

Dinámica de la carga viral del SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV, duración de la eliminación viral e infectividad: una revisión y meta-análisis

Muge Cevik, Matthew Tate, Ollie Lloyd, Alberto Enrico Maraolo, Jenna Schafers, Antonia Ho

Division of Infection and Global Health Research, School of Medicine, University of St Andrews, Fife, UK (M Cevik MRCP); NHS Lothian Infection Service, Regional Infectious Diseases Unit, Western General Hospital, Edinburgh, UK (M Cevik, O Lloyd MRCP, J Schafers MRCP); Respiratory Medicine, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow, UK (M Tate MRCP); Edinburgh Medical School, College of Medicine and Veterinary Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh, UK (O Lloyd); First Division of Infectious Diseases, Cotugno Hospital, AORN dei Colli, Naples, Italy (A E Maraolo MD); and MRC-University of Glasgow Centre for Virus Research, University of Glasgow, Glasgow, UK (A Ho PhD)

The Lancet, [doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5), 19 de noviembre, 2020

Resumen

Antecedentes. La cinética de la carga viral y la duración de la eliminación viral son determinantes importantes para la transmisión de las enfermedades infecciosas. Nuestro objetivo fue caracterizar la dinámica de la carga viral, la duración de la eliminación del ARN viral y la eliminación de virus viable de los casos de SARS-CoV-2 en varios fluidos corporales, y comparar las dinámicas virales del SARS-CoV-2, SARS-CoV y del MERS-CoV.

Métodos. En esta revisión sistemática y meta-análisis, se realizaron búsquedas en bases de datos, incluidas MEDLINE, Embase, Europa PubMed Central, medRxiv y bioRxiv, y la literatura gris, para artículos de investigación publicados entre el 1 de enero de 2003, y el 6 de junio de 2020. Se incluyeron series de casos (con cinco o más participantes), estudios de cohortes y ensayos controlados aleatorios que informaron sobre la infección por SARS-CoV-2, SARS-CoV o MERS-CoV y que reportaron sobre la cinética de la carga viral, la duración de la eliminación viral o virus viable. Dos autores extrajeron de forma independiente los datos de los estudios publicados, o se pusieron en contacto con los autores para solicitar datos y evaluar la calidad del estudio y el riesgo de sesgo, mediante la lista de verificación de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs. Calculamos la duración media de la diseminación viral y los IC del 95% para cada estudio incluido y aplicamos el modelo de efectos aleatorios para estimar el tamaño del efecto agrupado. Usamos una meta-regresión ponderada con un modelo de máxima verosimilitud para evaluar el efecto de los moderadores potenciales sobre el tamaño del efecto agrupado. Este estudio está registrado con PROSPERO, CRD42020181914.

Hallazgos. 79 estudios (5340 personas) sobre el SARS-CoV-2, 8 estudios (1858 personas) sobre el SARS-CoV y se incluyeron 11 estudios (799 individuos) sobre MERS-CoV. La duración media de la eliminación del ARN del SARS-CoV-2 fue de 17 días (IC del 95% 15.5–18.6; 43 estudios, 3229 individuos) en el tracto respiratorio superior, 14.6 días (9.3–20; siete estudios, 260 individuos) en el tracto respiratorio inferior, 17.2 días (14.4–20.1; 13 estudios, 586 individuos) en heces y 16.6 días (3.6–29.7; dos estudios, 108 individuos) en muestras de suero. La duración máxima de la eliminación viral fue de 83 días en la parte superior del tracto respiratorio, 59 días en el tracto respiratorio inferior, 126 días en heces y 60 días en suero. La duración media agrupada de la eliminación del SARS-CoV-2 se asoció positivamente con la edad (pendiente 0.304 [95% CI 0.115–0.493]; $p = 0.0016$). Ningún estudio detectó virus vivo después del día 9 de la enfermedad, a pesar de cargas virales persistentemente altas, que se infirieron de los valores del umbral de ciclo. La carga viral del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior pareció alcanzar su punto máximo en la primera semana de enfermedad, mientras que el de SARS-CoV alcanzó su punto máximo entre los días 10 y 14 y el de MERS-CoV alcanzó su punto máximo entre los días 7 y 10.

Interpretación. Aunque la eliminación del ARN del SARS-CoV-2 en las muestras respiratorias y de heces puede prolongarse, la duración del virus viable tiene una vida relativamente corta. Los títulos de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior alcanzan su máximo en la primera semana de enfermedad. La detección temprana de los casos y el aislamiento, así como la educación pública sobre el espectro de enfermedades y el período de contagio, son clave para la contención eficaz del SARS-CoV-2.

Financiamiento. Ninguno.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio. Entender cuándo los pacientes son más infecciosos y la duración de la infectividad es de importancia crítica para **poder** controlar la pandemia de COVID-19. La duración de la detección de ARN de los coronavirus humanos no ha sido bien caracterizada y nos falta la comprensión integral sobre la dinámica de la carga viral y la duración de la eliminación viral en los casos de SARS-CoV-2. Recuperamos todos los artículos que informan sobre la dinámica y la duración de la eliminación viral del SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV en varias muestras a través de búsquedas sistemáticas en las principales bases de datos. Nuestra investigación identificó publicaciones que incluían términos relacionados con la dinámica viral y la eliminación viral. Se incluyeron series de casos, estudios de cohortes y ensayos controlados aleatorizados en los que se reportaba la dinámica viral o la duración de diseminación viral. Excluimos informes de casos, series de casos con menos de cinco pacientes, y estudios que no tuvieron un momento claro de inicio de los síntomas.

Valor agregado de este estudio

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática y meta-análisis que ha examinado y comparado la dinámica viral de los tres coronavirus humanos altamente patógenos: SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV. Los resultados proporcionan una comprensión integral con respecto a su cinética viral y la duración de la eliminación. La duración media de la eliminación del ARN del SARS-CoV-2 fue de 17.0 días (duración máxima de eliminación 83 días) en tracto respiratorio superior, 14.6 días (máximo 59 días) en el tracto respiratorio inferior, 17.2 días (máximo 35 días) en heces y 16.6 días (máximo 60 días) en muestras de suero. La duración media agrupada de la eliminación del SARS-CoV-2 se asoció positivamente con los años. Ningún estudio detectó virus vivo después del día 9 de la enfermedad, a pesar de las cargas virales persistentemente altas. La carga viral del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior pareció alcanzar su punto máximo en la primera semana de la enfermedad, mientras que SARS-CoV y MERS-CoV alcanzaron su punto máximo más tarde. Varios estudios informaron cargas virales similares al inicio de infección entre pacientes asintomáticos y sintomáticos infectados con SARS-CoV-2; sin embargo, la mayoría de los estudios demostraron un aclaramiento viral más rápido en los pacientes asintomáticos, como también se observa en el MERS-CoV, lo que sugiere un período infeccioso pero con transmisibilidad potencial similar en el inicio de la infección.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Nuestro estudio muestra que, a pesar de la evidencia de una eliminación de ARN del SARS-CoV-2 prolongada en las muestras respiratorias y de heces, el virus viable parece ser de corta duración. Por lo tanto, la detección de ARN no se puede utilizar para inferir contagiosidad. Altos títulos de SARS-CoV-2 se detectan temprano en el curso de la enfermedad, con un pico temprano observado en el momento del inicio de los síntomas para el día 5 de enfermedad; este hallazgo probablemente explica la eficiencia de la propagación del SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV y MERS-CoV. Esto tiene importantes implicaciones para la transmisión en el ámbito comunitario y hospitalario del SARS-CoV-2, enfatizando la importancia de la detección temprana de casos y el pronto aislamiento, así como la educación

pública sobre el espectro de la enfermedad. Nuestro estudio muestra que las prácticas de aislamiento deben ser con el inicio de los primeros síntomas, que pueden incluir síntomas leves y atípicos, que preceden a los síntomas típicos de COVID-19 como tos y fiebre. Sin embargo, dado los posibles retrasos en el aislamiento de los pacientes, incluso las estrategias de detección y aislamiento precoz pueden no ser completamente efectivas para contener SARS-CoV-2.

