc.) o bajos (labores que no requieren contacto con sospechosos o conocidos portadores de SARS-CoV-2)⁽⁵⁹⁾.

La piedra angular del tema bioseguridad es que sus componentes (medidas ambientales, de administración y personales) tienen un orden de prelación, innegociable, dentro del cual el equipo de protección personal constituye el último eslabón. No obstante mencionaremos que en el ambiente comunitario (riesgos intermedios o bajos), las mascarillas quirúrgicas tienen un efecto de control de la fuente (52-90%) disminuyendo la emisión y proveyendo algún tipo de protección al usuario disminuyendo la inhalación de partículas en un rango de 25-90%. Esto depende del tipo de máscara, el ajuste y el rigor en el uso⁽⁶⁰⁾. En términos de protección, los respiradores (N95 c/ 95% de filtro o FFP2 c/ 92% de filtro) son más eficaces que las mascarillas quirúrgicas^(61,62). Otro elemento fundamental es el distanciamiento social pues se dieron casos de diseminación del nuevo coronavirus en multitudes que utilizaban mascarillas

El ambiente. Los interiores (ambientes internos) se han asociado a eventos de infección incluyendo a los eventos de super diseminación⁽⁶³⁾. Las multitudes en ambientes cerrados, pobremente ventilados, como bares, cines y restaurantes pueden exponerse a una acumulación de partículas infecciosas, lo cual empeora en exposiciones prolongadas o durante las conversaciones⁽⁶⁴⁾. Los conglomerados de transmisión se caracterizan frecuentemente por casos índices de jóvenes adultos pre sintomáticos en contextos asociados de respiración intensa en proximidad cercana⁽⁶⁵⁾. La mayoría de las transmisiones ocurren mediante contacto cercano (15 min cara a cara y rango de 2 metros) y la diseminación es especialmente eficiente dentro del ambiente domiciliario y en encuentros con familiares y amigos. Las tasas de ataque secundario en los domicilios (proporción de individuos susceptibles que se infectan en contacto con caso primario) son del 18,8% (rango de 4-35%) y estas varían con la prevalencia en la comunidad, distribución etaria, densidad de cohabitantes y ventilación de los espacios^(66,67). Existen documentos sobre medidas ambientales en edificios no hospitalarios⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Se debe insistir de modo vehemente en la ventilación de los espacios (y en el correcto direccionamiento del flujo ventilatorio). Algunos estamentos recomiendan la tasa de 2,5 L/s/persona en iglesias y 6,7 L/s/persona en salas de clase^(14,72).

Estudios laboratoriales demostraron que el SARS-CoV-2 flota en aerosoles mecánicamente generados hasta 3 horas, persistir en cobre hasta 4 horas, en cartón hasta 24 horas, 48 horas en acero inoxidable y hasta 72 horas en plástico. Otros encontraron que a las 3 horas ya no se detectaban en el papel ni en el pañuelo de papel, 2 días en la madera y en la ropa; hasta 4 días en el vidrio y en el papel billete, 4 días en capa interna y 7 días en capa externa de mascarilla quirúrgica^(73,74). Resulta difícil extrapolar estos hallazgos al mundo real debido a que los inóculos virales que se emplearon sobrepasan los que pueden generar las maniobras respiratorias. Hay que considerar que encontrar ARN viral no garantiza viabilidad⁽⁷⁵⁾.

El nivel de recambio de aire de las salas de hospitales y consultorios en nuestro país se puede monitorizar mediante medición de niveles de CO₂. Existen medidas simples y baratas que pueden ser utilizadas para optimizar la ventilación natural⁽⁷⁶⁾. Son conceptos fundamentales la ventilación cruzada y el uso de ventiladores de flujo horizontal (únicos o múltiples, dentro o fuera) para "manipular" el flujo de aire a través de las salas⁽⁷⁷⁾. La OMS ha elaborado un manual que contempla de manera detallada y delicada los aspectos de bioseguridad para un centro de manejo de infecciones respiratorias agudas severas⁽⁷⁸⁾. Se

citan eventos de contagio en otro tipo de ambientes (no edificios), que se pueden dar por ejemplo medios de transporte (buses y aviones) para los cuales también existen directrices^(79,80).

Muchos otros factores ambientales pueden influir sobre la transmisibilidad, como el calor, la luz ultravioleta y la humedad, o el pH y hasta la polución ambiental^(81,82).

Finalmente, se detectaron partículas virales en aguas de ríos y de desecho. Algunos trabajos proponen que estos hallazgos pueden reflejar con mucha aproximación el número de infectados en una región o en una ciudad⁽⁸³⁾.

Modos de contagio

Aunque son investigadas la propagación por contacto, por secreciones gastrointestinales, por vía hematogénea, vertical, sexual y/o mediante otros fluidos (orina, lágrimas), el aparato respiratorio es la principal ruta de entrada del virus (Figura 4)⁽⁸⁴⁾.

Transmisión por vía respiratoria. Un paradigma sobre la transmisión respiratoria del virus establece que hay dos vías de contagio: inhalación e inoculación. La inhalación de partículas que pueden quedar flotando en el aire por horas y hasta "viajar" a distancias variables puede ser un hecho a partir de volúmenes de aire expelidos por pacientes infectados, incluso apenas al hablar. Pero, entonces, ¿por qué no hay publicaciones que demuestren al SARS-CoV-2 "flotando" en el aire? Posiblemente se debe a los métodos utilizados en su búsqueda. ¿Cómo se recolectan las muestras de aire?

