

Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2

Transmission mechanisms of SARS-CoV-2

Daniela Salazar^{1,2}, Manuel Uzquiano¹, Gissel Rivera¹, Eliazara Velasco¹

¹ Cátedra de Biología Celular y Molecular, Carrera de Ingeniería Biomédica, Universidad Católica Boliviana “San Pablo”, La Paz

² Carrera de Ingeniería Química, Universidad Católica Boliviana “San Pablo”, La Paz

angela.salazar@ucb.edu.bo

ABSTRACT: La enfermedad del coronavirus del 2019 se produce por la transmisión del SARS-CoV-2, virus perteneciente a la familia de los coronavirus. Los mecanismos de transmisión de miembros de esta familia, el SARS-CoV del 2003 y el MERS-CoV del 2012, fueron ampliamente estudiados debido a la gravedad de los brotes epidémicos que causaron por su eficiencia de contagio y por la tasa de mortalidad respectivamente. El contagio de la enfermedad del COVID-19 sucede principalmente por transmisión respiratoria por medio de la inhalación de gotas y aerosoles y por medio de contacto directo con objetos y superficies contaminadas por partículas que contienen al virus. Sin embargo, en el presente artículo también se analizarán otros probables mecanismos de transmisión que requieren de mayor estudio para asegurar si constituyen mecanismos relevantes a considerarse en la cadena epidemiológica del SARS-CoV-2. Entre estas vías de transmisión se consideran la transmisión fecal-oral, la transmisión por medio de fluidos y la transmisión vertical o materno-fetal. Por otra parte, los factores ambientales podrían tener incidencia sobre el riesgo de contagio bajo ciertas condiciones. Sin embargo, se cuenta con datos aislados respecto a la interacción del virus en el medio ambiente que aún no permiten obtener conclusiones respecto a este tema.

Palabras clave: mecanismos de transmisión, coronavirus, SARS-CoV-2

ABSTRACT: The coronavirus disease 2019 is caused through the transmission of the SARS-CoV-2, virus from the coronavirus family. The transmission mechanisms of members of the coronavirus family, the SARS-CoV of 2003 and the MERS-CoV of 2012, were widely studied due to the severity of the epidemic outbreaks caused by their contagion efficiency and by the mortality rate respectively. The spread of the COVID-19 occurs mainly by airborne transmission via inhalation of aerosols and drops, and by direct contact with contaminated objects and surfaces which contain particles of the virus. However, other probable transmission mechanisms will be analyzed in the present article. These mechanisms require further study to ensure whether they are relevant mechanisms to be considered in the epidemiological chain of SARS-CoV-2. Among these routes of transmission are considered the fecal-oral transmission, fluid transmission, and vertical or maternal-fetal. On the other hand, environmental factors could have an effect over the risk

of contagion under certain conditions. However, the data regarding the interaction of the virus in the environment belong to isolated samples that still do not allow to draw conclusions on this matter.

Key words: transmission mechanisms, coronavirus, SARS-CoV-2

1 Introducción

En las últimas dos décadas, tres brotes epidémicos de enfermedades infecciosas causadas por coronavirus han sido objeto de estudio por la magnitud y severidad del contagio: el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19). Los mecanismos de transmisión del SARS-CoV y MERS-CoV, virus causantes de las primeras dos pandemias respectivamente, han sido estudiados considerando el papel de la transmisión animal-humanos y los mecanismos de contagio entre humanos. Los mecanismos asociados al mayor porcentaje de casos son el mecanismo respiratorio, por la inhalación de gotas y aerosoles emitidos por pacientes infectados, y por medio de contacto directo con objetos y superficies contaminadas por las partículas que se sedimentan en los mismos. Por otra parte, también se han estudiado casos para determinar el riesgo de contagio por vía fecal-oral, mediante el contagio con fluidos y la transmisión vertical o materno-fetal. Adicionalmente, se analiza el papel de los factores ambientales como vectores de contagio destacando que hasta la fecha se ha descartado el contagio mediado por partículas de polvo o agua de diversas fuentes y estados de contaminación. El presente artículo tiene como objetivo analizar las vías de transmisión del SARS-CoV-2 mediante el análisis de la información académica disponible sobre este miembro del género β -coronavirus y mediante la comparación de los estudios previamente realizados sobre el SARS-CoV y MERS-CoV pertenecientes al mismo género.

2 Antecedentes

Los coronavirus pertenecen a la familia de los Coronaviridae y tienen únicamente ARN monocatenario como material genético (Shereen *et al.* 2020), los viriones son esféricos con un diámetro de 125 nm aproximadamente y con proyecciones en punta que emanan de su superficie dándole su apariencia característica de corona solar (Fehr *et al.* 2015) como se puede observar en la Figura 1 correspondiente al SARS-CoV-2.

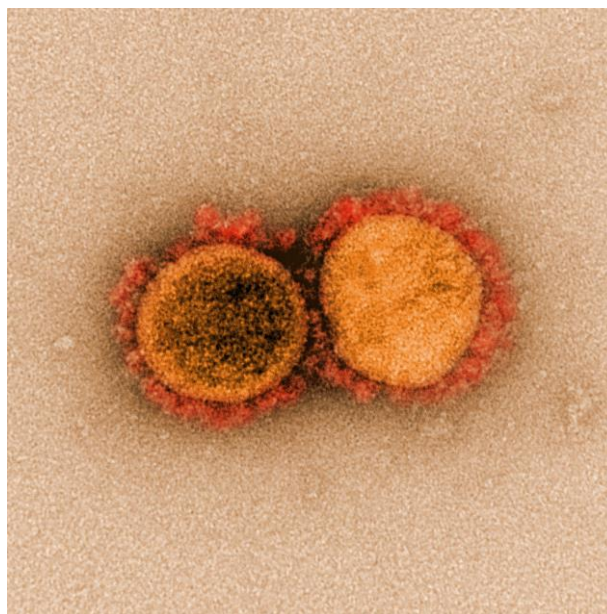


Figura 1: Partículas del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Fuente: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Licencia bajo CC BY 2.0

En función a su agrupamiento filogenético, los coronavirus se subdividen en cuatro géneros: alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ) coronavirus (Fehr *et al.* 2015). El SARS-CoV-2, el SARS-CoV y el MERS-CoV pertenecen al género β -coronavirus y tienen la capacidad de generar infecciones respiratorias severas y potencialmente fatales (Guo *et al.* 2020). Algunas propiedades y datos asociados a estos virus se presentan en la Tabla 1. Por otra parte, la secuencia genética del nuevo coronavirus o SARS-CoV-2 es en un 80% idéntica a la secuencia del SARS-CoV y en un 50% a la del MERS-CoV (Guo *et al.* 2020, Rothan *et al.* 2020).

