MINISTERIO DE SANIDAD

SECRETARIA DE ESTADO DE SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Transmisión de SARS-CoV-2

Actualización, 7 de mayo 2021

Aportaciones de esta actualización

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias. Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la fuente de infección y los mecanismos de transmisión de SARS-CoV2

En esta actualización se ha modificado el apartado de Fuente de infección: los orígenes del SARS-CoV-2

El informe está en continua revisión y se irá actualizando según se disponga de mayor información

Contenido

1. Fuente de infección: los orígenes del SARS-CoV-2 2

2. Transmisión 7

2.1. Transmisión animal-animal y animal-humano 7

2.2. Mecanismo de transmisión humano-humano 8

2.2.1 Trasmisión por secreciones respiratorias 8

2.2.2 Trasmisión por superficies contaminadas (fómites) 14

2.2.3. Trasmisión vertical 14

2.2.4. Otras posibles vías de transmisión 15

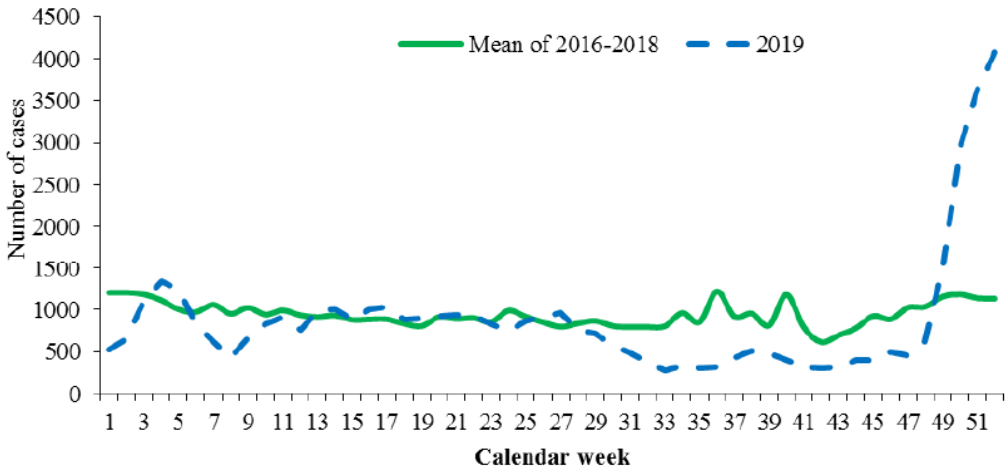
3. Bibliografía 15

1. Fuente de infección: los orígenes del SARS-CoV-2

A principios de 2021, la OMS realizó una segunda misión a China para investigar los orígenes del SARS-CoV-2 (1). La finalidad del estudio era comprender cuando había comenzado a circular en Wuhan y cómo el virus se había transmitido al ser humano. El informe de la Misión se resume en este capítulo.

Para determinar si hubo evidencia de transmisión del SARS-CoV-2 en Wuhan, en la provincia de Hubei o en un territorio más amplio, en el período anterior al brote reconocido en Wuhan en diciembre de 2019, la misión internacional de la OMS recurrió a los sistemas de vigilancia de China. Los registros de los síndromes gripales (ILI por sus siglas en inglés de Influenza-like-illness) mostraban un claro ascenso a partir de la semana 49 (1-7 diciembre) en la ciudad de Wuhan, sin evidencia de aumento anterior a esas fechas (Figura 1). En otras ciudades de la provincia de Hubei y 6 provincias circundantes también se observó un aumento de incidencia en las mismas fechas, pero se atribuyó a la coincidencia con la epidemia anual de gripe.

Figura 1. Número de casos con síndromes gripales en Wuhan en 2019 (línea discontinua) comparado con la media de 2016-2018 (línea continua)

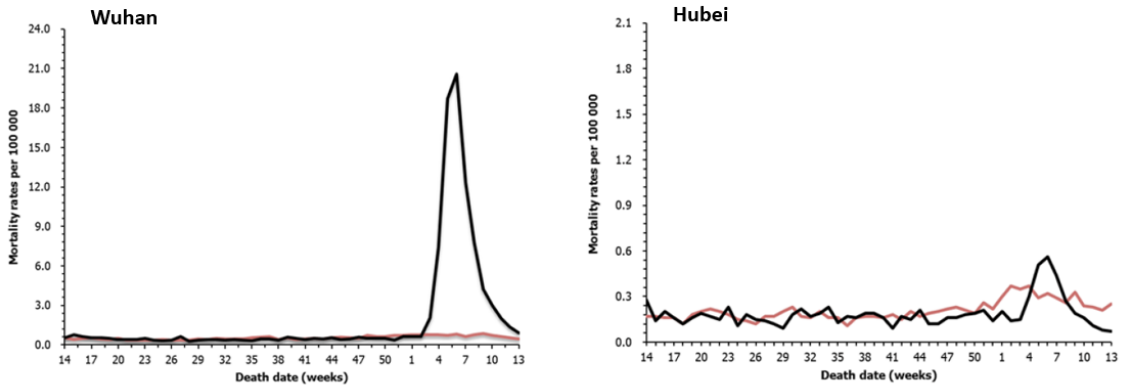


Fuente: OMS (1).

Asimismo, se revisaron todas las causas de muerte y específicamente la muerte por neumonía en China durante el período agosto-diciembre de 2019. Los datos de vigilancia de la mortalidad mostraron pocas fluctuaciones inesperadas en la mortalidad antes de diciembre de 2019. Dado que el periodo de tiempo mediano desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte asociada a COVID-19 es 17 días (12-22 días), el aumento rápido de la mortalidad por todas las causas que se observó en la semana 3 de 2020 en Wuhan y las muertes específicas por neumonía en la semana 3 de 2020 sugieren que la transmisión del virus fue generalizada entre la población de Wuhan en la primera semana (1-7 de enero) de 2020. En la provincia de Hubei, excluyendo a Wuhan, si bien se había observado un aumento similar de las ILI en las semanas previas, el aumento de la tasa de mortalidad 1-2 semanas después fue casi imperceptible (Figura 2). Este hecho apoya la hipótesis

de que la epidemia en Wuhan fue anterior a la propagación en el resto de la provincia de Hubei (2).

Figura 2. Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes en 2019-2020 (línea negra) comparado con la media de 2016-2018 (línea roja) en Wuhan y el resto de la provincia de Hubei.



Fuente: OMS (1)

El papel del mercado de Huanan, en la ciudad de Wuhan, ya sea como la fuente de la inicial transmisión del virus a los seres humanos o como un amplificador de la epidemia temprana, no está claro, ya que varios de los primeros casos no tenían vínculo con el mercado de Huanan o cualquier otro mercado en Wuhan. El análisis de los genomas de muchos de los primeros casos mostró que eran idénticos, lo que sugiere que en el mercado ocurrió un evento de propagación. Sin embargo, el genoma de otros casos tempranos mostró cierta diversidad, lo que sugiere la presencia de fuentes adicionales y circulación inicial del virus no reconocida (1).

La tasa y acumulación de mutaciones también se ha utilizado para estimar el tiempo hasta el ancestro común más reciente (tMRCA, por sus siglas en inglés de time to most recent common ancestor) del nuevo coronavirus. Utilizando diferentes enfoques para este cálculo tan complejo, se ha inferido que el tMRCA se encontraría entre mediados de noviembre y principios de diciembre de 2019 (3–15).