Figura 4. Modos de transmisión del SARS-CoV-2. Esquema de análisis de esta revisión. Reproducida, traducida y modificada con el permiso de la Dra. Rutu Karia y cols.

¿Cómo se filtran estas muestras para estudiar las partículas? ¿Cómo se buscan las partículas? Se reportaron altas concentraciones de RNA viral en hospitales, viables, buscándolas en regiones sub-micrométricas, utilizando PCR digital de gotas (dd-PCR) de sensibilidad mayor a la RT-PCR^(31,85,86). La transmisión desde los asintomáticos, los eventos de super diseminación y sucesos en ambientes especiales

como los mencionados en buses o aviones sugieren que la inhalación de aerosoles es una vía importante para la transmisión de la COVID-19. Creo que el tema de aerosoles versus microgotas se evapora en la hipótesis de la nube de gas turbulento de Bourouiba, ya que los aerosoles pueden causar contagios cercanos y lejanos.

La inoculación de microgotas en las vías respiratorias deviene de la exposición del hospedador a eventos del paciente (tos, estornudo, carraspeo, etc.) o procedimientos que inducen dispersión de gotitas en el aire (PGA). Para la OMS y la CDC la mayoría de los contagios se producen a través del contacto cercano, motivo por el cual el distanciamiento social debe ser de 1m (OMS) o 6 pies=1,82m (CDC)^(87,88). Aunque ambas instituciones puntualizan que la transmisión por aerosoles no es la ruta primaria para la transmisión, dictaminan que ésta puede ocurrir bajo ciertas circunstancias^(89,90). Otro de los argumentos que preconiza la importancia de las microgotas es que la atomización que sufren las secreciones respiratorias debe redituar partículas capaces de cargar una dosis “contagiosa” del SARS-CoV-2. Anand y Mayya, en un artículo desafiante, proponen llamar “virusoles” a las partículas contagiosas de modo a separarlas en los análisis “puramente físicos”. Además, proponen una clasificación de los inóculos según la severidad (asintomáticos, leves y moderados = cargas virales desde 102/mL hasta 2x105/mL; formas graves = carga viral > 2x105/mL). Las gotas que cargan inóculos relevantes para el contagio miden > 20µm⁽⁹¹⁾.

Transmisión por contacto. En teoría, las microgotas al caer convierten las adyacencias en material contaminado. Se llama fómite a todo objeto inanimado que puede extender una enfermedad infecciosa mediante contacto. Durante gran parte de la pandemia se ha preconizado que este modo de contagio podría utilizar dos vías; una directa (pasar manos, besos, abrazos, examinar, palpar, o auscultar paciente, etc.) y otra indirecta (contacto de la mano con superficies u objetos contaminados como hojas, fichas de pacientes, placas radiográficas, esfigmomanómetros, etc.). Ocurrido el contacto con las manos, el siguiente paso exigía el transporte del inóculo hacia el rostro (hacia zonas periorificiales)⁽⁹²⁾. Siempre y cuando se preserven los protocolos de limpieza estándar en las salas de los pacientes infectados, es improbable que ocurra la transmisión por SARS-CoV-2 por contacto en condiciones de vida real. La chance de transmisión a través de las superficies inanimadas es muy pequeña y tal vez sea posible si una persona infectada tose o estornuda sobre algo y rápidamente alguien toca dicha superficie (1-2 horas?)^(93,94).

Transmisión por vía digestiva. La mayoría de los

los pacientes con COVID-19 tiene virus en la saliva y, como se mencionó arriba, la profusión de receptores en el epitelio de las glándulas las presenta como una puerta de entrada así como de salida^(95,96).

La tasa de detección en heces va de 57% a 97% y la incidencia de diarrea propone la posibilidad de transmisión ambiental. La posibilidad de aerosolización durante la descarga del inodoro del baño es una hipótesis que podría explicar el hallazgo frecuente de RNA viral en los baños de los pacientes. El SARS-CoV-2 persiste en las aguas residuales por 14 días a 4°C por 2 días a 20°C, siendo detectable el RNA por 8 días. El rol de las heces en la transmisión de la COVID-19 aún es incierto⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾.

Transmisión por vía sexual. En un estudio prospectivo, de 35 mujeres con COVID-19 que fueron sometidas a hisopado vaginal, 2 (5,7%) resultaron positivas⁽¹⁰⁰⁾. Se encontró el nuevo coronavirus en 6 casos (3,75%) de 160 muestras de semen⁽¹⁰¹⁾. Estos hallazgos infrecuentes no apoyan la vía de transmisión sexual.

Transmisión vertical. Una revisión sistemática encontró 3,2% de transmisión vertical. Se detallan hallazgos del SARS-CoV-2 en aquellos que fueron sometidos a procedimientos diagnósticos (RT-PCR): hisopado nasofaríngeo 2%, en cordón umbilical 2,9%, en placenta 7,7%, hisopados rectales o heces 9,7%. Se constató IgM en 3 de 82 muestras (3,7%). Con estos datos se puede decir que la transmisión vertical de la COVID-19 es rara pero posible y las tasas son similares a otros patógenos que causan infecciones congénitas⁽¹⁰²⁾. Ya que la leche materna está libre de virus, la lactancia es segura aunque la madre debe tomar precauciones para minimizar el contagio respiratorio⁽¹⁰³⁾.