Tabla 1. Comparación de las características epidemiológicas de los β -coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV y SAR-CoV-2

Características	SARS-CoV ^a	MERS-CoV ^{b,c}	SARS-CoV-2 ^{a,d}
Mes de inicio de la emergencia sanitaria	Noviembre 2002	Septiembre 2012	Diciembre 2019
Zona origen de la emergencia	Guangdong, China	Arabia Saudita	Wuhan, China

Mes de control total de la emergencia	Julio 2003	Sin información	No controlado hasta la fecha
Número de países infectados	26	27	109
Enfermedad causada	Síndrome respiratorio agudo grave	Síndrome respiratorio de Oriente Medio	COVID-19
Receptor de entrada en humanos	Receptor ACE2	Receptor DPP4	Receptor ACE2
Total pacientes infectados	8.098	2.428	7.085.894
Total pacientes recuperados	7.322	1.590	-
Total pacientes fallecidos	776	838	405.169
Tasa de mortalidad (%)	9,58	34,51	5,72

ª Información recopilada de Shereen *et al.* (2020), º Wang *et al.* (2013), ¸ de Groot *et al.* (2013), ¸ Reporte de casos obtenido de [Coronavirus Case Tracker](#) de la Universidad Johns Hopkins al 13 de Mayo 2020

El acoplamiento y entrada de los coronavirus a las células hospedadoras dependen de las puntas de glicoproteína presentes en su superficie que se unen a un receptor de entrada para su posterior fusión en la membrana celular. El ARN del genoma viral se libera en el citoplasma y el ARN no recubierto traduce dos poliproteínas que codifican proteínas no estructurales y forman el complejo de replicación-transcripción (RTC). El RTC se replica y sintetiza un conjunto anidado de ARN subgenómico. A partir del ARN genómico, proteínas de la nucleocápside y glicoproteínas de la envoltura forman partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen viriones se fusionan con la membrana plasmática para liberar el virus (Guo *et al.* 2020). El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 emplean como receptor de entrada a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) (Wan *et al.* 2020), mientras el MERS-CoV emplea la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) (Shereen *et al.* 2020). La ACE2 se encuentra principalmente en la parte baja del tracto respiratorio humano y las células epiteliales del pulmón son la diana del virus.

El síndrome respiratorio agudo grave, conocido como SARS por sus siglas en inglés (Severe Acute Respiratory Syndrome), fue detectado por primera vez en Guandong, China en 2002. El cuadro clínico se caracterizaba por fiebre, malestar, cefalea y mialgia. En algunos casos, estos síntomas pueden progresar a tos no productiva, disnea e insuficiencia respiratoria. Si bien el virus se transmitía de forma eficiente, la mortalidad registrada era baja (Jameson *et al.* 2018). Después de una década, se registraron casos de infección en Arabia Saudita producidos por otro miembro del género β -coronavirus, el MERS-CoV. En el caso del síndrome respiratorio de Oriente Medio, MERS de acuerdo a sus siglas en inglés (Middle East Respiratory Syndrome), la transmisión humana es ineficiente y la tasa de mortalidad es alta. El cuadro clínico evoluciona desde una infección asintomática hasta un síndrome de insuficiencia aguda, insuficiencia multiorgánica y muerte (Jameson *et al.* 2018).

En diciembre de 2019, se identificaron nuevos casos de neumonía asociados a un β -coronavirus en la ciudad de Wuhan, China. El 16 de enero de 2020 se anunció la existencia de estos casos nombrando tentativamente al virus bajo el nombre de 2019-new coronavirus (2019-nCoV) (Lu *et al.* 2020). Posteriormente, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, en inglés International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), renombró este virus como SARS-CoV-2 y la enfermedad fue denominada enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-2019 (Ge *et al.* 2020). El 31 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la crisis del COVID-19 como una emergencia de salud pública de interés internacional. Considerando las cifras actuales de contagio y mortalidad, la transmisión humana sucede de forma eficiente, pero la tasa de mortalidad es menor a la registrada para los virus causantes de epidemias previas. De acuerdo a la información recabada hasta el momento, los síntomas del COVID-19 aparecen tras un periodo de incubación de aproximadamente 5,2 días de acuerdo a un estudio realizado en la etapa temprana de la pandemia sobre una muestra de 425 portadores del virus en Wuhan (Li *et al.* 2020). Los síntomas más comunes de la enfermedad son fiebre, tos, fatiga, dificultad para respirar, dolor de garganta y dolor de cabeza (Rothan *et al.* 2020, Guo *et al.* 2020). Estos síntomas pueden evolucionar generando complicaciones tales como el síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo respiratorio agudo, fallo multiorgánico o la muerte del paciente (Huang *et al.* 2020). En algunos casos se presentan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea (Jin *et al.* 2020).

3 Transmisión zoonótica

Los coronavirus pueden transmitirse por medio de la transmisión zoonótica entre miembros de la familia de los mamíferos. Se han reportado casos de transmisión que involucran a camellos (Banerjee, *et al.* 2019), murciélagos (Guo *et al.*

2020), cerdos (Banerjee *et al.* 2019), pangolines (Guo *et al.* 2020), perros de civeta (Bolles *et al.* 2020), perros mapache (Bolles *et al.* 2020), entre otros que se mencionarán a continuación.