Aunque el virus se identificó por primera vez como la causa de un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan en diciembre de 2019, hasta la fecha no se sabe de dónde se originaron los primeros casos. Algunos estudios sugieren que pudieron haber ocurrido antes de diciembre de 2019 y/o en otro lugar. En Italia, el primer caso conocido de COVID-19 se informó en la ciudad de Codogno en la región de Lombardía el 21 de febrero de 2020, pero hay estudios que demuestran la presencia del virus en aguas residuales, dos meses antes (16). En España y Brasil se han realizado observaciones similares, en aguas residuales (17,18) y en Francia mediante estudios de seroprevalencia (19), indicando una circulación del virus alrededor de 2 meses antes de la primera detección en humanos.

Para investigar el origen de la transmisión del SARS-CoV-2 al ser humano, el grupo de investigadores de la OMS consideraron cuatro hipótesis: la transmisión zoonótica directa y la introducción a través de un hospedador intermedio, como más probables, y la introducción mediante la cadena alimentaria (cadena de frío) y a través de un incidente de laboratorio como posibles, pero poco o muy poco probables.

a) Transmisión zoonótica directa:

Se cree que el SARS-CoV-2 tuvo un origen zoonótico (20). El análisis del genoma sugiere que los murciélagos pueden ser la fuente del SARS-CoV-2. La secuencia del genoma completo del nuevo virus tiene una similitud del 96,2% con RaTG13 (21), del 93,3% con RmYN02 (22) y del 92,6% con RshSTT200 y RshSTT182 (23), todos ellos encontrados en murciélagos. También se han encontrado coronavirus relacionados con SARS-CoV-2 en pangolines malayos (*Manis javanica*) y chinos (*M. pentadactyla)*, con una similitud genómica del 90,1% (24). El SARS-CoV-2 tiene una inserción única de cuatro aminoácidos entre los dominios S1 y S2 de la proteína de la espícula (S), que crea un sitio de unión para la enzima furina, el cual aumenta la eficiencia de la infección viral de las células (13). Aunque el SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con RaTG13, solo uno de los aminoácidos críticos es idéntico entre los 2 virus. Sin embargo, todos los aminoácidos críticos son idénticos entre el SARS-CoV-2 y el pangolin-CoV-GDC (24–26). Esto sugiere que el SARS-CoV-2 pudo haberse originado de la recombinación de un virus similar a pangolin-CoV con uno similar a RaTG13 (25,26) o bien que los sitios funcionales idénticos en SARS-CoV-2 y pangolin-CoV-GDC sean el resultado de una evolución convergente coincidente (24,27).

En el inicio de la alerta en China a finales de 2019, se informó que muchos de los primeros casos tenían un vínculo con el mercado de Huanan en la ciudad de Wuhan, un lugar donde se vendían animales y productos de origen animal. Según los registros de ventas, a finales de diciembre de 2019, había en el mercado 10 puestos que vendían animales vivos (en ese momento sólo cocodrilos), animales muertos o sus productos: serpientes, especies de aves (pollos, patos, gansos, faisanes y palomas), ciervos Sika, tejones, conejos, ratas bambú, puercoespines, erizos, salamandras, salamandras gigantes, cocodrilos y gatos siameses. No se encontraron en ese momento en el mercado ni murciélagos ni pangolines. Las autoridades del mercado confirmaron que todos los animales vivos y congelados vendidos en el mercado de Huanan provenían de granjas que tenían licencia legal para la reproducción y cuarentena, y que no se encontró comercio ilegal de animales salvajes. La misión internacional de la OMS recolectó 457 muestras de animales del mercado, ratas y gatos callejeros de los alrededores y también muestras de animales de otros mercados de la ciudad, resultando todas negativas mediante PCR. Del mismo modo se realizó una encuesta de seroprevalencia amplia en todo el país (5638 sueros de 222 granjas en 2019 y 6070 sueros de 240 granjas en 2020) que no encontró presencia de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 en los principales animales de consumo (porcinos, bovinos, ovinos, pollos). Tampoco se encontró ARN de SARS-CoV-2 entre las 12.092 muestras de tejidos animales recolectados entre 2018 y 2019 en todo el país, ni en 26.807 muestras similares recolectadas en 2019-2020. Del mismo modo, las muestras de más de 1000 murciélagos de la provincia de Hubei resultaron todas negativas para el SARS-CoV-2 (1).

Si bien el origen zoonótico no ha podido ser demostrado es considerado por la OMS posible y probable (1).

b) Introducción a través de un anfitrión intermedio.

Esta hipótesis apoya que SARS-CoV-2 se transmitiría de un reservorio animal a un anfitrión intermedio animal desde el que se transmitiría al ser humano. El paso a través de un anfitrión intermedio podría ser a su vez a través de diferentes adaptaciones a otros anfitriones animales intermedios o directamente al ser humano (Figura 3).

A favor de esta hipótesis se encuentra que la distancia evolutiva entre los virus de murciélago y el SARS-CoV-2 es de varias décadas, por lo que se sugiere que debe existir un eslabón perdido (ya sea un virus progenitor faltante o la evolución de un virus progenitor en un anfitrión intermedio). Al mismo tiempo, el hallazgo de virus muy similares en pangolines, sugiere la transmisión desde especies de murciélagos al menos una vez, pero nuevamente con una distancia genética considerable. Ambos hospedadores (murciélagos y pangolines) entran en contacto con los seres humanos con poca frecuencia, lo que también sugiere el paso por otros anfitriones intermedios como ocurre en otros virus emergentes (Henipavirus, virus de la influenza, SARS-CoV y MERS-CoV). La infección por SARS-CoV-2 y la propagación entre especies (incluida la transmisión a los seres humanos) se ha documentado en un número creciente de especies animales, en particular mustélidos y félidos. El SARS-CoV-2 se adapta relativamente rápido a animales susceptibles. Estos animales susceptibles incluyen algunos que se crían en densidades suficientes para permitir la posibilidad de una circulación enzoótica (por ejemplo, las granjas de visones). En estas condiciones, las conexiones entre las granjas (por ejemplo, a través de la mano de obra y el suministro de alimentos), podría favorecer la transmisión y la diseminación al ser humano, como se ha observado en otros brotes zoonóticos.

En contra de esta hipótesis estaría el hecho de que si bien SARS-CoV-2 se ha encontrado en numerosos animales, en su mayoría la infección ha sido transmitida a estos desde los seres humanos y no a la inversa. Por otro lado, el análisis epidemiológico y la secuenciación genética de virus a lo largo de 2020, no apunta hacia la introducción repetida en humanos de cepas de SARS-CoV-2 de posibles orígenes animales. En China, no se ha encontrado evidencia de infección por SARS-CoV-2 en una amplia gama de animales domésticos y salvajes hasta la fecha.

Si bien el origen a través de un anfitrión intermedio no ha podido ser demostrado es considerado por la OMS como probable o muy probable (1)

c) Introducción a través de cadena alimentaria (cadena de frío).