Otras vías. Se encontraron bajos títulos de ARN viral, no viables, en 12,7% de suero convaleciente^(104,105). Una tasa de 3,7% de casos positivos se refiere en muestras de orina, todos con carga viral muy baja y sin viabilidad en cultivos celulares⁽¹⁰⁶⁾. Ahora y cols, encontraron RT-PCR positivo para el virus en hisopado conjuntival evocando la posibilidad de transmisión por esta vía⁽¹⁰⁷⁾.

Aspectos básicos de la dinámica de la transmisión poblacional

Periodo de contagiosidad. El promedio de diseminación de RNA del SARS-CoV-2 es de 17 días (IC95% 15,5-18,6) en las vías aéreas superiores, 14,6 días (IC95% 9,3-20) en las vías aéreas inferiores, 17,2 días (IC95% 14,4-20,1) en las heces y 16,6 días (IC95% 3,6-29,7) en muestras de suero. Los tiempos de diseminación máxima fueron de 83 días en vías aéreas superiores, 59 días en las vías aéreas inferiores, 126 días en las heces y 60 días en suero. El estudio encontró que el pico de carga viral en la vía aérea superior se da en la primera semana y existe cierta

asociación entre la edad y el tiempo de diseminación, aunque el hallazgo más relevante fue que ningún ensayo demostró viabilidad viral más allá del día 9 de la enfermedad, incluso en vigencia de alta carga viral. La carga viral es similar entre asintomáticos y sintomáticos, pero el aclaramiento viral es más rápido entre los primeros⁽¹⁰⁸⁾.

En las vías respiratorias el periodo de incubación es de 5,2 días y el periodo de contagiosidad se inicia 1-2 días antes de los síntomas, adquiriendo pico máximo entre el inicio de síntomas y el 5to día, comenzando a descender después de la primera semana⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾. En los adultos mayores, el periodo de incubación es más prolongado, 7,7 días (IC95% 6,9-8,4d)⁽¹¹²⁾. El uso prolongado de corticoides extiende el periodo de incubación y portación viral⁽¹¹³⁾.

Es trascendente mencionar que el periodo de contagiosidad es más corto que la duración de eliminación de RNA viral detectable. Después de una enfermedad leve a moderada, ya no se detectan virus viables después de 10 días de síntomas, pero la detección media en nasofaringe va hasta los 22 días en aquellos con enfermedad leve y hasta 33 días en los severos⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾. La carga viral también tiene su rol en el tiempo de diseminación, ya que después de 8 días ya no se notan virus viables si el ciclo umbral (ct) fue superior a 24⁽¹¹⁷⁾. En ciertas poblaciones (inmunocomprometidos) el virus puede persistir hasta 70 días⁽¹¹⁸⁾.

Aspectos básicos de la tasa de transmisibilidad. El número reproductivo (R_0) describe el número promedio de casos secundarios esperados desde un caso índice en la población susceptible. Las estimaciones para el R_0 del SARS-CoV-2 van de 2 a 3, pero puede variar con el tiempo y según ciudades o países (ej, durante pico alto en New York y en Wuhan, $R_0=6$). Dado que el 80% de los casos son leves, los R_0 calculados son subestimaciones⁽¹¹⁹⁾. Otro indicador es el número reproductivo efectivo en tiempo real (R_e o R_t) que se define como el número medio de casos secundarios por un caso primario en un periodo de tiempo determinado. Se utiliza como un indicador dinámico. Por ejemplo, a inicios de enero el R_e en Wuhan era de 4 y luego de solo semanas de medidas impuestas, el indicador bajó a 1⁽¹²⁰⁾.

El número de transmisiones secundarias muestra mucha heterogeneidad. Se denomina sobredispersión a la transmisión con alta heterogeneidad. En estos casos solo unos pocos eventos evocan muchas transmisiones secundarias. Un estudio filodinámico (secuencias genéticas) hecho en Israel demostró que menos del 10% de las infecciones conducían al 80% de los casos secundarios. Existe mucha evidencia que la transmisión por SARS-CoV-2 tiene una alta sobredispersión (presencia de una mayor variabilidad en un conjunto de datos de lo que se esperaría según

según un modelo estadístico dado)^(121,122).

Ya hemos mencionado más arriba que los conglomerados de transmisión se deben a casos índices de jóvenes y pre sintomáticos, así como también se ha puntualizado que los ambientes internos son los sitios de mayor contagio. En este sentido hay una proporción de casi 12 a 1 cuando se comparan los contagios intradomiciliarios (tasa de ataque 18,8%) con los extradomiciliarios⁽¹²³⁾. Otros ambientes muy propensos a la diseminación son los albergues o asilos (tasa de ataque de hasta 66%) o las prisiones (hasta 80%)⁽¹²⁴⁾. Los estudios de seroprevalencia tienen una sensibilidad interesante para medir la real diseminación viral.

Los asintomáticos. Este grupo se describe también en otras virosis. Examinemos las evidencias del SARS-CoV-2. a) Romagnani y cols., han encontrado un 50-75% de infectados sin síntomas⁽¹²⁵⁾; b) en el Crucero "Diamond Princess", un caso índice generó 712 casos positivos y 58% no refirieron síntomas^(126,127); c) durante un brote 23 casos de COVID-19 en un centro de cuidados crónicos de enfermería el 52% no tenían síntomas al momento de la prueba, pero posteriormente 89% de ellos desarrollaron síntomas (pre-sintomáticos). Murieron 15 personas durante ese brote⁽¹²⁸⁾; d) pueden darse diferentes intensidades de emisión viral (incluso altas cargas) en el grupo de asintomáticos^(129,130). La transmisión asintomática del SARS-CoV-2 es el talón de Aquiles de las estrategias de salud pública en todo el mundo. No podemos identificar el ataque.