Los camellos de dromedario son un reservorio natural para el MERS-CoV (Banerjee *et al.* 2019). En la Península Arábiga y en el norte de África, la tasa de prevalencia de MERS-CoV en camellos dromedarios varía entre el 70% hasta alrededor del 100%. Por otro lado, el contagio a los trabajadores de camellos en Arabia Saudita es del 53% (Banerjee *et al.* 2019).

Los murciélagos son un reservorio natural de una amplia variedad de coronavirus, incluidos el SARS-CoV y MERS-CoV. A su vez son transmisores de los coronavirus, están ampliamente distribuidos, son altamente diversos y son extremadamente móviles (Bolles *et al.* 2020). Los coronavirus ocupan una gran distribución geográfica, extendiéndose en África, Europa, América del Sur y América del Norte; coincidiendo con la distribución geográfica de los murciélagos. La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es idéntica en un 96.2% a un RaVG13 de coronavirus de murciélago (Guo *et al.* 2020). Los resultados de la secuenciación del genoma del virus y el análisis evolutivo demuestran que el murciélago es un huésped natural del SARS-CoV-2. La alineación de secuencia de proteínas y el análisis filogenético de residuos similares del receptor demuestra que el mismo se encuentra presente en muchas especies, indicando la existencia de hospedadores intermedios alternativos, como tortugas, pangolines y bocadillos (Guo *et al.* 2020).

Las secuencias de los coronavirus de perros de civeta, mapache y cerdos, se agrupan dentro de las secuencias de SARS-CoV humano (Bolles *et al.* 2020). Sin embargo, estas secuencias se muestran como ramificaciones ya que mutaron en los humanos intermedios, con una transmisión tardía de coronavirus entre carnívoros y humanos, responsables de casos aislados como el GD03. Por lo tanto, esta filogenia admite una transmisión directa de murciélagos a humanos, con transmisiones intermedias entre civetas, perros mapache y humanos. De la misma manera, Banerjee *et al.* (2019) asevera que el SARS-CoV-2 podría haberse extendido a humanos directamente del murciélago de herradura chino, como se puede observar en la Figura 2, mientras que las civetas de palma en el mercado húmedo de Wuhan fueron hospedadores incidentales. A pesar de ello, el evento en el que se transmitió el virus al hombre aún es incierto.

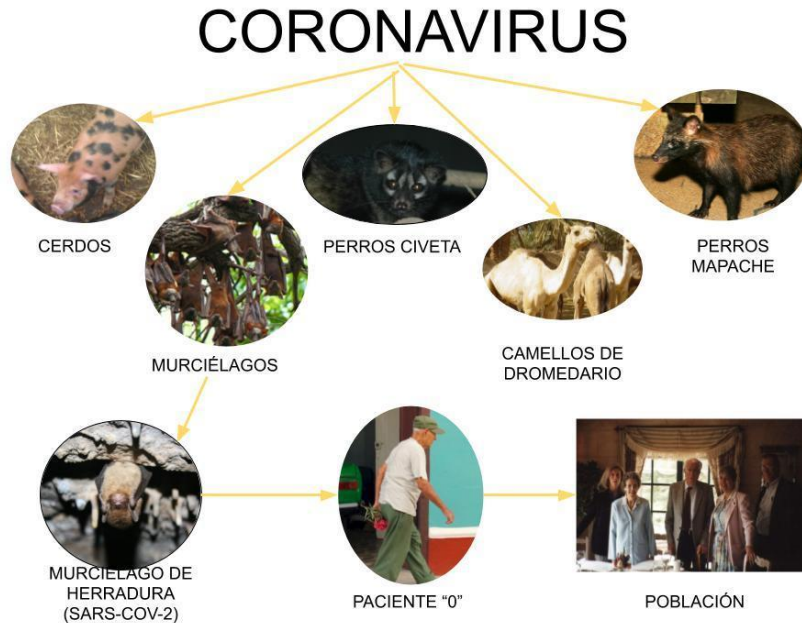


Figura 2: Línea de transmisión del SARS-CoV-2. Elaboración propia

Se determinó la susceptibilidad a contraer el SARS-CoV-2 de animales domésticos por su cercanía con el ser humano (Shi *et al.* 2020). En los gatos se detectó ARN viral en los paladares blandos, amígdalas y tráqueas. Se concluyó que el SARS-CoV-2 puede replicarse eficientemente en gatos, siendo los gatos jóvenes más susceptibles. En el caso de los perros, los estudios indican que tienen baja susceptibilidad al contagio. Por último, los cerdos, pollos y patos no son capaces de adquirir esta infección.

4 Mecanismos de transmisión vírica por contacto directo

La transmisión de SARS-CoV-2 entre personas se da producto del contacto en el núcleo familia y/o social, con personas que estuvieron en contacto con pacientes o portadores en fase de incubación (Guo *et al.* 2020). Por el contrario, se sabe que la transmisión de SARS-CoV y MERS-CoV ocurre principalmente a través de la transmisión nosocomial. De acuerdo al informe del Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III (GACC-ISCI) “Origen del SARS-COV-2” (2020), debido a la transmisión entre humanos se insertaron doce nucleótidos en la zona que separa la región codificante de ambas subunidades de la proteína S del virus, esto se puede observar en la secuenciación en los SARS-CoV-2, lo que indica que el virus no pudo ser creado en laboratorio. Adicionalmente se deben considerar varios eventos zoonóticos, previos a la expansión pandémica que

produjeron cortas cadenas de transmisión, de la misma manera que ocurrió con el MERS-CoV.