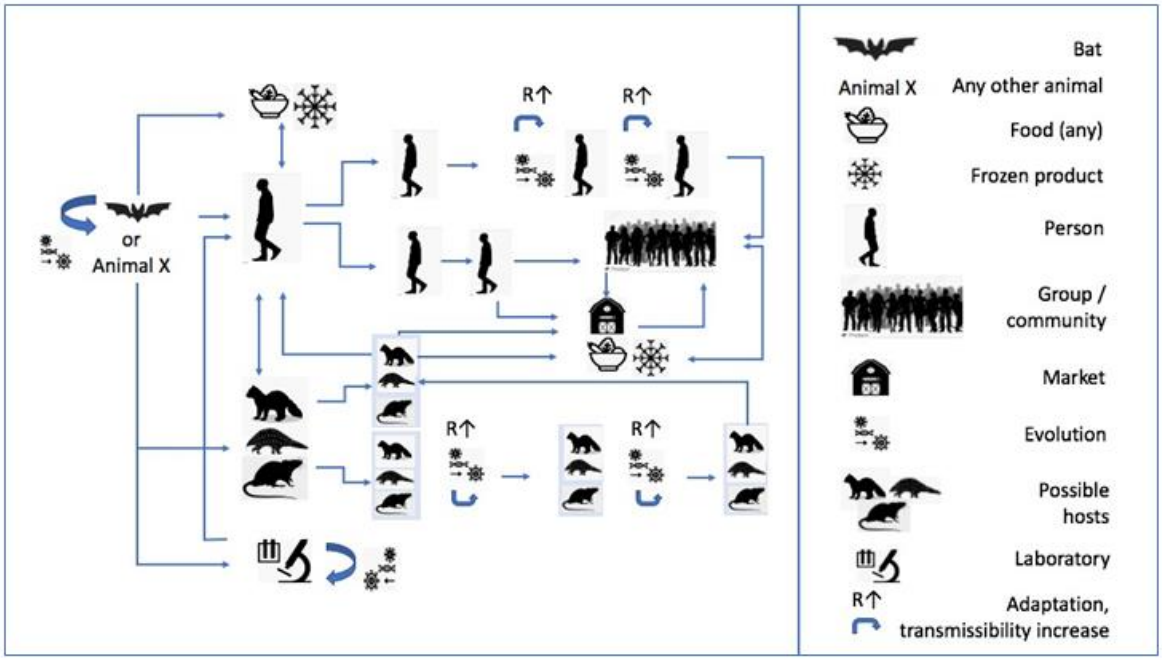
La transmisión de la cadena alimentaria puede reflejar una transmisión zoonótica directa o amplificada a través de un anfitrión intermedio. En este caso, los productos de la cadena de frío actuarían como vehículo de transmisión entre humanos (Figura 3). La Misión de investigación de la OMS contempló esta posibilidad tras la constatación de la viabilidad de SARS-CoV-2 a bajas temperaturas (28), junto con la detección en los últimos meses de 2020 del virus en productos congelados y sus embalajes, procedentes de países con altos niveles de transmisión comunitaria (29–31). Esta hipótesis implicaría un origen previo en un lugar diferente al mercado de Huanan.

En el mercado de Huanan, en 2019, había 390 de 678 vendedores de alimentos congelados de distinta procedencia. De septiembre a diciembre de 2019, no se identificaron cambios

sustanciales en el tipo o cantidad de importación y venta de productos congelados en el mercado. Además de China, había en total 20 países y regiones de origen de los productos y 29 tipos de productos. En la ciudad de Wuhan en el mismo periodo, se comercializaban 440 tipos de productos congelados importados de 37 países o regiones de origen de las importaciones. También se recopiló información sobre las granjas de animales silvestres que abastecían a los 10 vendedores de estos productos en el mercado. Se analizaron 1055 muestras de productos congelados importados almacenadas correspondientes al periodo de estudio, resultando todas negativas. No se analizó ninguna muestra de producto congelado de China.

Según el informe de la OMS esta vía es posible aunque poco probable (1).

Figura 3. Esquema general de posibles rutas de emergencia del SARS-CoV-2 propuesto por la misión investigadora de la OMS en China.



Los iconos deben interpretarse de manera genérica y no se indica la ubicación ni el momento. Los animales representados reflejan especies animales que se han estudiado en relación con una posible infección, pero que también pueden ser reemplazadas por otras especies. Las flechas indican direcciones de posible transmisión. Los símbolos que indican "evolución" relejarían la posibilidad de mutación, recombinación o selección de variantes que confieran mayor capacidad para infectar otras especies o transmitirse entre humanos.

Fuente: OMS (1)

d) Introducción a través de un accidente de laboratorio.

Según esta hipótesis, el SARS-CoV-2 se introduciría a través de un incidente de laboratorio, es decir, una infección accidental de un trabajador o un escape de material infectivo al medio ambiente (Figura 3). La hipótesis de la liberación deliberada tras la fabricación con técnicas de bioingeniería está descartada tras el análisis del genoma del SARS-CoV-2 (32).

Aunque son raros, los accidentes de laboratorio ocurren y muchos laboratorios de todo el mundo están trabajando con coronavirus de murciélagos. Cuando se trabaja con cultivos de virus, inoculaciones de animales o muestras clínicas, los seres humanos pueden llegar a infectarse en laboratorios con malas condiciones de bioseguridad, por una mala práctica de seguridad o por negligencia. El Instituto de virología de Wuhan trabajaba en la secuenciación de la cepa CoV RaTG13 conocida más cercana (96,2%) al SARS-CoV-2. Este Instituto se mudó el 2 de diciembre de 2019 a una nueva ubicación cerca del mercado de Huanan. Tales movimientos pueden ser perjudiciales para las operaciones de cualquier laboratorio. Sin embargo, los tres laboratorios que trabajaban con diagnósticos de CoV y /o aislamiento de CoV tenían instalaciones de alto nivel de bioseguridad (BSL3 o 4) que estaban bien administradas, con un programa de vigilancia de la salud del personal. Durante las semanas/meses anteriores a diciembre de 2019 no hubo casos de enfermedad respiratoria entre los trabajadores, que además resultaron negativos en un cribado serológico específico del SARS-CoV-2. El laboratorio de Wuhan no declaró ningún accidente en la mudanza del 2 de diciembre.También informaron que no hubo actividades de almacenamiento ni de laboratorio de CoV u otros virus de murciélago antes del brote.

Por lo anteriormente expuesto, el origen del SARS-CoV-2 en un incidente de laboratorio, es considerado por la misión de la OMS como extremadamente improbable (1).

2. Transmisión

2.1. Transmisión animal-animal y animal-humano

La infección de animales por el SARS-CoV-2 tiene implicaciones para la salud humana y animal, el bienestar animal, la conservación de la fauna silvestre y la investigación biomédica. Sin embargo, no todas las especies parecen ser susceptibles al SARS-CoV-2.

Respecto a la afectación de animales de compañía inicialmente se detectó ARN viral en dos perros en Hong-Kong y en un gato en Bélgica, con síntomas respiratorios y digestivos, que vivía con una persona enferma de COVID-19, lo que hizo sospechar de una posible transmisión humano-animal (33). Se ha observado en estudios experimentales la infección en gatos y hurones, con replicación activa del virus en vías respiratorias. En perros también se produce la infección, pero de una forma más leve. En cerdos, gallinas y patos no observa replicación activa del virus tras la inoculación experimental (34,35). En la ciudad de Wuhan se analizó una muestra de 102 gatos obtenida después del inicio del brote, y 14% tenían anticuerpos frente a SARS-CoV-2. Los gatos que habían estado en contacto con personas enfermas de COVID-19 tenían títulos más altos que los gatos callejeros (36). Tras estos estudios, se concluye que es posible la transmisión humano-gato, y también existe la posibilidad de transmisión gato-gato y entre hurones. También se ha detectado enfermedad en tigres y leones de zoológicos y en hamsters (37).

Hasta ahora, se han notificado brotes en granjas de visones en Canadá, Dinamarca, Francia, Grecia, Lituania, Países Bajos, Polonia, España, Suecia y Estados Unidos. Los animales sufren síntomas de enfermedad respiratoria y aumento de la mortalidad, pero no todas las granjas se ven igualmente afectadas y la circulación del virus puede pasar desapercibida (38,39). Los estudios de secuenciación han demostrado que el SARS-CoV-2 puede evolucionar durante la circulación en granjas de visones, con una selección de variantes con mutaciones en el dominio de

unión al receptor ACE2 de la proteína de la espícula (40,41). Los gobiernos de Dinamarca y los Países Bajos tomaron medidas drásticas ordenando el sacrificio de todos los visones para reducir la posibilidad de circulación de una variante del virus más transmisible en la población humana (42).