Introducción

La cinética de la carga viral y la duración de la eliminación viral son determinantes importantes para la transmisión de enfermedades. Ellos determinan la duración de la infectividad, que es un parámetro crítico para tomar medidas de control efectivas y generar el modelado de las enfermedades. Aunque varios estudios han evaluado la dinámica de la carga viral y la duración de la eliminación viral del SARS-CoV-2, la información de dichos estudios hasta ahora se ha sido heterogénea.¹ En varias series de casos con muestras respiratorias seriadas, la carga viral máxima se observó justo antes o en el momento de la aparición de los síntomas.²⁻⁴ Se informó que la eliminación de ARN viral persiste en el tracto respiratorio superior y en las heces durante más de 1 mes después del inicio de la enfermedad.¹ Sin embargo, la duración de la detección ARN del SARS-CoV-2 no ha sido bien caracterizada. Falta un entendimiento comprensivo de la dinámica de la carga viral, de la duración de la diseminación viral, y cómo estas medidas se relacionan con otros factores, como la edad y la gravedad de la enfermedad.

Nuestro objetivo era caracterizar la dinámica de las cargas virales del SARS-CoV-2, la duración de la eliminación del ARN viral por RT-PCR y la eliminación de virus viables en varios fluidos corporales, además de comparar la dinámica viral del SARS-CoV-2 con las del SARS-CoV y del MERS-CoV.

Métodos

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Recuperamos todos los artículos de investigación en inglés que informaran la dinámica viral o la duración de la diseminación del SARS-CoV-2, SARS-CoV o MERS-CoV en varias muestras mediante búsquedas sistemáticas de las principales bases de datos, incluidas MEDLINE, Embase, Europe PubMed Central, medRxiv y bioRxiv y la literatura gris, desde el 1 de enero de 2003 hasta el 6 de junio de 2020, utilizando los términos médicos de los títulos (apéndice p. 14). También manualmente se examinaron las referencias de los estudios originales incluidos, para obtener estudios adicionales. Estudios publicados antes de 2003 fueron excluidos porque el primer caso reconocido de SARS-CoV se identificó en marzo de 2003.

Los estudios eran elegibles si cumplían con los siguientes criterios de inclusión: informe sobre infección por SARS-CoV-2, SARS-CoV o MERS-CoV y la cinética de la carga viral, la duración de la eliminación o eliminación de virus viables. Excluimos revisiones, estudios con animales, estudios sobre muestreos de medio ambiente, informes de casos y series de casos con menos de 5 participantes, debido al probable sesgo de notificación; papeles en cuyo punto de inicio de la eliminación viral no estaba claro o que se reportaba después del alta hospitalaria; y modelos de estudios sin datos originales.

Extracción de datos

Dos autores (MT y OL) seleccionaron y recuperaron artículos según los criterios de elegibilidad. Cuatro revisores (MT, OL, JS y MC) revisaron artículos de texto completo y seleccionaron los artículos a incluir. De cada estudio, las variables se extrajeron como mínimo: nombre del primera autor, año de publicación, ciudad y país, tamaño de la muestra,

mediana de edad, proporción de sexos, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la detección de la eliminación viral por RT-PCR y cultivo en diferentes muestras, y el tiempo más largo informado hasta el fin de la eliminación viral.

Si estos datos no estaban informados, también se estableció contacto con los autores para solicitarles dicha información. Si estaba disponible, extrajimos los datos sobre la carga viral máxima, el resultado clínico y los factores informados asociados con la duración de la eliminación viral.

Dos autores (OL y JS) evaluaron de forma independiente la calidad del estudio y el riesgo de sesgo utilizando la lista de herramientas de verificación y evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs,⁵ que comprenden listas de verificación, para los diferentes diseños de estudio incluidos en esta revisión. Cualquier desacuerdo con respecto a la calificación de la calidad se resolvió mediante discusión con un tercer autor (MC).

Análisis de los datos

Para cada estudio incluido, calculamos la duración media de diseminación viral e IC del 95%. Aplicamos los modelos efectos aleatorios para estimar un tamaño del efecto agrupado. Nosotros generamos diagramas de bosque para mostrar la representación detallada de todos los estudios basados en el tamaño del efecto y el IC del 95%. Si no se informó, derivamos medias y DE del tamaño de la muestra, la mediana, IQR, los valores mínimos y máximos.⁶ La heterogeneidad entre estudios se cuantificó mediante el índice I^2 y la prueba Q de Cochrane. No evaluamos el sesgo de publicación porque los métodos de evaluación habituales no son informativos cuando se meta-analizan los estudios que no incluyen una prueba de significación. Usamos una meta-regresión ponderada con un modelo de probabilidad máxima para evaluar el efecto de los moderadores potenciales sobre el tamaño del efecto agrupado ($p < 0,05$ se consideró significativo). El criterio de elegibilidad para la meta-regresión fue la presencia de al menos diez estudios (refiriéndose a un virus) para cada covariable. Todos los análisis estadísticos se realizaron con un Comprehensive Meta-Análisis (versión 3) software (Biostat, Englewood, NJ, EE. UU.). Esta revisión sistemática está registrada en PROSPERO, CRD42020181914 y se actualizará periódicamente.

Papel de la fuente de financiación

No hubo una fuente de financiación para este estudio. El correspondiente autor y el autor principal (AH) tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio y tenía la responsabilidad final de la decisión de enviar para publicación.

Resultados

La búsqueda sistemática identificó 1486 artículos potencialmente relevantes. Se recuperaron 350 artículos para revisión de texto completo. Después de la revisión de los criterios de elegibilidad, 79 estudios (5340 individuos) sobre SARS-CoV-2,^{2-4,7-82} ocho (1858 personas) sobre SARSCoV,⁸³⁻⁹⁰ y 11 (799 personas) en MERS-CoV91-101 fueron incluidos (**figura 1**).