A continuación, se explicarán los mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2 entre humanos. Primero se describe la transmisión respiratoria, que constituye la vía de transmisión mejor conocida mediante la cual se produce el mayor porcentaje de contagios. Por otra parte, también se analizarán otros probables mecanismos de transmisión que requieren de mayor estudio para poder asegurar de manera irrefutable su papel dentro de la cadena epidemiológica del SARS-CoV-2. Entre estas vías de transmisión se considerarán la transmisión fecal-oral, la transmisión por medio de fluidos y la transmisión vertical o materno-fetal.

4.1 Transmisión respiratoria

El contagio de COVID-19 se produce principalmente por contacto directo con una persona infectada o por medio de la inhalación de gotas propagadas cuando una persona infectada tose, estornuda o habla (Ge *et al.* 2020, Guo *et al.* 2020, Rothan *et al.* 2020). Las partículas del virus ingresan al organismo por inhalación por medio de la boca o de la nariz, dispersándose por medio del tracto respiratorio para dirigirse a los pulmones. La ACE2 se encuentra presente de forma abundante en las células epiteliales de alvéolos pulmonares, enzima identificada inicialmente como receptor de entrada del SARS-CoV (Li *et al.* 2003), información que es fundamental para comprender mejor la importancia de la transmisión respiratoria del SARS-CoV-2.

La transmisión respiratoria por medio de gotas o aerosoles no sólo depende del diámetro de las partículas, sino también de la concentración de las mismas. El contagio por medio de gotas es posible debido a que se ha evidenciado que la cavidad oral y la saliva segregada son un reservorio de ARN en cantidad considerable (entre 7.03×10^3 a 6.38×10^8 copias/mL), generando gotas como probables vectores de transmisión del virus. Por otra parte, la inhalación de aerosoles constituye otra posible vía de contagio ante la exposición a concentraciones altas del virus en ambientes cerrados (Ge *et al.* 2020).

4.2 Transmisión fecal-oral

El contagio del SARS-CoV-2 por medio de la transmisión fecal-oral ha sido estudiado durante los primeros meses de la pandemia. De acuerdo a un estudio realizado en Guangdon, China a inicios del 2020, se evidenció la existencia de ARN del virus y del virus en estado activo en las heces de los infectados (Xu *et al.* 2020). A su vez se determinó que el tiempo de permanencia en el tracto digestivo es superior que en las vías respiratorias. Se realizaron pruebas de RT-PCR en muestras de heces de pacientes infectados dentro de un estudio pediátrico para confirmar la presencia de ARN del SARS-CoV-2 con resultados positivo, estos mismos pacientes fueron

dados de alta bajo pruebas de mucosa bucal negativa (Xu *et al.* 2020). A pesar de que las muestras fecales se tomaron después de varios días de haber dado de alta a los pacientes, las muestras presentaron rastros del virus. Las complicaciones a nivel digestivo deben considerarse debido a que se han identificado síntomas como diarrea, vómitos y náuseas en algunos pacientes (Guan *et al.* 2020). Los pacientes identificados con estos síntomas son aquellos que presentaron generalmente pruebas positivas de SARS-CoV-2 correspondientes a muestras fecales (Pan *et al.* 2020).

Dados estos antecedentes, se podría considerar la vía fecal oral como una vía de transmisión de la cadena de transmisión epidemiológica. Este aspecto posee mayor relevancia en zonas de bajos recursos o rurales donde los desechos fecales no tienen un proceso de disposición final adecuado, como es el caso de las letrinas, que son el método de eliminación más común en las zonas rurales latinoamericanas.

4.3 Transmisión mediante fluidos

Algunas enfermedades virales pueden contagiarse por medio del contacto con determinados fluidos corporales. En este punto se realiza una recopilación de los pocos casos y estudios dedicados a este medio de transmisión dedicados al caso de los coronavirus más conocidos por su impacto.

La sangre, es uno de los medios de transmisión viral más estudiados, especialmente en el caso de virus tales como el VIH o la hepatitis C (HCV) que son transmitidos principalmente por este medio. Sin embargo, los coronavirus tienen un comportamiento distinto. En estudios recientes empleando la técnica de PCR en muestras de sangre de pacientes infectados con SARS-CoV-2 no se han detectado rastros del virus activo (He *et al.* 2005). No obstante, a pesar de que no se puede transmitir la enfermedad del COVID-19 por medio de la sangre, la saturación de oxígeno en sangre se ve afectada por el efecto de la infección sobre los pulmones y los bronquios. En este caso se resalta la importancia del análisis de sangre como indicador de infección debido a que distintos tipos de proteínas presentes en los leucocitos y los linfocitos decaen a mayor número de semanas desde la infección. El ARN del SARS-CoV-2 no infeccioso permanece en la sangre, y su concentración aumenta a mayor tiempo de permanencia del virus activo en el cuerpo. La sangre puede emplearse como una vía de control eficaz de la infección, pero no como prueba rápida. Este comportamiento es similar al del SARS-CoV y del MERS-CoV (Li *et al.* 2003, Poissy *et al.* 2014, Chang *et al.* 2020).

Algunos virus caracterizados por su agresividad se transmiten por medio de la orina como por medio de otros fluidos, como es el caso del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) o el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, en el caso de los coronavirus el rango de contagio es mucho menor en el caso de la transmisión por medio de la orina debido a los efectos inhibidores de este

fluido (Balani *et al.* 1995). Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud descartó el contagio por este medio en situaciones normales (OMS 2019). El rango de contagio del SARS-CoV-3 es prácticamente nulo, similar al caso del MERS-CoV. Se destaca que el análisis de estas muestras, en el caso del MERS-CoV, fue relevante para la detección de anticuerpos IgG que se emplearon para encontrar el tratamiento del MERS (Xu *et al.* 2005).