En España se han detectado tanto infecciones en animales de compañía, granjas de visones y animales de zoológicos (43).

En resumen, los hurones, los felinos (gatos, tigres y leones), los visones y los hamsters son susceptibles a la infección y pueden desarrollar la enfermedad y también los perros en mucha menor medida. En este momento hay muy pocos casos descritos de posible transmisión desde los animales a los humanos por lo que no parece que la enfermedad en animales tenga una gran contribución en la pandemia, cuyo motor es claramente la transmisión humano-humano. Sin embargo, el contacto del virus con otras especies animales puede introducir nuevas variantes en los humanos que resulten en modificaciones de transmisibilidad o virulencia y en una disminución de la eficacia del tratamiento y de la vacuna (43).

2.2. Mecanismo de transmisión humano-humano

Con la evidencia científica acumulada, se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados las secreciones respiratorias del enfermo con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible. La transmisión vertical a través de la placenta también es posible, aunque poco frecuente. Otras vías de transmisión son muy improbables. Cada una de estas vías de transmisión se desarrolla a continuación.

2.2.1 Trasmisión por secreciones respiratorias

La evidencia actual y las publicaciones más recientes, en las que participan epidemiólogos e ingenieros expertos en aerosoles, indican que el paradigma clásico para los profesionales de la Salud Pública y el control de las enfermedades transmisibles, que clasifica las emisiones respiratorias en gotas (≥5 micras) y aerosoles (<5 micras), ha de ser revisado. Todas las personas, al hablar y respirar emiten aerosoles a partir de sus vías respiratorias de diferentes tamaños que oscilan desde nanómetros hasta cientos de micrómetros (44). Según los tamaños de estos aerosoles, el comportamiento aerodinámico es diferente. Se considera que tan sólo las secreciones superiores a 100 micras tienen comportamiento “balístico” descendiendo al suelo en pocos segundos por efecto de la gravedad y pueden recorrer una distancia máxima de dos metros del emisor. Estas emisiones podrían alcanzar a una persona susceptible que estuviera cerca impactando en algún lugar (ojos, boca, nariz) desde el cual podría causar la infección. Cualquier otra emisión respiratoria menor de 100 micras se considera un aerosol, puesto que queda suspendido en el aire por un tiempo (segundos hasta horas) en el que puede ser inhalado a una distancia superior a dos metros del emisor o incluso en ausencia de un emisor, si aún persisten suspendidas en el aire. En función de su tamaño, los aerosoles desde 15 micras hasta 100 micras alcanzan las vías respiratorias superiores, los aerosoles desde 5 micras hasta 15 micras pueden

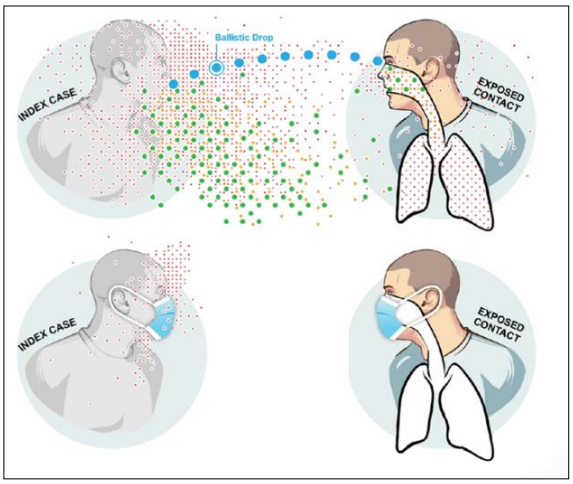
alcanzar la tráquea y bronquios principales y los aerosoles menores o iguales a 5 micras tienen capacidad para llegar hasta los alveolos (Figura 4) (45–47).

Los aerosoles que se producen al respirar o hablar son en más de un 80-90% de tamaño muy pequeño (<2,5 micras), procedentes de los pulmones y como promedio se generan unos 500 por litro de aire espirado. Al toser se producen 3.000 partículas y al estornudar 40.000, mayoritariamente de pequeño tamaño (1-10 micras), procedentes de las vías respiratorias superiores (45,47).

De acuerdo con los criterios establecidos por Jones y Brosseau (48), las condiciones para demostrar la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles serían las siguientes:

1. Que los aerosoles generados contengan microorganismos viables;
2. Que los microorganismos contenidos en los aerosoles estén en cantidad suficiente y demuestren su capacidad de generar infección;
3. Que los tejidos diana a estos microorganismos sean accesibles

Figura 4. Emisión de secreciones respiratorias de diferentes tamaños por parte del caso índice (emisor) a un contacto expuesto (receptor) a una distancia inferior a dos metros, con y sin mascarilla.



Puntos azules: gotas balísticas (≥ 100 µm); puntos verdes: aerosoles grandes (>15 µm hasta 100 µm); puntos naranjas: aerosoles intermedios (>5 µm hasta 15 µm); puntos rojos: aerosoles de pequeño tamaño (≤5 µm)

Fuente: Milton (45)

La primera condición de Jones y Broseau, que los aerosoles contengan virus viables, ha sido ya constatada en varios estudios. En un primer momento se demostró, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas (IC 95% 0,64-2,64) (49). Más recientemente se ha demostrado la viabilidad del

virus en el aire, en condiciones experimentales, durante al menos 16 horas, en las que además se mantiene con la misma carga viral (50).

En condiciones "reales", también se pudo detectar el genoma de SARS-CoV-2 en muestras de aire tomadas en dos hospitales de Wuhan, en concentraciones muy bajas (hasta 42 copias de ARN/m^3), si bien la mayoría de las muestras que se analizaron fueron negativas y no se pudo demostrar la viabilidad de los virus analizados (51). En otro hospital en Nebraska se analizaron las muestras de aire y superficies en 13 habitaciones de enfermos de COVID-19, ingresados en aislamiento con presión negativa. Durante la toma de muestras no se registró ninguna situación en la que los pacientes tosieran. En las superficies cercanas al paciente se detectaron mayores cantidades de ARN viral, pero también se detectó en muestras tomadas a más de dos metros, atribuyendo esta contaminación de las superficies al depósito de los aerosoles siguiendo las corrientes de aire de la habitación. En todos los casos la cantidad detectada de ARN fue pequeña y el virus no se logró cultivar. Sin embargo, en un caso se detectó cierto efecto citopático que mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica se observó que los virus del cultivo parecían intactos y viables a los tres días. Este estudio concluye que si bien la viabilidad del virus en las superficies y el aire parece constatada, la cantidad detectada es muy pequeña, por lo que se desconoce si pudiera ser infectiva (52).

Existe una dificultad metodológica para captar virus del aire sin dañarlos, lo que puede explicar tanto las bajas concentraciones observadas en los muestreos como la imposibilidad de crecimiento en cultivos. En un estudio reciente utilizando un nuevo método con mantenimiento de la humedad, se logró detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire a distancias entre 2 y 4,8 metros de dos personas con COVID-19, en concentraciones estimadas entre 6 y 74 unidades de virus viable por cada litro (6.000 y 74.000 copias/m^3). En ninguno de estos casos se realizaron maniobras sobre la vía aérea generadoras de aerosoles, y la cantidad de virus detectada es claramente superior a la observada en estudios previos, lo que aumenta el riesgo teórico de su capacidad infectiva en condiciones reales sin protección (53).