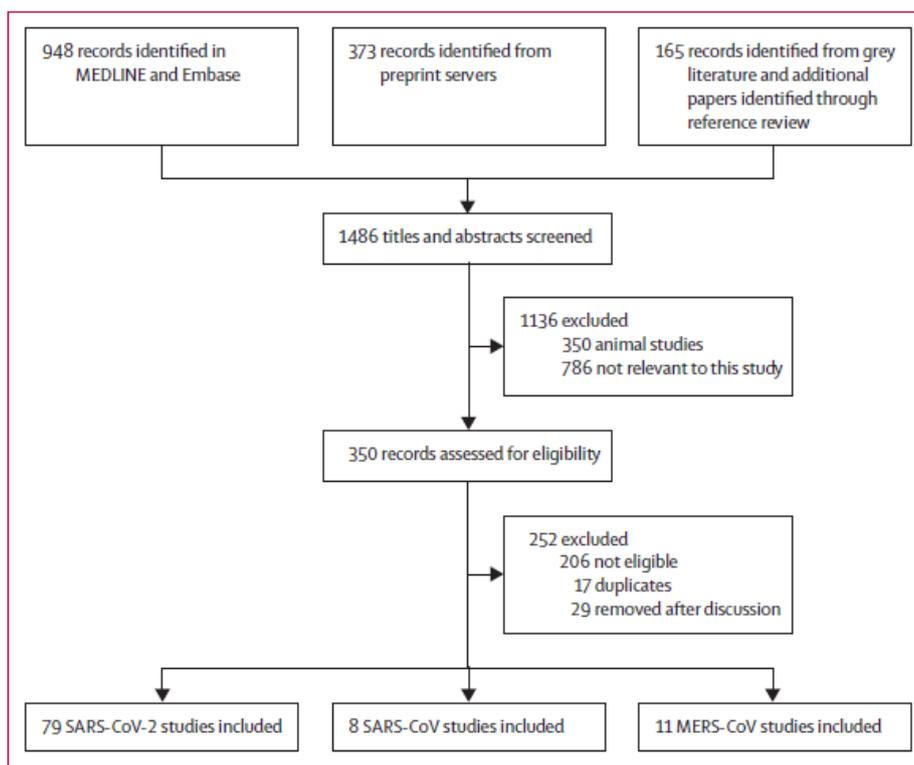


Figure 1: Study selection

MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV=severe acute respiratory syndrome coronavirus. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

De los 79 artículos incluidos, 58 estudios se realizaron en China (apéndice págs. 1–4).^{2,10–12,14–17,19–21,23–28,35–41,43,44,48–50,52–63,65–73,75–82} 73 estudios incluyeron solo pacientes que fueron admitidos en el hospital.^{3,4,7–29,31,32,34–49,52–54,56–82} 6 estudios informaron sobre la dinámica de la carga viral exclusivamente en niños (edad menor de 16 años).^{7–12} Dos estudios adicionales incluyeron niños, pero los datos sobre la dinámica de la carga viral se presentaron en conjunto con adultos.^{13,14} 61 estudios informaron la eliminación de ARN viral medio o máximo en al menos un fluido corporal y fueron elegibles para el análisis cuantitativo,^{3,4,7,9–12,14–17,19–22,24,25,27–30,34–43,45,47,48,50,51,53,54,57–65,67–76,78–80,82} y 6 estudios proporcionaron la duración de la eliminación estratificada por la gravedad de la enfermedad.^{13,39,52,55,77,81} De esos estudios, 43 (incluidas 3229 personas) informaron la duración de la eliminación viral en el tracto respiratorio superior (duración de la eliminación viral media 17.0 días [95% CI 15 · 5–18 · 6]; **Figura 2**), 7 (260 individuos) en el tracto respiratorio inferior (14.6 días [9 · 3–20.0];apéndice p 6), 13 (586 individuos) en muestras de heces (17.2 días [14 · 4–20 · 1];apéndice p 7), y dos (108 individuos) en muestras de suero (16. 6 días [3.6–29.7];apéndice p 6). La duración máxima de la eliminación de ARN viral informada fue de 83 días en las vías respiratorias superiores³⁵,59 días en el tracto respiratorio inferior,²⁷ 126 días en las muestras de heces,⁸⁸ y 60 días en las muestras de suero.⁷⁸

Los estudios que informan sobre la duración de la diseminación viral en las muestras de heces y del tracto respiratorio fueron elegibles para el análisis de meta-regresión. La duración media combinada de la eliminación viral se asoció positivamente con la edad (pendiente 0.304 [IC 95% 0.115–0.493]; p = 0.0016), pero no con el sexo (p = 0.28;apéndice págs. 7–8). Cuando se ajusta a la proporción de hombres en un análisis multivariable, la edad media se asoció positivamente con la duración media de la eliminación viral en las muestras del tracto respiratorio superior (p = 0.0029). Hubo una asociación positiva pero sin significativa entre la edad media y la duración de la eliminación viral en las muestras de heces (p = 0 .37;apéndice p 8).

8 de los 13 estudios que evalúan la carga viral del SARS-CoV-2 en las muestras seriadas del tracto respiratorio superior mostraron un pico de la carga viral, inferida de los valores de umbral del ciclo, dentro de la primer semana de inicio de los síntomas.^{2–4,8,15–23} Las cargas virales más altas fueron informadas poco después o en el momento de la aparición de los síntomas,^{2,8,15,21,23} o en el día 3–5 de la enfermedad,^{3,4,20} seguido de una disminución constante.

5 estudios que evaluaron la dinámica de la carga viral en las muestras del tracto respiratorio observaron un pico de carga viral en la segunda semana de enfermedad.^{3,4,17,21,23} Por el contrario, la dinámica de la eliminación del SARS-CoV-2 en las muestras de heces fue errática, con cargas virales más altas informadas el día 7,¹⁷ 2 a 3 semanas,^{22, 23} y hasta 5-6 semanas después del inicio de los síntomas.²¹ Aunque dos estudios informaron títulos virales significativamente más altos en las muestras de heces que en las muestras respiratorias,^{8,23} un estudio informó menos carga viral en las muestras de heces que en las muestras del tracto respiratorio inferior tanto como superior, en el momento de la aparición de los síntomas.²¹

20 estudios evaluaron la duración de la eliminación del ARN viral basado en la gravedad de la enfermedad. 13 de estos estudios informaron mayor duración de la eliminación viral en los pacientes con enfermedad grave que en aquellos con enfermedad no grave,^{17,23-34} mientras que 5 estudios de muestras del tracto respiratorio superior^{16,18,35-37} y 1 estudio en muestras de heces³⁸ informó una duración de la eliminación viral similar según la gravedad de la enfermedad. Un estudio informó una duración más corta de la diseminación viral en pacientes con enfermedad moderada a grave que en una enfermedad leve a moderada.³⁹

6 estudios compararon la eliminación viral entre los individuos con enfermedad grave versus enfermedad no grave:^{17,23,25,26,36,37} 5 de los estudios mostraron una duración significativamente mayor de la eliminación viral entre aquellos con enfermedad grave que entre aquellos con enfermedad no grave,^{17,23,25,26,36} y un estudio no observó diferencias³⁷(**tabla 1**).

	Classification of illness severity	Median (IQR*) duration of SARS-CoV-2 positivity in cohort, days	Viral dynamics in patients with severe illness vs those with non-severe illness	p value
Chen et al (2020) ²⁵	ICU vs non-ICU patients	11 (95% CI 10-12)	Median time to viral clearance significantly longer in ICU vs non-ICU patients (HR 3.17, 95% CI 2.29-4.37)	Only HR provided
Chen et al (2020) ²⁶	China CDC guideline (version 7)	12 (8-16)	Shedding duration varies by severity: asymptomatic 6 days; mild 10 days; moderate 12 days; serious 14 days; critical 32 days	<0.0001
Tan et al (2020) ²⁷	China CDC guideline (version 6)	Nasopharyngeal swab: 12 (range 3-38); any sample: 22 (range 3-38)	Viral shedding significantly longer in patients with severe illness: any sample 23 days vs 20 days (note that nasopharyngeal swab 14 vs 11 days was non-significant)	0.023 (any sample)
Xu et al (2020) ²⁸	WHO criteria	17 (13-32)	Higher proportion of patients with severe illness had shedding >15 days (34.2% vs 16.2%)	0.049
Yan et al (2020) ²⁷	China CDC guideline (version 6)	23 (18-32)	No difference in shedding duration (general illness 23 days vs severe illness 26 days vs critical illness 28 days)	0.51
Zheng et al (2020) ²³	China CDC guideline (version 6)	Respiratory sample: 18 (13-29)	Shedding duration significantly longer in patients with severe illness (21 vs 14 days) in respiratory samples; no difference in shedding duration in stool or serum samples	0.04

CDC=Center for Disease Control and Prevention. HR=hazard ratio. ICU=intensive care unit. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *IQR unless otherwise stated.