Las lágrimas, al estar conectadas a las cavidades nasales mediante el conducto nasolagrimal, están expuestas que se disemine la carga viral a este fluido. De acuerdo al estudio realizado por Jun *et al.* (2020) a 17 pacientes en Singapur, se analizaron muestras de lágrimas mediante pruebas de RT-PCR (reverse-transcription polymerase chain reaction). El análisis de estos resultados se comparó con los correspondientes para muestras nasales. El resultado fue positivo para SARS-CoV-2 en el conducto nasal pero no se detectó en las lágrimas, fluido del que no se pudo aislar el virus. Sin embargo, en pruebas posteriores dentro del mismo estudio se detectaron muestras positivas de RNA en concentraciones muy bajas en las lágrimas de pacientes con cuadros clínicos complicados. Finalmente, no se tiene evidencia de la transmisión por medio de semen y secreción vaginal, tanto masculinos como femeninos (Turban 2020).

4.4 Transmisión vertical o maternofetal

El contagio de madre a hijo, es una preocupación latente en todo el mundo. A pesar del gran número de mujeres infectadas por el virus del SARS-CoV-2 que tuvieron hijos durante la pandemia, los datos respecto a estos casos son escasos. Sin embargo, algunos estudios se han realizado en China (Chen *et al.* 2020, Schwartz 2020) y Singapur (Dashraath *et al.* 2020), para analizar información respecto a estos casos. Se estudiaron los casos de mujeres embarazadas que dieron a luz a finales de enero del 2020. Se tomaron muestras del líquido amniótico, el cordón umbilical, la leche materna y las vías respiratorias del recién nacido; en las mismas no se encontró evidencia de la presencia del SARS-CoV-2 (Chen *et al.* 2020). De acuerdo a los resultados evidenciados en el estudio realizado por Dashraath *et al.* (2020), tampoco se detectó la presencia del virus en el líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, leche materna ni en la mucosa de la vía respiratoria de los recién nacidos. En el estudio realizado por Schwarz (2020), no hubo casos confirmados de transmisión intrauterina de SARS-CoV-2 de madres con COVID-19 a sus fetos. Muestras de los recién nacidos tales como sangre, suero plasmático, sangre del cordón umbilical y un hisopo orofaríngeo fueron negativos para SARS-CoV-2 por RT-PCR en el estudio mencionado previamente.

La teoría más aceptada indica que el contagio a los neonatos se produce por medio de la vía de contagio aérea entre la madre infectada, descartando el contagio intrauterino (Qiao 2020).

4.5 Aerosoles

Las gotas y los aerosoles se clasifican en función del diámetro de la partícula y tienen propiedades distintas tras su expectoración que se correlacionan con su patogenicidad. Estas partículas se generan no sólo cuando una persona estornuda o tose, sino también al hablar o durante operaciones específicas del área odontológica (Ge *et al.* 2020) y de la otorrinolaringología (Workman *et al.* 2020). Las partículas más grandes son las gotas, con un diámetro mayor a los 5 μm de diámetro y una capacidad de transportarse por una distancia de un metro aproximadamente (WHO 2020). Tras generarse durante los procesos mencionados, las gotas precipitan al suelo debido al efecto de la gravedad. Por tanto, el contagio por medio de gotas requiere de contacto directo por su corto tiempo de permanencia en el aire.

Los aerosoles son partículas con un diámetro inferior a los 5 μm de diámetro. Se ha evidenciado que los “bioaerosoles” pueden estar contaminados por bacterias, fungi o virus (Jones *et al.* 2015). Estas partículas no precipitan rápidamente, permaneciendo en el ambiente por un mayor periodo de tiempo. Pueden dispersarse en el ambiente o asentarse en superficies contaminándolas y formando fómites. Los aerosoles tienen la capacidad de dispersarse por distancias mayores a un metro (Kutter *et al.* 2018). De acuerdo a la guía de “Prevención de infecciones y control de infecciones respiratorias agudas epidémicas y pandémicas en la atención de la salud” publicada por la OMS en 2014, los residuos de la evaporación de los aerosoles tras su expulsión al ambiente se denominan núcleos de gotas y son potenciales vectores de contagio como se ha podido evidenciar en el caso de la varicela, el sarampión y la tuberculosis pulmonar.

En el contexto de la pandemia del COVID-19, la OMS en su reporte sobre “Modos de transmisión de virus que causan COVID-19” ha detectado algunos procedimientos médicos que pueden generar aerosoles tales como intubación, traqueotomías, resucitación de pacientes, entre otros procedimientos. En el caso del contagio por SARS-CoV y MERS-CoV, la mayoría de los casos fueron asociados a transmisión en espacios hospitalarios, de los cuales algunos se produjeron mediante partículas de aerosoles generados en operaciones realizadas en pacientes infectados (Ge *et al.* 2020).

La distribución de aerosoles en función de su concentración, del diámetro de las partículas y su tasa de deposición, específicos para el caso del SARS-CoV-2 ha sido estudiada en dos hospitales en Wuhan en el estudio realizado por Liu *et al.* (2020). Se obtuvieron muestras en el Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan para pacientes con síntomas severos de COVID-19 y en el Hospital de Campo Wuchang Fangcang, un hospital temporal para pacientes con síntomas leves. Ambos sitios de muestreo se subdividieron en áreas en función de su accesibilidad, considerando las siguientes categorías: (1) áreas de pacientes, (2) área del personal médico, y (3) áreas

públicas. Los resultados del estudio muestran que las concentraciones más altas de aerosoles fueron identificadas en los sanitarios para pacientes en ambos sitios (19 copias/m³). Se realizaron dos muestreos por punto de control, encontrando resultados variables de un muestreo al otro para el resto de los puntos considerados. La distribución respecto al diámetro de partícula de los aerosoles fue variable con picos en distintos rangos de caracterización del parámetro. Sin embargo, esta diferenciación no se ha ligado a la existencia de un mecanismo de contagio diferente de la enfermedad. Respecto a la tasa de deposición, para periodos de muestreo de 3 horas, no se superó el límite de detección en la unidad de cuidados intensivos. No obstante, para un periodo de muestreo de siete días si se evidenció la sedimentación de virus a distancia de 3 metros de la cama del paciente con un conteo de 113 copias m² h.