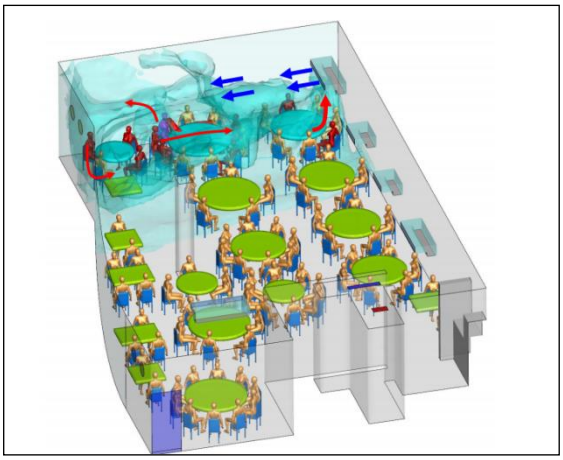
La segunda condición para determinar si SARS-CoV-2 puede transmitirse por aerosoles, requiere la demostración de la capacidad infectiva de esta vía. Puesto que la infección puede transmitirse por otros mecanismos, sólo se puede demostrar esta capacidad si los demás modos de transmisión están controlados. En condiciones experimentales se han realizado varias investigaciones importantes con hurones y hámsteres. En un experimento con hurones se comparó la magnitud de la transmisión desde animales infectados a otros en la misma jaula o en jaulas separadas. Si bien se demostró la infección en algunos animales de la jaula separada, esta fue menos frecuente, en ningún animal se detectaron signos de infección y en pocos se pudo detectar ARN viral con una carga baja menor y en menos localizaciones que los infectados por contacto directo (54).

En otro estudio con hurones se registró contagio tanto por contacto directo como indirecto por aire y se detectó el mismo nivel de replicación viral en todos los animales infectados, sin diferencias entre una vía u otra de contagio. En ambos grupos la respuesta inmunitaria fue similar (55). En otro experimento similar con hámsteres se observó un porcentaje elevado de infección

en jaulas contiguas en las que se generó una corriente de aire desde la jaula con animales infectados hasta la de animales expuestos (10 de 15 animales, 66,7%). Esta transmisión se redujo en un 50% (se infectaron 2 de 12 animales) poniendo un material igual al de las mascarillas quirúrgicas en la jaula del caso índice y en un 33,4% (se infectaron 4 de 12 animales) cuando la mascarilla se puso en el lado de los hámsteres expuestos. Los que se infectaron a pesar de la mascarilla, tuvieron una clínica más leve, con pocas lesiones tisulares, menor carga viral (aunque sin diferencias significativas) así como ausencia de respuesta inmune detectable al 7º día (56).

La demostración de la participación de los aerosoles inhalados a distancias mayores de 2 metros, en situaciones reales de transmisión interhumana es más complicada, debido a que a menudo no se puede descartar el contacto directo y en la mayoría de los brotes estudiados se ha constatado que hubo contacto cercano sin medidas de protección. Del mismo modo, la dificultad en la demostración de las vías de transmisión en casos reales existe también para la vía de contacto y de gotas respiratorias, no habiendo para estas más evidencias de las que hay para la vía de aerosoles. No obstante, se han descrito una serie de brotes en los que el contacto indirecto por vía inhalatoria parece el modo más plausible de contagio. Así, por ejemplo, en un restaurante de Guangzhou, China, se estudió un brote entre los comensales de diferentes familias que participaron en una cena en el mes de enero de 2020. El caso índice estaba asintomático, por lo que se deduce que las emisiones respiratorias que producía eran mayoritariamente de muy pequeño tamaño. Se pudo constatar con los vídeos de seguridad del restaurante que no hubo contacto físico entre los asistentes de las otras mesas y que el aire acondicionado junto con la presencia de los comensales y el calor de los platos, entre otros factores, generaron una corriente entre las mesas donde se produjeron los casos secundarios (Figura 5) (57,58).

Figura 5. Brote en el restaurante de Guangzhou. Simulación de la dispersión de los aerosoles desde al caso índice (color magenta) siguiendo la corriente generada por aire acondicionado hasta los extractores del baño. Los casos que resultaron secundariamente infectados se representan en color rojo y el resto de comensales en color dorado.



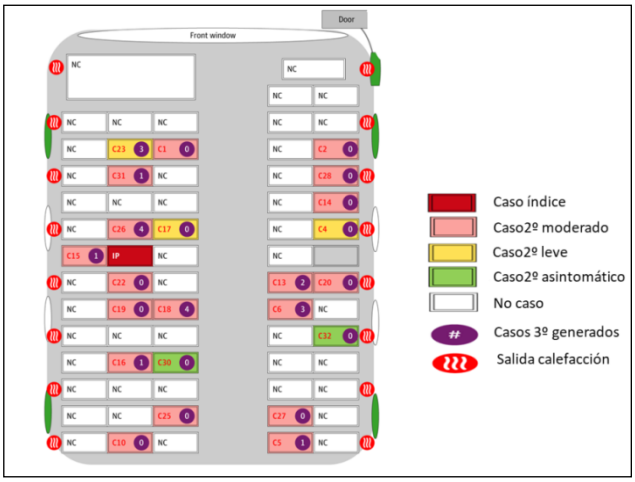
Fuente: original de Li et al (57)

Otro ejemplo es el brote del ensayo del coro del valle de Skagit, en una estancia cerrada durante 2, 5 horas en el mes de marzo, con una tasa de ataque entre 53% (32 casos confirmados) y 87%

(54 confirmados + probables) entre 60 participantes. En este ensayo se habían tomado medidas específicas de distanciamiento (0,75 metros entre ellos y 1,50 entre filas) y todos estaban asintomáticos, aunque no llevaban mascarillas. Hubo tres personas que desarrollaron síntomas en pocos días que se supone que podían ser los casos índices en periodo presintomático. Este evento de superdiseminación puede ser explicado por la gran cantidad de aerosoles que se generan durante el canto (59), y la capacidad de los mismos para generar infección a una distancia mayor de 2 metros (60).

En varios brotes ocurridos en transportes públicos, en los que las personas viajaron sin mascarilla y casi no se movieron de los asientos o sus camarotes, también parece clara la contribución de la transmisión por aerosoles a distancias mayores de 2 metros, si bien no se pudieron descartar otras vías de transmisión (61,62). En Zheijiang, se investigó en profundidad un brote ocurrido en enero de 2020, antes del uso generalizado de mascarillas, entre los 293 participantes a un evento religioso, en el que 126 personas se desplazaron en dos autobuses similares, durante 100 minutos, con las ventanas cerradas y un sistema de calefacción en modo de recirculación del aire. Sólo se infectaron las personas que viajaron en el mismo autobús que el caso índice que en ese momento estaba asintomático (28 de 68, 35,3%) y no hubo ningún caso entre los viajeros del otro autobús ni el resto de los asistentes, pese a que el evento duró 180 minutos (150 minutos la misa y 30 minutos una comida). El riesgo de contagio en las personas que viajaron en el mismo autobús del caso índice fue 11,4 veces mayor (IC95% 5,1-25,4) que en el resto de asistentes. Dentro del autobús, el riesgo fue similar para los que se sentaron próximos al caso índice que para los que se sentaron más lejos, sugiriendo transmisión por aerosoles debida a la re-circulación del aire por todo el espacio cerrado (Figura 6)(63) .

Figura 6. Transmisión por aerosoles en el autobús de Zhejiang.



Fuente: modificada a partir del original de Shen (63).