Eventos de super diseminación. En una iglesia del condado de Skagit (Washington) un coro de 61 integrantes practicó por un lapso de dos horas y media el 10 de marzo. Uno de los integrantes presentaba síntomas respiratorios leves desde hacía 3 días. Semanas después, 53 coristas resultaron enfermos, tres internados y dos fallecidos⁽¹³¹⁾. Se llama Evento de super diseminación (ESD) y se asocia con un crecimiento explosivo temprano en un brote y una transmisión sostenida en etapas posteriores. Una regla empírica dice que el 20% de los infectados son responsables del 80 % de toda la transmisión (regla 20/80). Un análisis de los ESD se puede leer en el artículo de Stein⁽¹³²⁾. Casi siempre son identificados de modo retrospectivo. Parecen haber cuatro factores inherentes a los ESD: a) factores del patógeno: algunas cepas podrían ser más transmisibles; b) factores del huésped: portación viral prolongada, carga viral durante la infección, producción diferenciada de saliva (figura 5) y asintomáticos que pueden contaminar; c) la densidad poblacional y la disponibilidad y el uso de medidas de prevención y control de infecciones en los hospitales; y d) los factores de comportamiento que incluyen la higiene de las manos, las costumbres sociales y el cumplimiento de las

y control de infecciones en los hospitales; y d) los factores de comportamiento que incluyen la higiene de la tos, las costumbres sociales y el cumplimiento de las guías de salud pública. La demora en el diagnóstico es la causa más común de los ESD. Un super diseminador no necesariamente es un paciente con enfermedad severa, sino que puede tener una vida social activa y en un corto periodo contagiar a un gran número de personas⁽¹³³⁾. Las causas de los ESD son multifactoriales y es novedoso analizar la variabilidad de producción de saliva entre los individuos y la demostración de emisores de diferente cantidad durante la respiración normal, dato no menor para adscribir causalidad relevante a este aspecto poco estudiado⁽¹³⁴⁾.

CONCLUSIÓN

Hay muy pocas publicaciones en español sobre el tópico del modo de transmisión y la diseminación del nuevo coronavirus en el contexto del vendaval de informaciones científicas que, como nunca, se ha visto en la historia de la medicina.

En este trabajo de revisión se deja plasmado un nuevo concepto sobre el comportamiento de las emisiones respiratorias y se enmienda el antiguo concepto dicotómico de aerosoles y microgotas en base a nuevos experimentos realizados con tecnología actualizada.

Cuando analizamos los factores que modulan la transmisión, vemos que el SARS-CoV-2 ha revelado una dinámica conformacional desde el inicio de la pandemia y que puede tener consecuencias impredecibles. En lo que respecta al hospedador: aunque los receptores ACE2 aún destellan como actores principales, ya se teorizan sobre puertas alternativas. El rol de la genética y/o la epigenética (comorbilidades) como factores predisponentes o coadyuvantes de la infección se vislumbra también como una línea de investigación sólida. Finalmente la serie de trabajos que analiza el componente ambiental y su intervención en la COVID-19, la ubica como elemento de primer orden y solidifica las recomendaciones de bioseguridad que enuncian como prioridad absoluta la ventilación de los espacios.

En cuanto al modo de transmisión está claro que la vía respiratoria es la más importante y las medidas sanitarias preconizadas para atenuar el impacto de la enfermedad (uso universal de mascarillas y distanciamiento social) tienen asidero fundamentado. Una apresurada interpretación de experimentos de laboratorio publicados sobre la persistencia del virus sobre superficies de contacto, sobredimensiona la importancia de los fómites como elementos de transmisión. Sabemos hoy que la transmisión por

que la transmisión por contacto es de baja frecuencia, así como la vía hematógena, gastrointestinal y de madre a hijo son excepcionales y raras.

Muchos aspectos han cambiado en el manejo global de la COVID-19 merced a un mejor entendimiento de la dinámica de la transmisión poblacional. Sabemos hoy que, en la mayoría de los enfermos, más allá de la mejoría clínica, se puede aún portar fragmentos de ARN viral no viables. Entendemos hoy que la transmisión intradomiciliaria o en espacios cerrados adquiere un rol capital en la red de diseminación de la enfermedad y que pese a la anarquía que significa la sobredispersión, los asintomáticos y los super diseminadores como determinantes de la fuerte pisada de la pandemia, hay tres alternativas: a) empeora todo; b) evanescencia viral, como en tantas otras pandemias; o c) torcemos el destino. Creo en esa última posibilidad, al igual que el Dr. Anthony Fauci cuando dice: "La ciencia, vendrá a nuestro rescate".

Conflicto de interés: El autor declara la no existencia de conflicto de intereses.

Financiación: Fondos propios del autor.