Por último, el análisis de la transmisión de enfermedades respiratorias se realiza empleando el modelo de dispersión de transmisión de la tuberculosis de William F. Wells de la década de 1930. Sin embargo, nuevos modelos de dispersión se han desarrollado con nuevos descubrimientos respecto al mecanismo de transporte de aerosoles en el ambiente. Entre los más importantes se destaca que las gotas emitidas mediante la exhalación, estornudos o tos, se transportan en un gas turbulento que transporta las gotas mucosales (Scharfman *et al.* 2016). Este mecanismo les permite permanecer en el ambiente por más tiempo antes de evaporarse a diferencia del modelo antecesor que se basa en emisiones de bajo alcance con trayectorias semibalísticas. Por otra parte, en función de los parámetros ambientales (humedad y temperatura) y características fisiológicas del paciente, se estima que las partículas pueden dispersarse hasta en un rango de 7 a 8 m (Bourouiba *et al.* 2014). Finalmente, el diámetro de partícula no es el único factor del que depende la evaporación del gas, también se consideran otros factores que pueden afectar este fenómeno como la turbulencia y velocidad del gas junto con las propiedades del ambiente mismo como la temperatura, la humedad y el flujo del aire (Bourouiba 2020).

4.6 Superficies y tiempo de permanencia

Ante la gravedad del contagio del SARS-CoV-2 y su alta infecciosidad se realizaron investigaciones para analizar la permanencia de estos virus en las diversas superficies y condiciones (Kampf *et al.* 2020). De acuerdo al reporte “Información Técnico-Científica, Enfermedad del coronavirus, COVID-19” del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad de España, el tiempo de supervivencia de los diferentes virus en las distintas superficies es variable, ya que el tiempo de permanencia depende de factores como ser la humedad, el material de la superficie o las características propias de cada tipo de coronavirus humano.

Los virus tienen mayor capacidad de propagación en superficies tales como madera (Duan *et al.* 2003), papel (Lai *et al.* 2005), ciertas superficies húmedas (Chan *et al.* 2011) e incluso mucosas (Casanova *et al.* 2009). Esta información permite reconocer cuáles son las superficies con las que el riesgo de contacto con estos tipos de virus es superior, permitiendo evitar que prevalezcan condiciones favorables para la supervivencia de los mismos.

Un medio de transmisión significativo de patógenos nosocomiales son las superficies contaminadas en las cuales los virus pueden permanecer por largos periodos de tiempo (Otter *et al.* 2015). Generalmente se cree que los virus envueltos, como los coronavirus humanos, no son capaces de sobrevivir mucho tiempo en superficies secas. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los mismos tienen la capacidad de mantenerse en dichas superficies el tiempo suficiente para facilitar su transmisión. Así mismo, el SARS-CoV y sus sustitutos pueden sobrevivir de manera prolongada en agua, alimentos y aguas residuales (Casanova *et al.* 2009).

Haciendo uso del modelo de regresión bayesiano, se puede estimar el tiempo de permanencia de estos virus sobre diferentes superficies. Este modelo permite estimar la tasa de descomposición, evaluar la facultad inicial del microorganismo para provocar infección o simbiosis cuando se transfieren a un huésped y el método de muestreo que se llevará a cabo según estos resultados (Gelman *et al.* 2013). Mediante este modelo se pueden obtener estimaciones de las tasas de desintegración viral, un valor medio del tiempo de vida en las diversas superficies experimentales y un rango de valores para los parámetros dados según los datos recolectados.

Recientemente, en el estudio realizado por van Doremalen *et al.* 2020, se analizó la viabilidad de la permanencia del SARS-CoV y el SARS-CoV-2 en distintas superficies (Tabla 2). Considerando un ambiente similar al presentado en el tracto respiratorio humano los resultados respecto a la permanencia fueron similares para ambos virus. La supervivencia en este ambiente fue superior en relación a otras superficies, el experimento se realizó durante un periodo de 3 h con una reducción de $10^{3.5}$ a $10^{2.7}$ de cultivo de tejidos dosis infecciosa, (tissue-culture infectious dose o TCID₅₀, de acuerdo a sus siglas en inglés) por mL, para el SARS-CoV-2. En plástico y acero inoxidable el SARS-CoV-2 tuvo una permanencia aún más estable logrando ser detectado incluso 72 h después de su aplicación en dichas superficies. Sin embargo, existe un decaimiento notable de $10^{3.5}$ a $10^{0.6}$ TCID₅₀ por mililitro, para periodos de estudio de 72 h en plástico y en 48 h en acero inoxidable. Los resultados reportados para el caso del SARS-CoV son similares. Durante la experimentación con la superficie de cobre no se detectó viabilidad de la permanencia de SARS-CoV-2 tras 4 h. En el caso del cartón no se detectó la presencia de los virus después de 24 h. Se concluyó que no existen muchas diferencias de estabilidad entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV en las distintas superficies y que la diferencia epidemiológica entre ambos virus es influida por otros factores, como cargas virales más elevadas en el

tracto respiratorio por parte del SARS-CoV-2 o la posibilidad de contagio por parte de personas infectadas sin síntomas.

Tabla 2. Comparación del tiempo de permanencia del SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 sobre algunas superficies conservados a una temperatura de 21 a 23 ° C y 40% de humedad relativa durante 7 días.