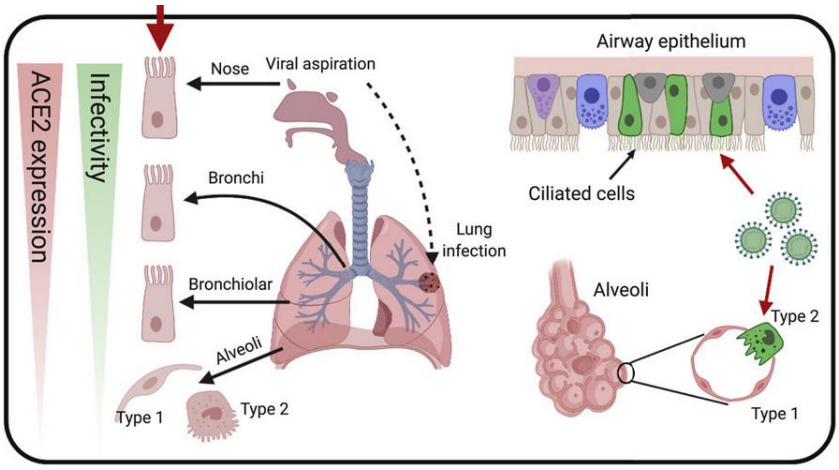
Por último, la tercera premisa para la demostración de que la infección por SARS-CoV-2 mediante aerosoles inhalados es que los tejidos diana estén accesibles, es decir en la vía respiratoria. Ya es bien conocido el hecho de que el virus se une a los receptores ACE2 para entrar en las células humanas para lo cual también requiere a la enzima TMPRSS. Si bien se ha demostrado la

presencia de receptores ACE 2 y TMPRSS en todo al tracto respiratorio (64–66), la expresión de los mismos no es homogénea. De este modo, se conoce que la mayor concentración de receptores y TMPRSS se encuentran en las células ciliadas de la mucosa nasal, y es un 80% menor en tráquea, bronquios y el tejido pulmonar. El gradiente de expresión de receptores se ha correlacionado de forma directa con la capacidad de SARS-CoV-2 de infectar las células a lo largo del tracto respiratorio (Figura 7) (64,67,68).

A la vista de las evidencias encontradas hasta la fecha, se pueden establecer que:

- Los aerosoles generados contienen virus viables.
- Los virus contenidos en los aerosoles tienen capacidad de generar infección sobre todo en determinadas circunstancias: en proximidad al caso índice durante tiempo prolongado y en espacios cerrados y mal ventilados. En estas condiciones pueden coexistir varios mecanismos de transmisión.
- Los tejidos diana son accesibles, para aerosoles de cualquier tamaño con puertas de entrada en cualquier lugar del tracto respiratorio

Figura 7. Gradiente de distribución en la expresión de los receptores ACE 2 en el tracto respiratorio y su correlación posible con la infectividad de SARS-CoV-2, mediante partículas inhaladas o aspiradas.



Fuente: Hou (67)

Por todo lo anterior se concluye que en el estado actual del conocimiento científico existen evidencias científicas consistentes que permiten afirmar que la transmisión del virus SARS-CoV-2 por aerosoles debe considerarse una vía de transmisión. Estos aerosoles podrían tanto impactar y depositarse en las conjuntivas y la mucosa del tracto respiratorio superior, como ser inhalados llegando a cualquier tramo del tracto respiratorio. El riesgo de esta transmisión aumenta en la distancia corta, en entornos cerrados y concurridos, especialmente mal ventilados, y si se realizan actividades que aumenten la generación de aerosoles como hacer ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar.

2.2.2 Trasmisión por superficies contaminadas (fómites)

En estudios experimentales con altos inóculos (10^4-10^7 copias de RNA viral) de SARS-CoV-2 (mucho mayores de lo que contiene una gota de secreción respiratoria tras la tos o el estornudo), se pudo identificar virus viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico a las 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente a 21-23 ºC y con 40% de humedad relativa (66). En otro experimento similar, a 22 ºC y 60% de humedad, se dejó de detectar el virus tras 3 horas sobre superficie de papel (de imprimir o pañuelo de papel), tras 1 a 2 días sobre madera, ropa o vidrio y más de 4 días sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas (69).

En un estudio experimental se simularon las condiciones naturales en las que el virus se podría encontrar en las superficies inanimadas cerca de un enfermo. Concretamente se simularon las concentraciones proteicas que normalmente se encuentran en las secreciones respiratorias de las vías altas y se inocularon cantidades similares de virus a las que se encuentran en dichas secreciones. Se midió la permanencia del virus, su viabilidad y su carga viral en tres materiales diferentes: vidrio, plástico poli estireno y aluminio. Se observó una gran estabilidad del virus en las tres superficies, mayor en el plástico y con la cantidad de proteína similar a la encontrada en las vías respiratorias, pudiéndose cultivar en células Vero 96 horas después de haber sido inoculado. En el experimento no se tuvo en cuenta otros componentes presentes en las secreciones respiratorias que podrían influir en la menor viabilidad del virus como las enzimas y la mucina (70).

En condiciones reales, en entornos donde hay enfermos de COVID-19, el virus SARS-CoV-2 se ha encontrado de forma repetida en las superficies inanimadas en la cercanía de los enfermos (cama, baños, pomos…), tanto en entornos hospitalarios como en los domicilios de los pacientes (52,71–73), aunque no se ha logrado cultivar (52). Tras los procesos habituales de desinfección, el material genético del virus se detecta en pocas ocasiones, incluso de las Unidades de Cuidados Intensivos y en las pocas ocasiones en las que se ha detectado no se ha logrado cultivar, lo que en principio apunta a una ausencia de viabilidad (72,74,75). Estas observaciones parecen indicar que en condiciones reales, con los métodos de limpieza y desinfección recomendados, la transmisión mediante fómites sería muy poco frecuente (76).

Las personas que entran en contacto con superficies potencialmente contaminadas también entran en contacto con personas enfermas en un contexto de alta transmisión comunitaria, lo que dificulta la demostración de la trasmisión exclusiva mediante este mecanismo (77).

2.2.3. Trasmisión vertical

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se considera que se produce por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento (78). Se ha observado en 15 casos en los que el recién nacido presentaba síntomas de COVID-19 con detección de ARN de SARS-CoV-2, una expresión importante de las proteínas S y N del virus en la placenta, así como en las células fetales mononucleares, lo que demuestra la transmisión vertical del virus (79). Otros autores han observado en la placenta la expresión, aunque en cantidades mínimas, de los receptores ACE2, así como la enzima TMPRSS, necesarios para la entrada y replicación del virus (80). El hallazgo contrasta con otras infecciones con transmisión vertical muy importante como el Zika o el citomegalovirus cuyos receptores se expresan de forma intensa en la placenta. Estas

observaciones junto a las epidemiológicas sugieren que si bien la vía de transmisión vertical es posible, la transmisión se produciría fundamentalmente tras el nacimiento por el contacto del bebé con las secreciones respiratorias de la madre (81). Respecto a la transmisión a través de la leche materna, sólo se ha podido detectar RNA en la leche, no virus viables y en los casos detectados no se ha podido descartar la transmisión por contacto (82).

2.2.4. Otras posibles vías de transmisión

Aunque a menudo se ha detectado el genoma y algunas veces el virus infectivo en heces y orina de personas enfermas, la trasmisión a través de las heces y orina es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha (77,83–85). Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes, no son demasiado frecuentes en los casos de COVID-19 (86), lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia. SARS-CoV-2 se ha buscado en semen sin que, en general, se haya encontrado aunque en un número pequeño de pacientes se logró detectar en la fase aguda de la enfermedad y los primeros días de convalecencia (87–89). Este hallazgo no significa que la infección se pueda transmitir vía sexual, ya que no se ha demostrado la viabilidad del virus en semen ni hay ningún caso en el que se hayan descartado otras posibilidades de transmisión. Se considera que el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través de la sangre o hemoderivados es muy bajo. Por un parte, la carga viral de las personas con viremia es muy baja, y por otro, hasta el momento no se ha documentado ningún caso (77).