Contribuciones: El autor gestionó todo el proceso relacionado a la elaboración del manuscrito.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSPP y/o del INS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infection Control Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2020. [citado el 20 de diciembre de 2020]. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings. [Internet]. 2020. [citado el 20 de diciembre de 2020]. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infection-prevention-and-control-and-preparedness-covid-19-healthcare-settings>
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Large or Extended Families Living in the Same Home. [Internet]. 2021. [citado el 18 de enero de 2021]. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/living-in-close-quarters.pdf>

4. Riley R. How It Really Happened: What Nobody Needs to Know About Airborne Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 7–8. doi: 10.1164/ajrccm.163.1.hh11-00.
- 5- Nardell EA. Wells Revisited: Infectious Particles vs. Quanta of Mycobacterium tuberculosis Infection–Don't Get Them Confused. *Mycobact Dis* 2016; 6: 231. doi:10.4172/2161-1068.1000231
6. Wilson NM, Norton A, Young FP y cols. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus - 2 to healthcare workers: a narrative review. *Anaesthesia* 2020; <https://doi.org/10.1111/anae.15093>
7. Morawska, L. Johnson, G.R. Ristovski, Z.D. y cols. Size distribution and sites of origin of droplets expelled from the human respiratory tract during expiratory activities. *J. Aerosol Sci.* 2009, 40, 256–269. doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.11.002
8. Anfirud P, Bax C, Bax A. Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. *N Engl J Med* 2020; 382: 2061–2063. doi: 10.1056/NEJMc2007800
9. Li P, Yacklie K. Sighing. *Curr Biol.* 2017 Feb 6; 27(3):R88–R89. doi: 10.1016/j.cub.2016.09.006
10. Zayas G, Chiang MC, Wong E y cols. Cough aerosol in healthy participants: fundamental knowledge to optimize droplet-spread infectious respiratory disease management. *BMC Pulm Med.* 2012 Mar 21;12:11. doi: 10.1186/1471-2466-12-11.
11. Morawska L. Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection?. *Indoor Air* 2006; 16 (5): 335–347. doi:10.1111/j.1600-0668.2006.00432.x.
12. Xie X, Li Y, Chwang AT y cols. How far droplets can move in indoor environments-revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air* 2007; 17 (3): 211–225. doi:10.1111/j.1600-0668.2007.00469.x
13. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int.* 2020 Jun;139:105730. doi: 10.1016/j.envint.2020.105730.
14. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2020. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Proceedings of a Workshop in Brief. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25958>
15. World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. [Internet]. 2020. [citado el 22 diciembre de 2021]. Disponible en <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
16. Hui DSC, Chan MTV, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: a risk assessment model of nosocomial infection to healthcare workers. *Hong Kong Med J* 2014; 20 (Suppl 4): S9–13. https://www.hkmj.org/system/files/hkml404sp9_0.pdf
17. Hui DSC, Hall S, Chan MTV, et al. Exhaled Air Dispersion During Oxygen Delivery Via a Simple Oxygen Mask. *CHEST* 2007; 132:540–546. doi: 10.1378/chest.07-0636
18. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS) - Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS). Niveles de Protección en los Servicios de Salud. [Internet]. 2020. [citado el 22 de diciembre 2020]. Disponible en <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/porta/adjunto/64b679-19052020NivelesdeProteccionenlosServiciosdeSalud.pdf>
19. World Health Organization (WHO). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. [Internet]. 2020. [citado el 24 diciembre de 2020]. Disponible en <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
20. Judson S y Munster V. Nosocomial Transmission of Emerging Viruses via Aerosol-Generating Medical Procedures. *Viruses* 2019, 11, 940; doi:10.3390/v11100940.
21. Thamboo A, Lea J, Doron D y cols. Clinical evidence based review and recommendations of aerosol generating medical procedures in otolaryngology – head and neck surgery during the COVID-19 pandemic *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 May 6;49(1):28. doi: 10.1186/s40463-020-00425-6
22. Tran K, Cimon K, Severn M y cols. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *P L o S O N E* 2012; 7 (4): e35797. doi:10.1371/journal.pone.0035797
23. Jackson T, Deibert K, Wyatt G y cols. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. *B M J O p e n R e s* 2020; 7:e000730. doi:10.1136/bmjresp-2020-000730
24. Cummings K, Martin S, Lindsley W et al. Exposure to Influenza Virus Aerosols in the Hospital Setting: Is Routine Patient Care an Aerosol Generating Procedure? *J Infect Dis.* 2014 Aug 1;210(3):504–5. doi: 10.1093/infdis/jiu127
25. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M y cols. 2007 Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007; 35:S65–164. DOI: 10.1016/j.ajic.2007.10.007
26. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, et al. Viable influenza A virus in airborne particles from human coughs. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12(2):107–113. doi:10.1080/15459624.2014.973113
27. Lindsley WG, Blachere FM, Betzhold DH et al. Viable influenza A virus in airborne particles expelled during coughs versus exhalations. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016 Sep;10(5):404–13. doi: 10.1111/irv.12390
28. Tellier R, Li Y, Cowling B y cols. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC Infectious Diseases* 2019; 19:101. doi.org/10.1186/s12879-019-3707-y
29. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.4756. doi:10.1001/jama.2020.4756
30. Santarpia J, Rivera D, Herrera V y cols. Aerosol and Surface Transmission Potential of SARS-CoV-2. *medRxiv preprint* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>
31. Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y. et al. Aerodynamic analysis of

- SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
32. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. Published online March 4, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3227
33. Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *Clin Infect Dis*. 2020. [PMID: 32634826] doi:10.1093/cid/ciaa905
34. Lednicky JA, Lauzardo M, Fan ZH, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *medRxiv*. Preprint posted online 4 August 2020. doi:10.1101/2020.08.03.2016739
35. Tang JW. SARS-CoV-2 and aerosols: arguing over the evidence. *J Virol Methods*. 2020 Dec 4;289:114033. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114033
36. Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science* 2004; 303: 1666-9. doi: 10.1126/science.1092002.
37. Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581: 221-4. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y
38. Candido DS, Claro IM, de Jesús JG, y cols. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science*. 2020 Sep 4;369(6508):1255-1260. doi: 10.1126/science.abd2161
39. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, y cols. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 2020; 182(4): 812.e19-827.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043
40. Plante JA, Liu Y, Liu J y cols. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*. 2020 Oct 26. doi: 10.1038/s41586-020-2895-3
41. Mahase E. Covid-19: What new variants are emerging and how are they being investigated?. *BMJ* 2021; 372:n158. doi.org/10.1136/bmj.n158.
42. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. [Internet]. 20 diciembre 2020. [Citado el 22 de enero 2021]. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>
43. Pan American Health Organization (PAHO). Epidemiological update. Occurrence of variants of SARS-COV-2 in the Americas. [Internet]. 20 enero 2021. [Citado el 23 de enero 2021].
44. World Health Organization (WHO). SARS-CoV-2 Variants [Internet]. 31 diciembre 2020. [Citado el 22 de enero 2021]. Disponible en <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
45. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á y cols. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*. 2020 2020/11/01;5(11):1403-7. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5
46. Samuel RM, Majd H, Richter MN, y cols. Androgen Signaling Regulates SARS-CoV-2 Receptor Levels and Is Associated with Severe COVID-19 Symptoms in Men. *Cell Stem Cell*. 2020;27(6):876-889.e12. doi:10.1016/j.stem.2020.11.009
47. John J, Kesner K. COVID-19: the androgen hypothesis. *Afr J Urol*. 2020;26(1):55. doi:10.1186/s12301-020-00075-0
48. Fujikura K, Uesaka K. Genetic variations in the human severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor ACE2 and serine protease TMPRSS2. *J Clin Pathol* 2020;0:1-7. doi:10.1136/jclinpath-2020-206867
49. Chen L, Zheng S. Understand variability of COVID-19 through population and tissue variations in expression of SARS-CoV-2 host genes. *Informatics in Medicine Unlocked* 2020; 21: 100443. doi.org/10.1016/j.imu.2020.100443.
50. Zamorano Cuervo N, Grandvaux N. ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *Elife*. 2020 Nov 9;9:e61390. doi: 10.7554/eLife.61390.
51. Chen M, Shen W, Rowan NR, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001948. doi.org/10.1183/13993003.01948-2020.
52. Song J, Li Y, Huang X y cols. Systematic analysis of ACE2 and TMPRSS2 expression in salivary glands reveals the underlying transmission mechanism caused by SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020 Nov;92(11):2556-2566. doi: 10.1002/jmv.26045.
53. Salama C, Han J, Yau L y cols. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
54. Chowkwanyun M, Reed AL Jr. Racial health disparities and Covid-19 — caution and context. *N Engl J Med* 2020; 383: 201-3. doi: 10.1056/NEJMp2012910
55. Al Heialy S, Hachim M, Senok A y cols. Regulation of Angiotensin- Converting Enzyme 2 in Obesity: Implications for COVID-19. *Front. Physiol*. 2020; doi.org/10.3389/fphys.2020.555039
56. Gao YD, Ding M, Dong X y cols. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2020 Nov 13. doi: 10.1111/all.14657.
57. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 surveillance report. [Internet].