Table 1: Severity of illness and viral dynamics

Todos menos un estudio⁴⁰ que examinaron el efecto de la edad en la eliminación del SARS-CoV-2 identificaron una asociación entre edad avanzada (más de 60 años) y la eliminación prolongada de ARN viral.^{23,24,26,31,35-37,41-43} Tres estudios identificaron la edad como un factor de riesgo independiente de aclaramiento viral retardado.^{23,24,36}

El sexo masculino también se asoció con eliminación viral prolongada,^{23,36,44} y la asociación siguió siendo significativa incluso cuando los pacientes se estratificaron según la gravedad de la enfermedad.^{23,36}

El tratamiento con corticosteroides se asoció con retraso viral en el aclaramiento en 4 estudios,^{31,36,45,46} y un estudio que reclutó 120 pacientes con enfermedad crítica no encontró diferencias entre los grupos de corticosteroides y los de control.⁴⁷

Un ensayo aleatorio controlado con placebo de remdesivir, en los adultos con COVID-19 grave, encontró una disminución similar de la carga viral a lo largo del tiempo en el grupo remdesivir y en los grupos de control, como así como proporciones similares de pacientes con ARN viral indetectable a los 28 días.¹⁰² En un estudio de fase 2, de etiqueta abierta evaluaron al interferón beta-1b, al lopinavir-ritonavir y la ribavirina, se observó una duración más corta de la diseminación viral con el tratamiento combinado que con el control.⁴⁸ Ninguno de los regímenes antivirales (cloroquina, oseltamivir, arbidol y lopinavir-ritonavir) de forma independiente ha mejorado el aclaramiento de ARN viral.^{26,49} En un estudio retrospectivo de 284 pacientes, el uso de lopinavir-ritonavir se asoció con un retraso en el aclaramiento viral incluso después de ajustar por factores de confusión.²⁶

12 estudios informaron la dinámica de la carga viral o la duración de la viral entre los individuos con infección asintomática por SARS-CoV-2 (**tabla 2**); 2 demostraron cargas virales más bajas entre los individuos asintomáticos comparado con los individuos sintomáticos,^{8,50} y cuatro encontraron cargas virales iniciales similares.^{13,14,51,52} Sin embargo, Chau y colegas informaron una carga viral significativamente menor durante el seguimiento en individuos asintomáticos que en los individuos sintomáticos.⁵¹ Se produjo una eliminación viral más rápida en los individuos asintomáticos en 5 de 6 estudios.^{13,26,51,53,54} La excepción, Yongchen y colegas, encontraron una mayor duración de la eliminación viral entre los casos asintomáticos, pero la diferencia no fue significativa.³⁴

Identificamos 11 estudios que intentaron aislar virus vivos. Los ocho estudios que intentaron aislar el virus en muestras respiratorias cultivaron con éxito virus viables durante la primera semana de la enfermedad.^{3,9,16,52,55-58} No se detectó ningún virus vivo aislado de cualquier muestra respiratoria tomada después del día 8 de inicio de síntomas en 3 estudios,^{3,55,56} o más allá del día 9 en 2 estudios^{16,52} a pesar de las cargas de ARN viral persistentemente altas. Un estudio demostró la mayor probabilidad de resultados positivos de los cultivos el día 3 de inicio de síntomas.⁵⁵ Arons y colegas cultivaron virus viable 6 días antes del inicio de los síntomas típicos, sin embargo, la aparición de los síntomas no fue claro.⁵²

El éxito del aislamiento viral se correlacionó con la carga viral cuantificada por RT-PCR. No se cultivó exitosamente el virus partir de muestras con una carga viral inferior a 1×10^6 copias por ml en un estudio,³ con valores umbral ciclo superiores a 24 en otro estudio,⁵⁵ o superiores a 34 en otros estudios,^{52,56} con los cultivos positivos disminuyendo al aumentar los valores de umbral de ciclo. Varios otros estudios cultivaron virus vivo de muestras con RT-PCR positiva, sin embargo, no se correlacionaron estos resultados con los títulos de la carga viral.^{9,57,58}

Un estudio informó la duración de la eliminación de virus viable en muestras respiratorias; tiempo para la eliminación desde el inicio de síntomas fue de 3 a 12 días en muestras del tracto respiratorio superior y 5-13 días en muestras del tracto respiratorio inferior y no se obtuvo cultivo viral positivo después del día 4 de la infección en muestras del tracto respiratorio y día 8 en muestras de las vías respiratorias inferiores.³ Arons y sus colegas cultivaron virus viables del tracto respiratorio en uno de los tres casos asintomáticos.⁵²

El cultivo viral tuvo éxito en dos de tres pacientes con RT-PCR-positivas en un estudio, pero los puntos de tiempo desde el inicio de síntomas no fueron reportados.⁵⁹ Andersson y colegas no pudieron cultivar el virus de 27 muestras de suero con RT-PCR positivas.⁶⁰

	Median (IQR*) duration of SARS-CoV-2 positivity in asymptomatic individuals, days	Viral dynamics in asymptomatic vs symptomatic individuals	p value
Arons et al (2020) ³²	Not reported	No difference in viral load	Not reported
Chau et al (2020) ³³	Not reported	Initial viral load similar; asymptomatic individuals had significantly lower viral load during follow-up and faster viral clearance than symptomatic individuals	0.027
Chen et al (2020) ³⁴	6 (4–10)	Significantly shorter duration of viral shedding among asymptomatic cases, with increasing shedding duration associated with increasing illness severity	<0.0001
Han et al (2020) ³⁵	Not reported	Symptomatic children had higher initial RNA load in nasopharyngeal swab specimens than asymptomatic children (9.01 vs 6.32 log ₁₀ copies per mL)	0.048
Hu et al (2020) ³³	6 (2–12)	Asymptomatic individuals had shorter duration of viral shedding compared with pre-symptomatic individuals (median duration of viral shedding was 6 days [2–12] vs 12 days [12–14])	Not reported
Lavezzo et al (2020) ³⁴	Not reported	No difference in viral load	p=0.62 (E gene); p=0.74 (RdRp gene)
Le et al (2020) ³⁷	9	Not reported	Not applicable
Sakurai et al (2020) ³⁸	9 (6–11)	Not reported	Not applicable
Yang et al (2020) ³⁴	8 (3–12)	Significantly shorter duration of viral shedding from nasopharynx swabs was observed among asymptomatic vs symptomatic individuals	0.001
Yongchen et al (2020) ³⁴	18 (range 5–28)	Longer shedding duration among asymptomatic cases (median 18 days [range 5–28]) vs non-severe (10 days [2–21]) and severe (14 days [9–33]) cases	Not reported
Zhang et al (2020) ³³	9-6	Initial viral load similar; viral clearance occurred earlier in the asymptomatic (9-6 days) and symptomatic individuals (9-7 days), vs pre-symptomatic group (13-6 days)	<0.05
Zhou et al (2020) ³⁸	Not reported	Significantly higher viral load in symptomatic (n=22) vs asymptomatic (n=9) individuals (median cycle threshold value 34.5 [IQR 37.5–39.5] vs 39.0 [32.2–37.0]), but duration of shedding was similar	Not reported

SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *IQR, if available, unless otherwise stated.

