

Transmisión del SARS-CoV-2 desde personas sin síntomas de COVID-19

Michael A. Johansson, PhD; Talia M. Quandelacy, PhD, MPH; Sarah Kada, PhD; Pragati Venkata Prasad, MPH; Molly Steele, PhD, MPH; John T. Brooks, MD; Rachel B. Slayton, PhD, MPH; Matthew Biggerstaff, ScD, MPH; Jay C. Butler, MD

COVID-19 Response, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (Johansson, Quandelacy, Kada, Prasad, Steele, Brooks, Slayton, Biggerstaff); Office of the Deputy Directory for Infectious Diseases, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (Johansson, Slayton, Biggerstaff, Butler).

Fondos/ apoyo: US Centers for Disease Control and Prevention's coronavirus disease 2019 response.

JAMA, doi:[10.1001/jamanetworkopen.2020.35057](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057), 7 de enero, 2021.

Resumen

IMPORTANCIA. EL SARS-CoV-2, el agente etiológico del COVID-19, se transmite fácilmente de persona a persona. El control óptimo del COVID-19 depende de dirigir los recursos y los mensajes de salud a los esfuerzos de mitigación, que son los que más probablemente evitarán la transmisión, pero se ha cuestionado la importancia relativa de tales medidas.

OBJETIVO. Evaluar la proporción de transmisiones del SARS-CoV-2 en la comunidad que probablemente ocurren a partir de personas sin síntomas.

DISEÑO, ENTORNO Y PARTICIPANTES. Este modelo analítico de decisión evaluó la cantidad de transmisiones a partir de individuos presintomáticos, nunca sintomáticos y sintomáticos en una variedad de escenarios en los que, la proporción de transmisiones de personas que nunca desarrollan síntomas (es decir, permanecen asintomáticos), y el período infeccioso, se varió de acuerdo con las mejores estimaciones publicadas. Para todas las estimaciones, se utilizaron los datos de un metaanálisis para establecer el período de incubación en una mediana de 5 días. La duración del período infeccioso se mantuvo en 10 días y el pico de infecciosidad se varió entre 3 y 7 días (-2 y +2 días en relación con la mediana del período de incubación). La proporción general de SARS-CoV-2 se varió entre 0% y 70%, para evaluar una amplia gama de posibles proporciones.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS. El nivel de transmisión del SARS-CoV-2 desde individuos presintomáticos, nunca sintomáticos y sintomáticos.

RESULTADOS. Las suposiciones iniciales para el modelo fueron que la infecciosidad máxima ocurría en la mediana de aparición de los síntomas, y que el 30% de las personas con infección nunca desarrollan síntomas, y que son en un 75% tan infecciosos como aquellos que desarrollan síntomas. Combinados, estos supuestos de referencia implican que las personas con infección y que nunca desarrollan síntomas, pueden representar aproximadamente el 24% de toda la transmisión. En base a este caso, el 59% de toda la transmisión provino de transmisión asintomática, que comprende el 35% de individuos presintomáticos y el 24% de individuos que nunca desarrollan síntomas. Bajo una amplia gama de valores para cada uno de estos supuestos, al menos el 50% de las nuevas infecciones de SARS-CoV-2 se estimaron que se originaron por la exposición a personas infectadas, pero sin síntomas.

CONCLUSIONES Y PERTINENCIA. En este modelo analítico de decisión, de múltiples escenarios de proporciones de individuos asintomáticos con COVID-19 y períodos infecciosos, la transmisión a partir de los individuos asintomáticos representa más de la mitad de todas las transmisiones. Además de la identificación y aislamiento de las personas con COVID-19 sintomático, el control efectivo de la propagación requerirá reducir el riesgo de transmisión de las personas con infección que no tienen síntomas. Estos hallazgos sugieren que medidas como el uso de máscaras, higiene de manos, el distanciamiento y los tests estratégicos de las personas que no están enfermas, serán fundamentales para frenar la propagación del COVID-19, hasta que estén disponibles y se utilicen ampliamente vacunas seguras y eficaces.