2021. [citado el 23 enero de 2021]. Disponible en <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/>
58. Liu N, Zhang T, Ma L y cols. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev* 2020 Dec 8;100785. doi: 10.1016/j.blre.2020.100785.
59. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19. [Internet]. Marzo 2020. [Citado el 24 de enero 2021]. Disponible en <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3990.pdf>
60. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC y cols. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020 May;26(5):676-680. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2.
61. Chu D, Aki E, Duda S y cols. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020 Jun 27;395(10242):1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
62. Xiao, F., J. Sun, Y. Xu y cols. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerging Infectious Diseases* 2020; 26 (8) : 1920 – 1922. doi.org/10.3201/eid2608.200681
63. Jarvis, C.I., K. Van Zandvoort, A. Gimma, y cols. Quantifying the impact of physical distance measures on the transmission of COVID-19 in the UK. *BMC Medicine* (2020) 18:124. doi.org/10.1186/s12916-020-01597-8
64. Qian, H., T. Miao, L. Liu, X y cols. Indoor transmission of SARS-CoV-2. *Indoor Air* 2020; Oct 31. 10.1111/ina.12766
65. Furuse Y, Sando E, Tsuchiya N, y cols. Clusters of coronavirus disease in communities, Japan, January-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26. doi:10.3201/eid2609.202272
66. Cevik M, Marcus J, Buckee C, Smith T. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy *Clin Infect Dis*;2020, doi: 10.1093/cid/ciaa1442
67. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr, et al. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate. *medRxiv*. Preprint posted online 1 August 2020. doi:10.1101/2020.07.29.20164590
68. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE). Guidance for Building Operations during the COVID-19 Pandemic. [Internet]. 2020. [Citado el 24 de enero 2021]. Disponible en https://www.ashrae.org/file%20library/technical%20resources/ashrae%20journal/2020journaldocuments/72-74_ieq_schoen.pdf
69. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE). Technical Feature: Filling the Knowledge Gaps · HVAC and COVID-19. Disponible en https://www.ashrae.org/file%20library/technical%20resources/covid-19/20-29_light.pdf
70. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Employer Information for Office Buildings. [Internet]. 2020. [Citado el 24 de enero 2021]. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/office-buildings.html>
71. American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE). Technical Resources: Filtration/Disinfection. [Internet]. 2020. [Citado el 24 de enero 2021]. Disponible en <https://www.ashrae.org/technical-resources/filtration-disinfection#mechanical>.
72. Allen J, Spengler J, Jones E y cols. Harvard Healthy Buildings program (School for health: How School Buildings Influence Student Health, Thinking and Performance). [Internet]. Agosto 2020. [Citado el 24 de enero 2021]. Disponible en https://andefil.com/wp-content/uploads/2020/09/guia_ventilacion.pdf
73. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, y cols. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; doi:10.1056/NEJMc2004973
74. Chin A W H, Chu J T S, Perera M R A, y cols. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
75. European Centre for Disease Prevention and Control. Disinfection of environments in healthcare and non healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2. ECDC: Stockholm; 2020. [Internet]. 2020. [citado el 11 de junio 2020]. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/disinfection-environments-covid-19>
76. Escombe AR, Ticona E, Chávez-Pérez V y cols. Improving natural ventilation in hospital waiting and consulting rooms to reduce nosocomial tuberculosis transmission risk in a low resource setting. *BMC Infect Dis*. 2019 Jan 25;19(1):88. doi: 10.1186/s12879-019-3717-9
77. United States Environmental Protection Agency (EPA). Indoor Air in Homes and Coronavirus (COVID-19): Improving natural ventilation. [Internet]. 2020. [Citado el 24 de enero 2021]. Disponible en <https://www.epa.gov/coronavirus/indoor-air-homes-and-coronavirus-covid-19#natural>
78. Severe acute respiratory infections treatment centre: practical manual to set up and manage a SARI treatment centre and SARI screening facility in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2020 (WHO/2019-nCoV/SARI_treatment_center/2020.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331603>
79. Shen Y, Li C, Dong H y cols. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among

- Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 1; e205225. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5225.
80. Khanh N, Thai P, Quach H y cols. Transmission of SARS-CoV-2 During Long-Haul Flight. *Emerging Infectious Diseases* 2020; 26 (11): doi.org/10.3201/eid2611.203299
81. Chan KH, Peiris JS, Lam SY y cols. The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus. *Adv Virol.* 2011;2011:734690. doi: 10.1155/2011/734690
82. Wu X, Nethery RC, Sabath BM y cols. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: A nationwide cross-sectional study. Preprint. medRxiv. 2020;2020.04.05.20054502. Published 2020 Apr 7. doi:10.1101/2020.04.05.20054502
83. Al Huraimel K, Alhosani M, Kunhabdulla S, y cols. SARS-CoV-2 in the environment: Modes of transmission, early detection and potential role of pollutions. *Sci Total Environ.* 2020 ;744:140946. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140946
84. Karia R, Gupta I, Khandait H y cols. COVID-19 and its Modes of Transmission. *SN Compr Clin Med.* 2020 Sep 1:1-4. doi: 10.1007/s42399-020-00498-4
85. Suo, T, Liu X, Feng J y cols. ddPCR: a more accurate tool for SARS-CoV-2 detection in low viral load. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1259-1268. doi: 10.1080/22221751.2020.1772678.
86. Lednicky, J.A., M. Lauzard, Z.H. Fan, A y cols. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2020: 100: 476-482. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.025
87. Organización Mundial de la Salud (OMS). Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19): orientaciones para el público. [Internet]. Octubre, 2020. [Citado el 25 de enero 2021 2020]. Disponible en <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
88. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Distanciamiento Social [Internet]. Noviembre, 2020. [Citado el 25 de enero 2021]. Disponible en <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html>
89. Organización Mundial de la Salud (OMS). Uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19. [Internet]. Diciembre, 2020. [Citado el 25 de enero 2021]. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337833/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.5-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
90. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Scientific Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission [Internet]. Octubre, 2020. [Citado el 25 de enero 2021]. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html>
91. Annand S, Mayya YS. Size distribution of virus laden droplets from expiratory ejecta of infected subjects. *Scientific Reports* 2020; 10:21174. doi.org/10.1038/s41598-020-78110-x
92. Kwork Y, Gralton J, McLaws ML y cols. Face touching: A frequent habit that has implications for hand hygiene. *Am J Infect Control* 2015;43 (2): 112-114
93. Goldman E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. *Lancet Infect Dis* 2020; https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30561-2. /
94. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM y cols. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *Lancet Infect Dis.* 2020 :S1473-3099(20)30678-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30678-2.
95. To K, Tsang OTY, Yip CCY y cols. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 841e3. doi: 10.1093/cid/ciaa149
96. Wyllie A, Fournier J, Casanovas-Massana A y cols. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383;13 nejm.org September 24. doi: 10.1056/NEJMc2016359
97. Tang A, Tong Z, Wang H, Dai Y, Li K, Liu J, et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimens from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(6): 1337e9. DOI: 10.3201/eid2606.200301
98. Xiao F, Tang M, Zheng X y cols. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158(6):1831e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
99. Xu Y, Li X, Zhu B y cols. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020;26(4):502e5. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4
100. Schwartz A, Yogev Y, Zilberman A y cols. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *BJOG.* 2021 Jan;128(1):97-100. doi: 10.1111/1471-0528.16556.
101. Gonzalez D, Khodamoradi K, Pai R y cols. .A Systematic Review on the Investigation of SARS-CoV-2 in Semen. *Research and Reports in Urology* 2020:12 615-621 .doi.org/10.2147/RRU.S277679
102. Kotlyar, A., Grechukhina, O., Chen, A y cols. Vertical Transmission of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2021. doi:10.1016/j.ajog.2020.07.049
103. Poon LC, Yang H, Kapur A y cols. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: information for healthcare professionals. *Int J*

Gynecol Obstet 2020;149(3):273e86.

104. Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K y cols. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. Wellcome Open Res. 2020 Oct 12;5:181. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16002.2.

105. Pham T, Huang C, Wirz O y cols. SARS-CoV-2 RNAemia in a Healthy Blood Donor 40 Days After Respiratory Illness Resolution. Annals of Internal Medicine 2020; doi:10.7326/L20-072

106. Kashi A, Fallah-karkan M, Amini E y cols. The Presence of COVID-19 in Urine: A Systematic Review and Meta-analysis of the Literature. medRxiv 2020;doi.org/10.1101/2020.05.15.20094920

107. Arora R, Goel R, Kumar S y cols. Evaluation of SARS-CoV-2 in Tears of Patients with Moderate to Severe COVID-19. Ophthalmology. 2020 Aug 31 : S 0 1 6 1 - 6 4 2 0 (2 0) 3 0 8 4 7 - 2 . d o i : 10.1016/j.ophtha.2020.08.029.

108. Cevik M, Tate M, Lloyd O, y cols. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis. Lancet Microbe 2020; doi: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5

109. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26:672-675doi:10.1038/s41591-020-0869-5

110. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172:577- 582. doi:10.7326/M20-0504

111. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, y cols. Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. JAMA Intern Med. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020

112. Dai J, Yang L, Zhao J. Probable Longer Incubation Period for Elderly COVID-19 Cases: Analysis of 180 Contact Tracing Data in Hubei Province, China. Risk Manag Healthc Policy 2020;13:1111-1117. doi:10.2147/RMHP.S257907

113. Nazar Zaki, Elfadil Abdalla Mohamed The estimations of the COVID-19 incubation period: a systematic review of the literature. medRxiv 2020; 20108340

114. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 virus culture and subgenomic RNA for respiratory specimens from patients with mild coronavirus disease. Emerg Infect Dis. 2020;26. doi:10.3201/eid2611.203219

115. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England,

January to May 2020. Euro Surveill. 2020;25 [PMID: 3 2 7 9 4 4 4 7] d o i : 1 0 . 2 8 0 7 / 1 5 6 0 - 7917.ES.2020.25.32.2001483)

116. Sun J, Xiao J, Sun R, y cols. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids. Emerg Infect Dis. 2020;26:1834-1838. doi:10.3201/eid2608.201097

117. Bullard J, Dust K, Funk D, y cols. Predicting infectious SARSCoV-2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis. 2020; doi:10.1093/cid/ciaa638

118. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, y cols. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. Cell. 2020;183(7):1901-1912.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.10.049

119. Endo A, Abbott S, Kucharski AJ, et al; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. Wellcome Open Res. 2 0 2 0 ; 5 : 6 7 . [P M I D : 3 2 6 8 5 6 9 8] doi:10.12688/wellcomeopenres.15842.3/

120. Inglesby T. Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. JAMA 2020; 323 (21). doi:10.1001/jama.2020.7878

121. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. Science. 2020;368.

122. Miller D, Martin MA, Harel N, et al. Full genome viral sequences inform patterns of SARS-CoV-2 spread into and within Israel. medRxiv.Preprint posted online 22 May 2020. doi:10.1101/2020.05.21.20104521

123. Park YJ, Choe YJ, Park O, et al; COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team. Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020. E m e r g I n f e c t D i s . 2 0 2 0 ; 2 6 . doi:10.3201/eid2610.201315

124. Lee E, Wada N, Grabowski y cols. The engines of SARS-COV-2 spread. Science 2020; 370 (6515), 406-407. DOI: 10.1126/science.abd8755

125. Day M; Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian v i l l a g e s . B M J 2 0 2 0 ; 3 6 8 d o i : https://doi.org/10.1136/bmj.m1165

126. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:347-352. doi: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3 OI: 10.1002/ijgo.13156

127. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMc2013020.

128. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC y cols.

Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020 Apr 24; [e-pub]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>

129. Riediker M, Tsai DH. Estimation of SARS-CoV-2 emissions from non-symptomatic cases. medRxiv preprint [Internet]. 2020. [citado el 10 de junio de 2020] . . Disponible en <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20081398>

130. Kim S, Jeong H, Yu Y y cols. Viral kinetics of SARS-CoV-2 in asymptomatic carriers and presymptomatic patients. *International Journal of Infectious Diseases* 95 (2020) 441–443.

131. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:606–610. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>

132. Stein RA. Super-spreaders in infectious diseases. *Int J Infect Dis.* 2011;15(8):e510 - e513. doi:10.1016/j.ijid.2010.06.020

133. Lin J, Yan K, Zhang J y cols. A super-spreader of COVID-19 in Ningbo city inChina. *J Infect Public Health* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.023>

134. Edwards DA, Man JC, Brand P, y cols. Inhaling to mitigate exhaled bioaerosols. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(50):17383 - 17388.