Table 2: SARS-CoV-2 viral dynamics in asymptomatic individuals compared with symptomatic individuals

De 8 estudios sobre el SARS-CoV, ninguno informó la duración media de la diseminación viral y por lo tanto no fueron elegibles para el análisis cuantitativo. La duración máxima de la eliminación viral reportada fue de 8 semanas en las vías respiratorias superiores,^{83,84} 52 días en el tracto respiratorio inferior,^{83,85} 6-7 semanas en suero, 86 y 126 días en muestras de heces.^{83,85,87-89}

Los estudios que evaluaron la cinética del SARS-CoV encontraron baja carga viral en los primeros días de la enfermedad, aumentando después de la primera semana de enfermedad en muestras del tracto respiratorio superior, alcanzando su punto máximo en el día 10,⁹⁰ o los días 12-14,⁸⁷ disminuyendo después las semanas 3-4.⁸⁴ Las cargas virales altas se correlacionaron con la gravedad de enfermedad y con la escasa supervivencia.⁸⁴ Aunque Chen y colegas identificaron una asociación entre una edad más joven y una menores títulos virales,⁸⁴ Leong y colegas no encontraron diferencias.⁸⁹

Se aisló el SARS-CoV viable de muestras de heces y de las vías respiratorias de hasta 4 semanas y en muestras de orina hasta el día 36 desde el inicio de los síntomas.^{83,86} Todos los intentos de aislar el virus de las muestras de heces positivas para RT-PCR recolectadas más de 6 semanas después del inicio de la enfermedad fracasaron.⁸⁵ La probabilidad de aislamiento en las muestras de heces fue aproximadamente cinco a diez veces más baja que en las muestras respiratorias.⁸³

Identificamos 11 estudios sobre MERS-CoV. 3 estudios (324 participantes) reportaron la eliminación de MERS-CoV en el tracto respiratorio superior⁹⁹⁻¹⁰¹ y 4 estudios (93 participantes) que informaron la eliminación de MERS-CoV en las vías respiratorias inferiores se incluyeron^{91,92,96,101} en el análisis cuantitativo. La duración media de eliminación fue de 15.3 días (IC del 95% 11.6–19.0) en el tracto respiratorio superior y 16.3 días (13.8-18.9) en el tracto respiratorio inferior (**figuras 3, 4**). Solo un estudio informó la duración de la eliminación viral en el suero con un máximo de 34 días.⁹¹ En un estudio pequeño, la mortalidad fue mayor en los pacientes con viremia (ARN viral en sangre).⁹² En muestras del tracto respiratorio superior e inferior, la eliminación prolongada se asoció con la gravedad de la enfermedad^{93,94} y con la supervivencia,⁹⁵ con la menor duración observada en los individuos asintomáticos.⁹³ Las cargas virales máximas se observaron entre los días 7 y 10, y mayores cargas entre los pacientes con enfermedad grave y fatal.^{91,93,94,96,97} Las diferencias de las cargas virales entre los supervivientes y los casos mortales fueron más pronunciadas en la segunda semana de enfermedad ($p = 0.0006$).⁹⁷ La proporción de cultivos viables exitosos fue del 6% en muestras respiratorias, con un valor de carga viral por debajo de 1×10^7 copias por ml.⁹⁸

Todos menos 11 estudios (seis estudios de cohortes, dos estudios transversales, y un ensayo controlado aleatorio sobre SARS-CoV-2 y dos estudios de cohortes sobre MERS-CoV) fueron series de casos, la mayoría de los cuales reclutaron pacientes no consecutivos y, por lo tanto, eran propensos a un posible sesgo de selección (apéndice págs. 9-13).

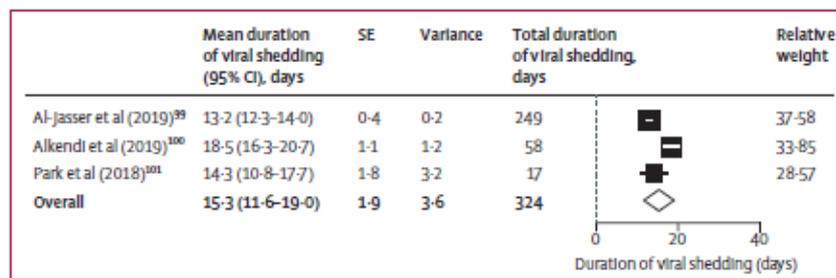


Figure 3: Pooled mean duration (days) of MERS-CoV shedding from the upper respiratory tract (random-effects model)

MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus.

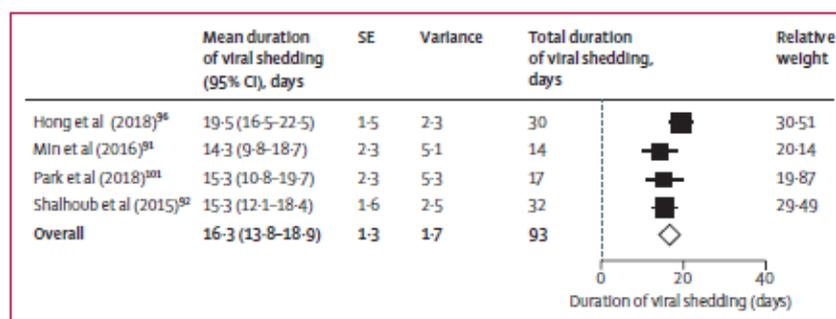


Figure 4: Pooled mean duration (days) of MERS-CoV shedding from the lower respiratory tract (random-effects model)

MERS-CoV=Middle East respiratory syndrome coronavirus.