Virus	Parámetro Observado	Material				
		Cobre	Cartón	Acero inoxidable	Plástico	Aerosol
SARS-CoV-1	Tiempo de permanencia [h]	8	8	48	72	3
	Observación después del tiempo de permanencia	No hay muestra viable	No hay muestra viable	Reducción de $10^{3.4}$ a $10^{0.7}$ TCID ₅₀ por mL	Reducción de $10^{3.6}$ a $10^{0.6}$ TCID ₅₀ por mL	Reducción de $10^{4.3}$ a $10^{3.5}$ TCID ₅₀ por mL
SARS-CoV-2	Tiempo de permanencia [h]	4	24	48	72	3
	Observación después del tiempo de permanencia	No hay muestra viable	No hay muestra viable	Reducción de $10^{3.7}$ a $10^{0.6}$ TCID ₅₀ por ml	Reducción de $10^{3.7}$ a $10^{0.6}$ TCID ₅₀ por ml	Reducción de $10^{3.5}$ a $10^{2.7}$ TCID ₅₀ por litro de aire

Datos recuperados según la investigación realizada por Van Doremalen, et al.,2020

5 Factores ambientales

El papel que juegan los factores ambientales para la transmisión del SARS-CoV-2 aún no ha sido estudiado de forma detallada. Se descarta que fuentes de agua sean vectores de transmisión y se reporta que en plantas de tratamiento de agua residual no se produjeron contagios durante la epidemia del SARS-CoV de 2003. Se desconoce el efecto de la contaminación atmosférica y el material particulado en relación al transporte y transmisión del virus.

El conocimiento del rol de los factores ambientales durante el transporte y transmisión del SARS-CoV-2 es necesario tomando en cuenta que se ha reportado que los virus pueden sobrevivir por largos periodos fuera de un organismo

hospedador (Weber *et al.* 2016). Como antecedente, se ha identificado la presencia del SARS-CoV en muestras fecales por 4 días (Weber *et al.* 2016) y en agua residual entre días hasta semanas (Casanova *et al.* 2009). Recientemente, se ha reportado la presencia del SARS-CoV-2 en muestras de origen fecal (Bowser 2020) y en agua residual previo a su ingreso a una planta de tratamiento en Australia (Ahmed *et al.* 2020). Sin embargo, de acuerdo al resumen técnico “Agua, saneamiento, higiene y gestión de residuos para el virus COVID-19” de la OMS, no se ha detectado la presencia del SARS-CoV-2 en fuentes de agua para consumo, agua superficial ni agua subterránea. En el mismo informe, se asevera que no hay evidencia de la transmisión del virus por el sistema de alcantarillado con o sin tratamiento de aguas residuales.

La contaminación atmosférica podría relacionarse con la pandemia del COVID-19 desde una perspectiva de riesgo debido a que la población tiene un sistema respiratorio susceptible. Por otra parte, otro factor a estudiar es la interacción de los contaminantes atmosféricos con el virus, como la adsorción del virus en el material particulado que podría contribuir al transporte a largas distancias (Qu *et al.* 2020). Se requiere de mayor investigación respecto a la supervivencia del virus en el medio ambiente en interacción con diversos factores ambientales y considerando distintos parámetros que podrían tener incidencia sobre este análisis.

Referencias bibliográficas

- [1] AHMED, Warish, et al. First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community. *Science of The Total Environment*, 2020, p. 138764. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138764>
- [2] BALANI, Suresh K., et al. Metabolites of L-735,524, a potent HIV-1 protease inhibitor, in human urine. *Drug metabolism and disposition*, 1995, vol. 23, no 2, p. 266-270.
- [3] BANERJEE, Arinjay, et al. Bats and coronaviruses. *Viruses*, 2019, vol. 11, no 1, p. 41. <https://doi.org/10.3390/v11010041>
- [4] BOLLES, Meagan; DONALDSON, Eric; BARIC, Ralph. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. *Current opinion in virology*, 2011, vol. 1, no 6, p. 624-634. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.012>
- [5] BOUROUIBA, Lydia. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *Jama*, 2020, vol. 323, no 18, p. 1837-1838. [doi:10.1001/jama.2020.4756](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756)

- [6] BOUROUIBA, Lydia; DEHANDSCHOEWERCKER, Eline; BUSH, John WM. Violent expiratory events: on coughing and sneezing. *Journal of Fluid Mechanics*, 2014, vol. 745, p. 537-563. <https://doi.org/10.1017/jfm.2014.88>
- [7] BOWSER, A. D. Coronavirus may cause environmental contamination through fecal shedding. *Medscape Medical News*, 2020. Recuperado de : <<https://www.medscape.com/viewarticle/926390>> [Fecha de acceso 20 Mayo 2020].
- [8] CASANOVA, Lisa, et al. Survival of surrogate coronaviruses in water. *Water research*, 2009, vol. 43, no 7, p. 1893-1898. DOI: 10.1016/j.watres.2009.02.002
- [9] CENTRO DE COORDINACIÓN DE ALERTAS Y EMERGENCIAS SANITARIAS, DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN 2020. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Enfermedad por coronavirus, COVID-19. [en línea]. S.l.: [Consulta: 16 junio 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf.
- [10] CHAN, K. H., et al. The effects of temperature and relative humidity on the viability of the SARS coronavirus. *Advances in virology*, 2011, vol. 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/734690>
- [11] CHANG, Le; YAN, Ying; WANG, Lunan. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfusion medicine reviews*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>
- [12] CHEN, Huijun, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 2020, vol. 395, no 10226, p. 809-815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- [13] DASHRAATH, Pradip, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.02>
- [14] DE GROOT, Raoul J., et al. Commentary: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *Journal of virology*, 2013, vol. 87, no 14, p. 7790-7792. DOI: 10.1128/JVI.01244-13
- [15] DIEZ-FUERTES, Francisco, et al. Origen del SARS-Cov-2. 2020. Recuperado de: https://www.conprueba.es/sites/default/files/noticias/2020-04/ORIGEN%20DEL%20SARS-COV-2_3.pdf [Fecha de acceso 8 de Junio 2020]