3. Bibliografía

1. Joint WHO-China. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part [Internet]. 2021 feb [citado 4 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part

2. Bai J, Shi F, Cao J, Wen H, Wang F, Mubarik S, et al. The epidemiological characteristics of deaths with COVID-19 in the early stage of epidemic in Wuhan, China. Glob Health Res Policy [Internet]. diciembre de 2020 [citado 6 de mayo de 2021];5(1):1-10. Disponible en: https://ghrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41256-020-00183-y

3. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. Infect Genet Evol [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 6 de mayo de 2021];83:104351. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820301829

4. Phylodynamic analysis of SARS-CoV-2 | Update 2020-03-06 - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology [Internet]. Virological. 2020 [citado 6 de mayo de 2021]. Disponible en: https://virological.org/t/phylodynamic-analysis-of-sars-cov-2-update-2020-03-06/420

5. IMperial College of London. Report 5: Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible en: https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-02-15-COVID19-Report-5.pdf

6. Bai Y, Jiang D, Lon JR, Chen X, Hu M, Lin S, et al. Comprehensive evolution and molecular characteristics of a large number of. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. noviembre de 2020;100:164-73.

7. Chaw S-M, Tai J-H, Chen S-L, Hsieh C-H, Chang S-Y, Yeh S-H, et al. The origin and underlying driving forces of the SARS-CoV-2 outbreak. J Biomed Sci. 7 de junio de 2020;27(1):73.

8. Duchene S, Featherstone L, Haritopoulou-Sinanidou M, Rambaut A, Lemey P, Baele G. Temporal signal and the phylodynamic threshold of SARS-CoV-2. Virus Evol. julio de 2020;6(2):veaa061.

9. Gianotti R, Barberis M, Fellegara G, Galván-Casas C, Gianotti E. COVID-19-related dermatosis in November 2019: could this case be Italy's patient zero? Br J Dermatol. mayo de 2021;184(5):970-1.

10. Gómez-Carballa A, Bello X, Pardo-Seco J, Martinón-Torres F, Salas A. Mapping genome variation of SARS-CoV-2 worldwide highlights the impact of COVID-19 super-spreaders. Genome Res. octubre de 2020;30(10):1434-48.

11. Lai A, Bergna A, Acciarri C, Galli M, Zehender G. Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-CoV-2. J Med Virol. junio de 2020;92(6):675-9.

12. Li X, Song Y, Wong G, Cui J. Bat origin of a new human coronavirus: there and back again. Sci China Life Sci. marzo de 2020;63(3):461-2.

13. Li X, Giorgi EE, Marichannegowda MH, Foley B, Xiao C, Kong X-P, et al. Emergence of SARS-CoV-2 through recombination and strong purifying selection. Sci Adv. julio de 2020;6(27).

14. Nie Q, Li X, Chen W, Liu D, Chen Y, Li H, et al. Phylogenetic and phylodynamic analyses of SARS-CoV-2. Virus Res. 2 de octubre de 2020;287:198098.

15. Lu J, du Plessis L, Liu Z, Hill V, Kang M, Lin H, et al. Genomic Epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Province, China. Cell. 28 de mayo de 2020;181(5):997-1003.e9.

16. La Rosa G, Mancini P, Bonanno Ferraro G, Veneri C, Iaconelli M, Bonadonna L, et al. SARS-CoV-2 has been circulating in northern Italy since December 2019: Evidence from environmental monitoring. The Science of the total environment [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 6 de mayo de 2021];750(141711). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835962/

17. Fongaro G, Stoco P, Souza D, Grisard E, Magri M, Rogovski P, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in human sewage in Santa Catarina, Brazil, November 2019. The Science of the total environment [Internet]. 3 de agosto de 2021 [citado 6 de mayo de 2021];778(146198). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33714813/

18. Chavarria-Miró G, Anfruns-Estrada E, Guix S, Paraira M, Galofré B, Sánchez G, et al. Sentinel surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater anticipates the occurrence of COVID-19 cases. medRxiv [Internet]. 13 de junio de 2020 [citado 6 de mayo de 2021];2020.06.13.20129627. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.13.20129627v1

19. Carrat F, Figoni J, Henny J, Desenclos J, Kab S, de Lamballerie X, et al. Evidence of early circulation of SARS-CoV-2 in France: findings from the population-based «CONSTANCES» cohort. European journal of epidemiology [Internet]. febrero de 2021 [citado 6 de mayo de 2021];36(2):219-22. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33548003/

20. Zhang Y-Z, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. Cell. 16 de abril de 2020;181(2):223-7.

21. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 3 de febrero de 2020;

22. Zhou H, Chen X, Hu T, Li J, Song H. A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. Current biology [Internet]. 10 de mayo de 2020 [citado 6 de mayo de 2021];30(19):3896. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022232/

23. Hul V, Delaune D, Karlsson EA, Hassanin A, Tey PO, Baidaliuk A, et al. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia. bioRxiv [Internet]. 26 de enero de 2021 [citado 6 de mayo de 2021];2021.01.26.428212. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.428212v1

24. Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature [Internet]. 26 de marzo de 2020 [citado 7 de abril de 2020];1-6. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2169-0

25. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature [Internet]. julio de 2020 [citado 6 de mayo de 2021];583(7815):286-9. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2313-x

26. Wong MC, Cregeen SJJ, Ajami NJ, Petrosino JF. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. bioRxiv [Internet]. 13 de febrero de 2020 [citado 6 de mayo de 2021];2020.02.07.939207. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.939207v1

27. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Natl Sci Rev [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 6 de mayo de 2021];7(6):1012-23. Disponible en: https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/1012/5775463

28. Fisher D, Reilly A, Zheng AKE, Cook AR, Anderson DE. Seeding of outbreaks of COVID-19 by contaminated fresh and frozen food. bioRxiv [Internet]. 18 de agosto de 2020 [citado 1 de marzo de 2021];2020.08.17.255166. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.17.255166v1

29. Pang X, Ren L, Wu S, Ma W, Yang J, Di L, et al. Cold-chain food contamination as the possible origin of COVID-19 resurgence in Beijing. Natl Sci Rev [Internet]. 18 de diciembre de 2020 [citado 1 de marzo de 2021];7(12):1861-4. Disponible en: https://academic.oup.com/nsr/article/7/12/1861/5936602

30. Liu P, Yang M, Zhao X, Guo Y, Wang L, Zhang J, et al. Cold-chain transportation in the frozen food industry may have caused a recurrence of COVID-19 cases in destination: Successful

isolation of SARS-CoV-2 virus from the imported frozen cod package surface. Biosaf Health. diciembre de 2020;2(4):199-201.

31. Han J, Zhang X, He S, Jia P. Can the coronavirus disease be transmitted from food? A review of evidence, risks, policies and knowledge gaps. Environ Chem Lett [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 23 de marzo de 2021];1-12. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7529092/

32. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26(4):450-2.

33. Institué auprès de l'Agence Fédérale pourla Sécurité de la Chaîne Alimentaire. Risque zoonotique du SARS-CoV2 (Covid-19) associé aux animaux de compagnie : infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal [Internet]. Bélgica; 2020 mar. Disponible en: http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/_documents/Conseilurgentprovisoire04-2020_SciCom2020-07_Covid-19petitsanimauxdomestiques_27-03-20_001.pdf

34. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science. 8 de abril de 2020;

35. Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, Schön J, Sehl J, Wylezich C, et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. Lancet Microbe [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 10 de agosto de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30089-6/abstract

36. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. bioRxiv [Internet]. 3 de abril de 2020 [citado 7 de abril de 2020];2020.04.01.021196. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.021196v1

37. Organización Mundial de Sanidad Animal. Preguntas y respuestas sobre COVID-19 (actualización 26.05.2020) [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/E_Q%26A_COVID-19.pdf

38. Boklund A, Hammer AS, Quaade ML, Rasmussen TB, Lohse L, Strandbygaard B, et al. SARS-CoV-2 in Danish Mink Farms: Course of the Epidemic and a Descriptive Analysis of the Outbreaks in 2020. Anim Open Access J MDPI. 12 de enero de 2021;11(1).