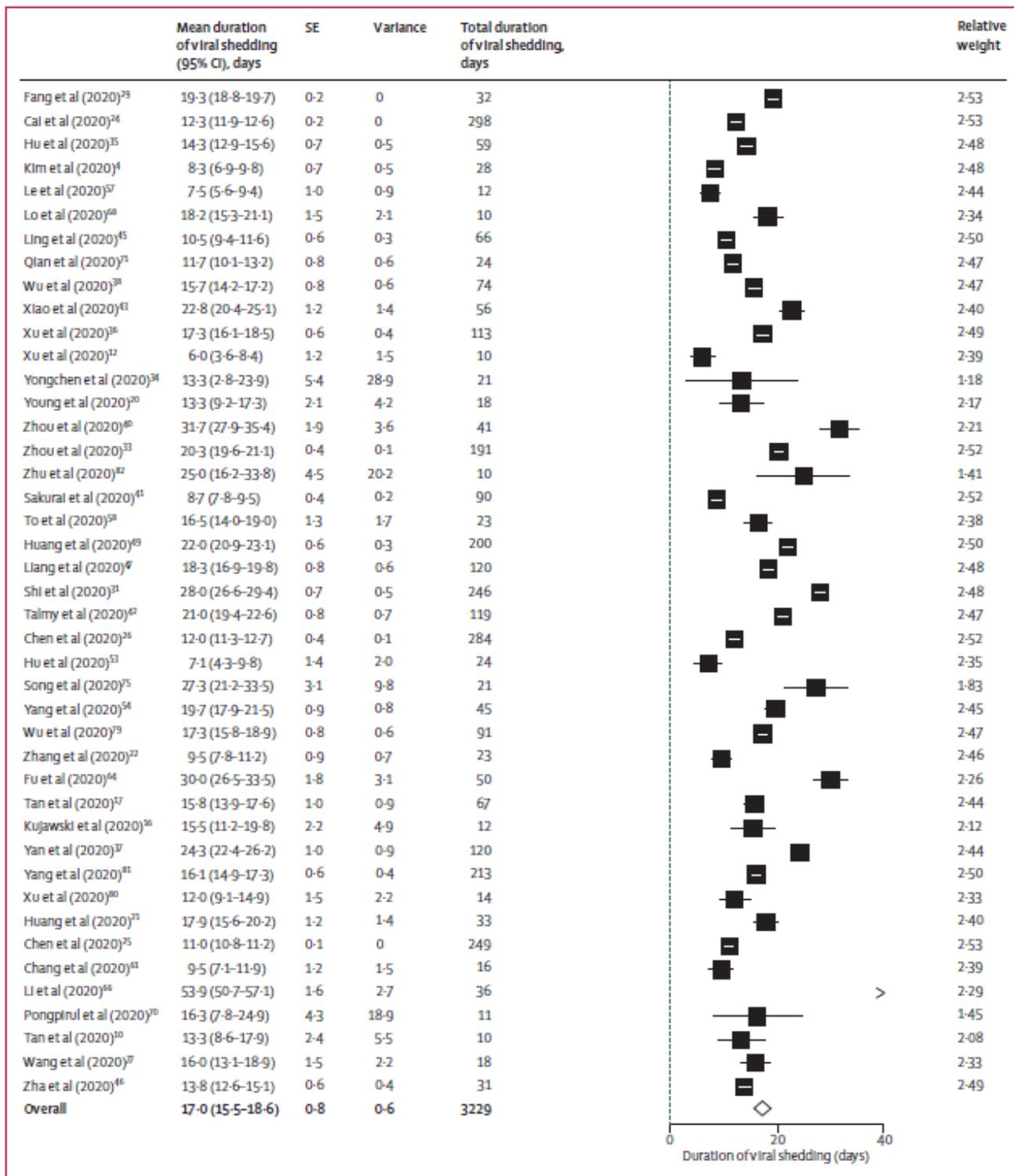


Figure 2: Pooled mean duration (days) of SARS-CoV-2 shedding from the upper respiratory tract (random-effects model)
SARS-CoV-2= severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Discusión

Esta revisión sistemática y meta-análisis proporciona datos completos sobre la dinámica viral del SARS-CoV-2, incluida la duración de la eliminación de ARN y la viabilidad del virus para cultivo. Nuestros hallazgos sugieren que, aunque los pacientes estar indicado para considerar que los pacientes ya no son infecciosos. Nuestros hallazgos sugieren que, aunque los pacientes con infección por SARS-CoV-2 podría tener una eliminación prolongada de ARN, de hasta 83 días en la infección del tracto respiratorio superior, no se aisló ningún virus vivo del cultivo más allá del día 9 de síntomas a pesar de que el ARN viral persiste con altas cargas. Este hallazgo está respaldado por varios estudios que demuestran una asociación entre la carga viral y la viabilidad del virus, sin cultivo exitoso de las muestras por debajo de un cierto umbral de carga viral. Estos hallazgos indican que, en la práctica clínica, la repetición de pruebas puede no estar indicado para considerar que los pacientes ya no son infecciosos. Las líneas de tiempo de duración de la infectividad y posterior aislamiento podrían reflejar la dinámica de la carga viral y podrían ser contados desde el inicio de los síntomas durante 10 días en los casos no graves.

La carga viral del SARS-CoV-2 pareció alcanzar un pico en la parte superior tracto respiratorio dentro de la primera semana después del inicio de síntomas, y más tarde en el tracto respiratorio inferior. Por el contrario, la carga viral de SARS-CoV alcanzó su punto máximo entre los días 10 y 14 de la enfermedad y el de MERS-CoV alcanzó su punto máximo a los 7-10 días de enfermedad. Combinado con el aislamiento de virus viables en las muestras de las vías respiratorias, principalmente durante la primera semana de enfermedad, los pacientes con infección por SARS-CoV-2 es probable que sean más infecciosos en la primera semana de enfermedad, enfatizando la importancia del aislamiento inmediato con inicio de síntomas temprano, en el curso de la enfermedad. Varios estudios informan picos de carga viral durante la fase prodrómica de la enfermedad, o en el momento de inicio de los síntomas.^{2-4,8,15-21} proporcionando una justificación para la tan eficiente propagación del SARS-CoV-2. Estos hallazgos están apoyados por la observación de los estudios de rastreo de contactos de que el mayor riesgo de transmisión ocurre muy temprano en el curso de la enfermedad (unos días antes y dentro de la primeros 5 días después del inicio de los síntomas.^{103,104} Aunque el modelado potencial de estudios estima el pico de carga viral antes del inicio de los síntomas, no identificamos ningún estudio que confirme el pico de carga viral presintomática.¹⁵

Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 se puede detectar en muestras de heces durante períodos prolongados, con detección de altas cargas virales incluso después de 3 semanas de enfermedad. En el SARS-CoV, la prevalencia de ARN en las muestras de heces fue alta, con casi todos los estudios que informaron la eliminación en las mismas. Aunque SARS-CoV viable se aisló hasta 4 semanas desde el inicio de la enfermedad, la transmisión fecal-oral no se consideró como un principal impulsor de la infección. Por el contrario, ninguno de los estudios en MERS-CoV informaron la duración de la diseminación viral en las muestras de heces y la detección de ARN fue baja.^{97,105} Hasta ahora, solo unos pocos estudios han demostrado un SARS-CoV-2 viable en muestras de heces.^{59,106} Por lo tanto, el papel de la excreción fecal en la transmisión viral sigue sin estar claro.

Las cargas virales parecen ser similares entre las personas asintomáticas y los individuos infectados sintomáticos con SARS-CoV-2. Sin embargo, la mayoría de los estudios demuestran un aclaramiento viral más rápido entre individuos asintomáticos, en comparación con que aquellos que son sintomáticos. Este hallazgo está de acuerdo con la cinética viral observada con otros virus respiratorios como influenza y MERS-CoV, en los que las personas con la infección asintomática tienen una duración más corta de la eliminación viral que los individuos sintomáticos.^{93,107} Sin embargo, los datos sobre la diseminación de virus infecciosos en los pacientes asintomáticos son demasiado escasos, como para cuantificar su transmisión potencial y así poder aportar datos para las políticas públicas sobre la duración de la cuarentena, en ausencia de testeos.

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática que examina y compara exhaustivamente la dinámica viral del SARS-CoV-2, del SARS-CoV y MERS-CoV, y es el primer meta-análisis acerca de la duración de la diseminación viral. Nuestro estudio tiene sus limitaciones. Primero, casi todos los pacientes de los estudios recibieron una variedad de tratamientos, que podrían haber modificado la dinámica de eliminación viral. En segundo lugar, éste meta-análisis identificó una heterogeneidad sustancial entre los estudios, probablemente debido a las diferencias en la población de estudio, y los enfoques de seguimiento y manejo. Además, la duración de la eliminación se informó como mediana con IQR para la mayoría de los estudios, pero los meta-análisis requieren su conversión a medianas con SD.⁶ La validez de esta conversión se basa en el supuesto de que la duración de la diseminación viral está distribuida normalmente, lo que puede no aplicarse a algunos estudios. Por último, aunque probablemente haya una gran superposición, la verdadera ventana clínica de diseminación infecciosa podría no alinearse completamente con la duración del cultivo viral.