- [16] DUAN, S. M., et al. Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 2003, vol. 16, no 3, p. 246-255. PMID: 14631830
- [17] FEHR, Anthony R.; PERLMAN, Stanley. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. En *Coronaviruses*. Humana Press, New York, NY, 2015. p. 1-23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- [18] GE, Zi-yu, et al. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 2020, p. 1-8. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2010010>
- [19] GELMAN, Andrew, et al. *Bayesian data analysis*. CRC press, 2013.
- [20] GUAN, Wei-jie, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 2020, vol. 382, no 18, p. 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- [21] GUO, Yan-Rong, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 2020, vol. 7, no 1, p. 1-10. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
- [22] HE, Zhongping, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *International journal of infectious diseases*, 2005, vol. 9, no 6, p. 323-330. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.014>
- [23] HUANG, Chaolin, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 2020, vol. 395, no 10223, p. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [24] JAMESON, J., FAUCI, A., KASPER, D., HAUSER, S., LONGO, D. and LOSCALZO, J. 2018. Harrison: Principios de Medicina Interna. 20. Ciudad de México: McGrawHill.
- [25] JIN, Xi, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 2020, vol. 69, no 6, p. 1002-1009. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
- [26] JOHNS HOPKINS UNIVERSITY 2020. COVID- 19 Case Tracker. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [en línea]. [Consulta: 8 junio 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>. [Fecha de acceso 8 Junio 2020].

- [27] JONES, Rachael M.; BROSSEAU, Lisa M. Aerosol transmission of infectious disease. *Journal of occupational and environmental medicine*, 2015, vol. 57, no 5, p. 501-508. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000448>
- [28] JUN, Ivan Seah Yu, et al. Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.026>
- [29] KAMPF, Günter, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*, 2020, vol. 104, no 3, p. 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- [30] KUTTER, Jasmin S., et al. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Current opinion in virology*, 2018, vol. 28, p. 142-151. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.01.001>
- [31] LAI, Mary YY; CHENG, Peter KC; LIM, Wilina WL. Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, vol. 41, no 7, p. e67-e71. DOI: 10.1086/433186
- [32] LI, Lanjuan, et al. SARS-coronavirus replicates in mononuclear cells of peripheral blood (PBMCs) from SARS patients. *Journal of Clinical Virology*, 2003, vol. 28, no 3, p. 239-244. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(03\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(03)00195-1)
- [33] LI, Wenhui, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003, vol. 426, no 6965, p. 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- [34] LIU, Yuan, et al. Aerodynamic characteristics and RNA concentration of SARS-CoV-2 aerosol in Wuhan hospitals during COVID-19 outbreak. *BioRxiv*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.08.982637>
- [35] LU, Hongzhou; STRATTON, Charles W.; TANG, Yi-Wei. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *Journal of Medical Virology*. 2020, vol. 92, p. 401– 402. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
- [36] PAN, Lei, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American journal of gastroenterology*, 2020, vol. 115. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
- [37] POISSY, J., et al. Kinetics and pattern of viral excretion in biological specimens of two MERS-CoV cases. *Journal of Clinical Virology*, 2014, vol. 61, no 2, p. 275-278. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.07.002>

- [38] ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, et al. Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. OMS, 2014. Recuperado de: <https://www.who.int/csr/bioriskreduction/infection_control/publication/en/>. [Fecha de acceso 15 Mayo 2020].
- [39] OTTER, J. A., et al. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *Journal of Hospital Infection*, 2016, vol. 92, no 3, p. 235-250. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.027>
- [40] QIAO, Jie. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?. *The Lancet*, 2020, vol. 395, no 10226, p. 760-762.
- [41] QU, Guangbo, et al. An imperative need for research on the role of environmental factors in transmission of novel coronavirus (COVID-19). 2020. *Environmental science & technology*, 2020, vol. 54(7), p. 3730–3732. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c01102>
- [42] ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 2020, p. 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- [43] SCHARFMAN, B. E., et al. Visualization of sneeze ejecta: steps of fluid fragmentation leading to respiratory droplets. *Experiments in Fluids*, 2016, vol. 57, no 2, p. 24. <https://doi.org/10.1007/s00348-015-2078-4>
- [44] SCHWARTZ, David A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2020. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- [45] SHEREEN, Muhammad Adnan, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- [46] SHI, Jianzhong, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science*, 2020, vol. 368, no 6494, p. 1016-1020. DOI: 10.1126/science.abb7015
- [47] TURBAN, Jack L.; KEUROGHLIAN, Alex S.; MAYER, Kenneth H. Sexual Health in the SARS-CoV-2 Era. 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-2004>
- [48] VAN DOREMALEN, Neeltje, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, no 16, p. 1564-1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973

- [49] WAN, Yushun, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 2020, vol. 94, no 7. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- [50] WEBER, David J., et al. Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory Syndrome-CoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A (H5N1) and A (H7N9). *American journal of infection control*, 2016, vol. 44, no 5, p. e91-e100. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.11.018>
- [51] WANG, Nianshuang, et al. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell research*, 2013, vol. 23, no 8, p. 986. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.92>
- [52] WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: scientific brief, 27 March 2020. World Health Organization, 2020. Recuperado de: <<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>>. [Fecha de acceso 15 Mayo 2020].
- [53] WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Preparedness, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) for refugees and migrants in non-camp settings: interim guidance, 17 April 2020. World Health Organization, 2020. Recuperado de: <<https://www.who.int/publications-detail/water-sanitation-hygiene-and-waste-management-for-covid-19>>. [Fecha de acceso 20 Mayo 2020].
- [54] WORKMAN, Alan D., et al. Endonasal instrumentation and aerosolization risk in the era of COVID-19: simulation, literature review, and proposed mitigation strategies. En *International forum of allergy & rhinology*. 2020. <https://doi.org/10.1002/alr.22577>
- [55] XU, D., et al. Persistent shedding of viable SARS-CoV in urine and stool of SARS patients during the convalescent phase. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2005, vol. 24, no 3, p. 165-171. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-1299-5>
- [56] XU, Yi, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature medicine*, 2020, vol. 26, no 4, p. 502-505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>