39. Molenaar RJ, Vreman S, Hakze-van der Honing RW, Zwart R, de Rond J, Weesendorp E, et al. Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (Neovison vison). Vet Pathol. septiembre de 2020;57(5):653-7.

40. Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. Science. 8 de enero de 2021;371(6525):172-7.

41. Hammer AS, Quaade ML, Rasmussen TB, Fonager J, Rasmussen M, Mundbjerg K, et al. SARS-CoV-2 Transmission between Mink (Neovison vison) and Humans, Denmark. Emerg Infect Dis. febrero de 2021;27(2):547-51.

42. WHO | SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark [Internet]. WHO. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/06-november-2020-mink-associated-sars-cov2-denmark/en/

43. OIE - World Organisation for Animal Health. Preguntas y respuestas del Covid-19 (actualización 27.11.2020) [Internet]. [citado 14 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.oie.int/es/nuestra-experiencia-cientifica/informaciones-especificas-y-recomendaciones/preguntas-y-respuestas-del-nuevo-coronavirus-2019/

44. Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Chao CYH, et al. Modality of human expired aerosol size distributions. J Aerosol Sci [Internet]. 1 de diciembre de 2011 [citado 20 de octubre de 2020];42(12):839-51. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021850211001200

45. Milton. A Rosetta Stone for Understanding Infectious Drops and Aerosols. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 5 de octubre de 2020];9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706376/

46. Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. Science [Internet]. 5 de octubre de 2020 [citado 6 de octubre de 2020]; Disponible en: https://science.sciencemag.org/content/early/2020/10/02/science.abf0521

47. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. Environ Int [Internet]. noviembre de 2020 [citado 6 de octubre de 2020];144:106039. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413047/

48. Jones, Brosseau. Aerosol transmission of infectious disease. Journal of occupational and environmental medicine [Internet]. 2015 [citado 6 de octubre de 2020];57(5):501-8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25816216/

49. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];2020.03.09.20033217. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033217v2

50. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Hartman A, Weaver SC, Plante KS, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. Emerg Infect Dis [Internet]. septiembre de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];26(9):2168-71. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454081/

51. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature [Internet]. junio de 2020 [citado 20 de octubre de 2020];582(7813):557-60. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2271-3

52. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. Sci Rep [Internet]. 29 de julio de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391640/

53. Lednicky JA, Lauzardo M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. medRxiv [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado 20 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418726/

54. Kim Y-I, Kim S-G, Kim S-M, Kim E-H, Park S-J, Yu K-M, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. Cell Host Microbe [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 16 de abril de 2020]; Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820301876

55. Richard. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. Nature communications [Internet]. 7 de agosto de 2020 [citado 20 de octubre de 2020];11(1):3496. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641684/

56. Chan JF-W, Yuan S, Zhang AJ, Poon VK-M, Chan CC-S, Lee AC-Y, et al. Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 30 de mayo de 2020 [citado 1 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314229/

57. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Hong L, Liang P, et al. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. medRxiv [Internet]. 22 de abril de 2020 [citado 6 de mayo de 2020];2020.04.16.20067728. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067728v1

58. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. Emerg Infect Dis [Internet]. julio de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];26(7):1628-31. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323555/

59. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. Sci Rep [Internet]. 20 de febrero de 2019 [citado 20 de octubre de 2020];9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382806/

60. Miller SL, Nazaroff WW, Jimenez JL, Boerstra A, Buonanno G, Dancer SJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event. Indoor Air [Internet]. 26 de septiembre de 2020 [citado 20 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537089/

61. Moriarty LF. Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 1 de octubre de 2020];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e3.htm

62. In-flight Transmission Cluster of COVID-19: A Retrospective Case Series | medRxiv [Internet]. [citado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20040097v1

63. Shen Y. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. JAMA Internal Medicine [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 13 de octubre de 2020]; Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2770172

64. Ortiz Bezara ME, Thurman A, Pezzulo AA, Leidinger MR, Klesney-Tait JA, Karp PH, et al. Heterogeneous expression of the SARS-Coronavirus-2 receptor ACE2 in the human respiratory tract. bioRxiv [Internet]. 13 de agosto de 2020 [citado 13 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302220/

65. Lukassen. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. EMBO journal [Internet]. 18 de mayo de 2020 [citado 13 de octubre de 2020];39(10):e105114. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246845/

66. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 16 de 2020;382(16):1564-7.

67. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. Cell [Internet]. 23 de julio de 2020 [citado 29 de octubre de 2020];182(2):429-446.e14. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306759

68. Yang C, Li Y, Xiao S-Y. Differential expression of ACE2 in the respiratory tracts and its relationship to COVID-19 pathogenesis. EBioMedicine [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];60. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30380-7/abstract

69. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. Lancet Microbe [Internet]. 2 de abril de 2020 [citado 28 de abril de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/abstract

70. Pastorino B, Touret F, Gilles M, Lamballerie X de, Charrel RN. Prolonged Infectivity of SARS-CoV-2 in Fomites - Volume 26, Number 9—September 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 13 de enero de 2021]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/9/20-1788_article

71. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, 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. 4 de marzo de 2020;

72. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, Ong SWX, Gum M, Lau SK, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. Nat Commun [Internet]. 29 de mayo de 2020 [citado 13 de enero de 2021];11(1):1-7. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41467-020-16670-2

73. Guo Z, Wang Z, Zhang S, X L, Li L. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. Emerging infectious diseases [Internet]. julio de 2020 [citado 13 de enero de 2021];26(7):1583-91. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275497/

74. Colaneri M, Seminari E, Piralla A, Zuccaro V, Di Filippo A, Baldanti F, et al. Lack of SARS-CoV-2 RNA environmental contamination in a tertiary referral hospital for infectious diseases in Northern Italy. J Hosp Infect [Internet]. julio de 2020 [citado 13 de enero de 2021];105(3):474-6. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156210/

75. Colaneri M, Seminari E, Novati S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA contamination of inanimate surfaces and virus viability in a health care emergency unit. Clinical microbiology and infection [Internet]. agosto de 2020 [citado 14 de enero de 2021];26(8):1094.e1-1094.e5. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450255/

76. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. Lancet Infect Dis [Internet]. 29 de septiembre de 2020 [citado 14 de enero de 2021];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30678-2/abstract

77. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [citado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions

78. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 26 de marzo de 2020;

79. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. EBioMedicine [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];59. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30327-3/abstract

80. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? | bioRxiv [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.101485v1

81. Schwartz DA, Thomas KM. Characterizing COVID-19 maternal-fetal transmission and placental infection using comprehensive molecular pathology. EBioMedicine [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];60. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30359-5/abstract

82. Groß. Detection of SARS-CoV-2 in Human Breastmilk. Lancet (London, England) [Internet]. 21 de mayo de 2020 [citado 26 de mayo de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446324/?from_single_result=Detection+of+SARS-CoV-

2+in+human+breastmilk&expanded_search_query=Detection+of+SARS-CoV-2+in+human+breastmilk

83. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf

84. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? Lancet Gastroenterol Hepatol. 19 de febrero de 2020;

85. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191

86. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Lond Engl. 30 de enero de 2020;

87. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Fertil Steril [Internet]. junio de 2020 [citado 24 de junio de 2020];113(6):1135-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164916/

88. Paoli. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. J Endocrinol Invest [Internet]. 23 de abril de 2020 [citado 24 de junio de 2020];1-4. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179792/

89. Li, Jin, Bao, Zhao, Zhang. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 24 de junio de 2020];3(5). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7206502/