Identificamos una revisión sistemática de la cinética de la carga del virus SARS-CoV-2 que incluía estudios publicados hasta el 12 de mayo de 2020.¹⁰⁸ Esta revisión incluyó 26 informes de casos y 13 series de casos que involucran a menos de cinco individuos, que no cumplieron con nuestros criterios de elegibilidad; estos estudios son propensos a un sesgo de selección sustancial, notificando casos atípicos con una eliminación prolongada del virus. Además, la revisión incluyó estudios que informaron la duración de la diseminación viral desde el momento del ingreso hospitalario o de la positividad de la PCR inicial. Además, no hay un meta-análisis de la duración de la eliminación viral.

Esta revisión proporciona una comprensión detallada sobre la evidencia disponible hasta ahora acerca de la dinámica viral del SARS-CoV-2 y tiene implicancias para las estrategias de control de la pandemia y las prácticas de control de infecciones. Aunque la eliminación del ARN del SARS-CoV-2 puede prolongarse en las muestras respiratorias y en las heces, el virus viable es de corta duración, con el éxito en el cultivo asociado con los niveles de la carga viral. La mayoría de los estudios detectaron el pico de carga viral del SARS-CoV-2 dentro de la primera semana de la enfermedad. Estos hallazgos destacan que las prácticas de aislamiento deben comenzar con el inicio de los primeros síntomas, incluyendo síntomas leves y atípicos que preceden a los síntomas más típicos de COVID-19. Sin embargo, dado el potencial retraso en el aislamiento de los pacientes, la contención eficaz del SARS-CoV-2 podría ser un desafío incluso con una estrategia de detección y aislamiento temprana.¹⁰⁹

Referencias

- 1 Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect* 2020; **26**: 842–47.
- 2 Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1177–79.
- 3 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; **581**: 465–69.
- 4 Kim ES, Chin BS, Kang CK, et al. Clinical course and outcomes of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a preliminary report of the first 28 patients from the Korean cohort study on COVID-19. *J Korean Med Sci* 2020; **35**: e142.
- 5 The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI systematic reviews. Checklist for case series. 2017. https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf (accessed July 6, 2020).

- 6 Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014; **14**: 135.
- 7 Cai J, Xu J, Lin D, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 1547–51.
- 8 Han MS, Seong M-W, Kim N, et al. Viral RNA load in mildly symptomatic and asymptomatic children with COVID-19, Seoul, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**: 2497–99.
- 9 L’Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Culture-competent SARS-CoV-2 in nasopharynx of symptomatic neonates, children, and adolescents. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**: 2494–97.
- 10 Tan YP, Tan BY, Pan J, Wu J, Zeng SZ, Wei HY. Epidemiologic and clinical characteristics of 10 children with coronavirus disease 2019 in Changsha, China. *J Clin Virol* 2020; **127**: 104353.
- 11 Wu Q, Xing Y, Shi L, et al. Epidemiological and clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019. *medRxiv* 2020; published online March 26. <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20027078> (preprint).
- 12 Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020; **26**: 502–05.
- 13 Zhang Z, Xiao T, Wang Y, et al. Early viral clearance and antibody kinetics of COVID-19 among asymptomatic carriers. *medRxiv* 2020; published online May 2. <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20083139> (preprint).
- 14 Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo’. *Nature* 2020; **584**: 425–29.
- 15 He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; **26**: 672–75.
- 16 Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 2020; **26**: 861–68.
- 17 Tan W, Lu Y, Zhang J, et al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020; published online March 26. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382> (preprint).
- 18 To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 565–74.
- 19 Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; **383**: 1283–86.
- 20 Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; **323**: 1488–94.
- 21 Huang J, Mao T, Li S, et al. Long period dynamics of viral load and antibodies for SARS-CoV-2 infection: an observational cohort study. *medRxiv* 2020; published online April 27. <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20071258> (preprint).
- 22 Zhang N, Gong Y, Meng F, Bi Y, Yang P, Wang F. Virus shedding patterns in nasopharyngeal and fecal specimens of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; published online March 30. <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20043059> (preprint).

- 23 Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020; **369**: m1443.
- 24 Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy* 2020; **75**: 1742–52.
- 25 Chen J, Qi T, Liu L, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* 2020; **80**: e1–6.
- 26 Chen X, Zhu B, Hong W, et al. Associations of clinical characteristics and treatment regimens with the duration of viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; **98**: 252–60.
- 27 Chen Y, Chen L, Deng Q, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; **92**: 833–40.
- 28 Fan L, Liu C, Li N, et al. Medical treatment of 55 patients with COVID-19 from seven cities in northeast China who fully recovered: a single-center, retrospective, observational study. *medRxiv* 2020; published online March 30. <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20045955> (preprint).
- 29 Fang Z, Zhang Y, Hang C, Ai J, Li S, Zhang W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect* 2020; **81**: 147–78.
- 30 Liu Y, Yan L-M, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 656–57.
- 31 Shi J, Cheng C, Yu M, et al. Systemic inflammatory cytokines associate with SARS-CoV-2 viral shedding time in Covid-19 inpatients. *Res Sq* 2020; published online May 29. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-31556/v1> (preprint).
- 32 Tan L, Kang X, Ji X, et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. *Med* 2020; published online May 19. <https://doi.org/10.1016%2Fj.medj.2020.05.002>.
- 33 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; **395**: 1054–62.
- 34 Yongchen Z, Shen H, Wang X, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020; **9**: 833–36.
- 35 Hu X, Xing Y, Jia J, et al. Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19. *Sci Total Environ* 2020; **728**: 13881
- 36 Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 799–806.
- 37 Yan D, Liu X-Y, Zhu YN, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of lopinavir/ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J* 2020; **56**: 2000799.
- 38 Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; **5**: 434–35.
- 39 Tian D, Wang L, Wang X, et al. Clinical research and factors associated with prolonged duration of viral shedding in patients with COVID-19. *Res Sq* 2020; published online June 1. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-29818/v1> (preprint).
- 40 Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. The duration of viral shedding of discharged patients with severe COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; published online April 17. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa451>.

- 41 Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; **383**: 885–86.
- 42 Talmy T, Tsur A, Shabtay O. Duration of SARS-CoV-2 detection in Israel Defense Forces soldiers with mild COVID-19. *J Med Virol* 2020; published online July 30. <https://doi.org/10.1002/jmv.26374>.
- 43 Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2020; published online April 19. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa460>.
- 44 Shastri A, Wheat J, Agrawal S, et al. Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: high ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs. *medRxiv* 2020; published online April 17. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20060566> (preprint).
- 45 Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J* 2020; **133**: 1039–43.
- 46 Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust* 2020; **212**: 416–20.
- 47 Liang M, Chen P, He M, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Res Sq* 2020; published online May 11. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-27386/v1> (preprint).
- 48 Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; **395**: 1695–704.
- 49 Huang H, Guan L, Yang Y, et al. Chloroquine, arbidol (umifenovir) or lopinavir/ritonavir as the antiviral monotherapy for COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Res Sq* 2020; published online April 24. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-24667/v1> (preprint).
- 50 Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; **96**: 288–90.
- 51 Chau NVV, Thanh Lam V, Thanh Dung N, et al. The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2020; published online June 4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa711>.
- 52 Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2081–90.
- 53 Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; **63**: 706–11.
- 54 Yang R, Gui X, Xiong Y. Comparison of clinical characteristics of patients with asymptomatic vs symptomatic coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2020; **3**: e2010182.
- 55 Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis* 2020; published online May 22. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>.
- 56 La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; **39**: 1059–61.

- 57 Le TQM, Takemura T, Moi ML, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 shedding by travelers, Vietnam, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**: 1624–26.
- 58 To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020; **71**: 841–43.
- 59 Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerg Infect Dis J* 2020; **26**: 1920–22.
- 60 Andersson M, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood samples from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *medRxiv* 2020; published online June 17. <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20105486> (preprint).
- 61 Chang D, Mo G, Yuan X, et al. Time kinetics of viral clearance and resolution of symptoms in novel coronavirus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; **201**: 1150–52.
- 62 Chen X, Ling J, Mo P, et al. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients. *medRxiv* 2020; published online March 6. <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030437> (preprint).
- 63 Corman VM, Rabenau HF, Adams O, et al. SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion* 2020; **60**: 1119–22.
- 64 Fu S, Fu X, Song Y, et al. Virologic and clinical characteristics for prognosis of severe COVID-19: a retrospective observational study in Wuhan, China. *medRxiv* 2020; published online April 6. <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20051763> (preprint).
- 65 Huang L, Chen Z, Ni L, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammatory responses and viral clearance in COVID-19 patients: a multicenter retrospective cohort study. *Res Sq* 2020; published online May 8. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-27366/v1> (preprint).
- 66 Li N, Wang X, Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: not a rare phenomenon. *J Med Virol* 2020; **92**: 2286–87.
- 67 Liu L, Liu W, Zheng Y, et al. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes Infect* 2020; **22**: 206–11.
- 68 Lo IL, Lio CF, Cheong HH, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci* 2020; **16**: 1698–707.
- 69 Lou B, Li T-D, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J* 2020; **56**: 2000763.
- 70 Pongpirul WA, Mott JA, Woodring JV, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with coronavirus disease, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**: 1580–85.
- 71 Qian GQ, Chen XQ, Lv DF, et al. Duration of SARS-CoV-2 viral shedding during COVID-19 infection. *Infect Dis* 2020; **52**: 511–12.
- 72 Quan W, Zheng Q, Tian J, et al. No SARS-CoV-2 in expressed prostatic secretion of patients with coronavirus disease 2019: a descriptive multicentre study in China. *medRxiv* 2020; published online March 30. <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044198> (preprint).

- 73 Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology* 2020; **127**: 977–79.
- 74 Song C, Wang Y, Li W, et al. Detection of 2019 novel coronavirus in semen and testicular biopsy specimen of COVID-19 patients. *medRxiv* 2020; published online April 10. <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20042333> (preprint).
- 75 Song R, Han B, Song M, et al. Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China. *J Infect* 2020; **81**: e26–30.
- 76 Tu Y-H, Wei Y-Y, Zhang D-W, Chen C-S, Hu X-W, Fei G. Analysis of factors affected the SARS-CoV-2 viral shedding time of COVID-19 patients in Anhui, China: a retrospective study. *Res Sq* 2020; published online April 6. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-20954/v1> (preprint).
- 77 Wang L, Gao Y-h, Lou L-L, Zhang G-J. The clinical dynamics of 18 cases of COVID-19 outside of Wuhan, China. *Eur Respir J* 2020; **55**: 2000398.
- 78 Wang S, Tu J, Sheng Y. Clinical characteristics and fecal-oral transmission potential of patients with COVID-19. *medRxiv* 2020; published online May 6. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20089094> (preprint).
- 79 Wu B, Lei Z-Y, Wu K-L, et al. Epidemiological and clinical features of imported and local patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hainan, China. *SSRN* 2020; published online March 24. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3555222> (preprint)
- 80 Xu I. Zhang X, Song W, et al. Conjunctival polymerase chain reaction-tests of 2019 novel coronavirus in patients in Shenyang, China. *medRxiv* 2020; published online Feb 25. <https://doi.org/10.1101/2020.02.23.20024935> (preprint).
- 81 Yang Y, Yang M, Shen C, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020; published online Feb 17. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493> (preprint).
- 82 Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. *Eur Urol* 2020; **18**: 18.
- 83 Chan PK, To WK, Ng KC, et al. Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis* 2004; **10**: 825–31.
- 84 Chen WJ, Yang JY, Lin JH, et al. Nasopharyngeal shedding of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus is associated with genetic polymorphisms. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: 1561–69.
- 85 Liu W, Tang F, Fontanet A, et al. Long-term SARS coronavirus excretion from patient cohort, China. *Emerg Infect Dis* 2004; **10**: 1841–43.
- 86 Xu D, Zhang Z, Jin L, et al. Persistent shedding of viable SARS-CoV in urine and stool of SARS patients during the convalescent phase. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; **24**: 165–71.
- 87 Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2004; **363**: 1699–700.
- 88 Kwan BC, Leung CB, Szeto CC, et al. Severe acute respiratory syndrome in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1883–88.

- 89 Leong HN, Chan KP, Khan AS, et al. Virus-specific RNA and antibody from convalescent-phase SARS patients discharged from hospital. *Emerg Infect Dis* 2004; **10**: 1745–50.
- 90 Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; **361**: 1767–72.
- 91 Min CK, Cheon S, Ha NY, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016; **6**: 25359.
- 92 Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 2129–32.
- 93 Al Hosani FI, Pringle K, Al Mulla M, et al. Response to emergence of Middle East respiratory syndrome coronavirus, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2013–2014. *Emerg Infect Dis* 2016; **22**: 1162–68.
- 94 Oh MD, Park WB, Choe PG, et al. Viral load kinetics of MERS coronavirus infection. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1303–05.
- 95 Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, et al. Critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome: a multicenter retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2017; **45**: 1683–95.
- 96 Hong KH, Choi JP, Hong SH, et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax* 2018; **73**: 286–89.
- 97 Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2016; **62**: 477–83.
- 98 Muth D, Corman VM, Meyer B, et al. Infectious Middle East respiratory syndrome coronavirus excretion and serotype variability based on live virus isolates from patients in Saudi Arabia. *J Clin Microbiol* 2015; **53**: 2951–55.
- 99 Al-Jasser FS, Nouh RM, Youssef RM. Epidemiology and predictors of survival of MERS-CoV infections in Riyadh region, 2014–2015. *J Infect Public Health* 2019; **12**: 171–77.
- 100 Alkendi F, Nair SC, Hashmey R. Descriptive epidemiology, clinical characteristics and outcomes for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infected patients in AlAin – Abu Dhabi Emirate. *J Infect Public Health* 2019; **12**: 137.
- 101 Park WB, Poon LLM, Choi SJ, et al. Replicative virus shedding in the respiratory tract of patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Int J Infect Dis* 2018; **72**: 8–10.
- 102 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; **395**: 1569–78.
- 103 Wang Y, Tian H, Zhang L, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health* 2020; **5**: e002794.
- 104 Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng TC, Huang WT, Lin HH. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med* 2020; **180**: 1156–63.
- 105 Memish A. Viral shedding and antibody response in MERS. *Vox Sang* 2016; **111** (suppl 1): 48–49.
- 106 Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; **323**: 1843–44.

107 Ip DKM, Lau LLH, Leung NHL, et al. Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic influenza virus infections in the community. *Clin Infect Dis* 2017; **64**: 736–42.

108 Walsh KA, Jordan K, Clyne B, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect* 2020; **81**: 357–71.

109 Kretzschmar ME, Rozhnova G, Bootsma MCJ, van Boven M, van de Wijgert JHHM, Bonten MJM. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020; **5**: e452–59.