Puntos clave

Pregunta ¿Qué proporción de la propagación del COVID-19 está asociada con la transmisión del SARS-CoV-2 a partir de personas sin síntomas?

Hallazgos En este modelo de decisión analítica, que evalúa múltiples escenarios para el período infeccioso, y la proporción de transmisión, a partir de personas que nunca han tenido síntomas de COVID-19, se estimó que la transmisión a partir de los individuos asintomáticos representaba más de la mitad de toda la transmisión.

Significado Los hallazgos de este estudio sugieren que la identificación y aislamiento de solo las personas con síntomas COVID-19 no controlará la propagación en curso del SARS-CoV-2.

Introducción

A medida que el SARS-CoV-2, el nuevo coronavirus causante del COVID-19, comenzó a extenderse a nivel mundial, se hizo evidente que este, a diferencia del SARS-CoV en el brote del 2003, estrechamente relacionado, no podía ser contenido solo por el cribado basado en síntomas. Las infecciones asintomáticas y clínicamente leves fueron poco frecuentes durante el brote de SARS-CoV del 2003, y no se informaron casos de transmisión de personas antes de la aparición de los síntomas.¹ El SARS-CoV-2 se propaga más rápido que el SARS-CoV y la evidencia acumulada mostró que el SARS-CoV-2, a diferencia del SARS-CoV, se transmite a partir de personas sin síntomas. Sin embargo, las medidas para reducir la transmisión de personas que no tienen síntomas de COVID-19 se han vuelto controvertidas y politizadas, y probablemente han tenido efectos negativos en la economía y muchas actividades sociales. El control óptimo del COVID-19 depende de dirigir los recursos y los mensajes de salud hacia los esfuerzos de mitigación que tengan más probabilidades de prevenir la transmisión. La importancia relativa, de las medidas de mitigación que puedan prevenir la transmisión de personas sin síntomas, ha sido discutida. La determinación de la proporción de la transmisión del SARS-CoV-2, que ocurre a partir de personas sin síntomas, es fundamental para priorizar las prácticas y políticas de control.

La transmisión por personas infectadas pero que no presentan ningún síntoma puede deberse a 2 diferentes estados de infección: individuos presintomáticos (que son infecciosos antes de

desarrollar síntomas) e individuos que nunca experimentan síntomas (infecciones asintomáticas, a los que nos referiremos como nunca sintomático). Los primeros estudios de modelado de datos de casos de COVID-19 encontraron que, el intervalo generacional del SARS-CoV-2, fue más corto que el intervalo de serie, lo que indica que, el promedio de tiempo entre que una es persona infectada y que esa persona infecta a otra fue más corto que el tiempo promedio en que esa persona desarrolla síntomas y que la persona infectada desarrolla síntomas.²⁻⁵ Este hallazgo significó que la epidemia estaba creciendo más rápido de lo esperado si la transmisión solo se limitara al período de enfermedad durante el cual los individuos estuvieran sintomáticos. Cuando una segunda generación de individuos estaba desarrollando síntomas, una tercera generación ya estaba siendo infectada. Los datos epidemiológicos de principios de la pandemia también sugirieron la posibilidad de transmisión presintomática,^{6,7} y los estudios de laboratorio confirmaron que los niveles de ARN viral en las secreciones respiratorias ya eran elevados en el momento de la aparición de los síntomas.⁸⁻¹⁰

La transmisión asintomática del SARS-CoV-2 también ocurre debido a personas con infección que nunca son sintomáticos (o que experimentan síntomas muy leves o casi irreconocibles). La proporción de personas con infección que nunca presentan síntomas aparentes es difícil de cuantificar porque requiere un muestreo clínico prospectivo intensivo y un cribado de síntomas de una muestra representativa de individuos con y sin infección. No obstante, la evidencia de los estudios de contactos domiciliarios indica que las infecciones sintomáticas, asintomáticas, o muy leves ocurren,¹¹⁻¹⁴ y que la evidencia de laboratorio y epidemiológica sugiere que los individuos que nunca desarrollan síntomas pueden transmitir a lo demás el SARS-CoV-2 tanto como las personas con síntomas.^{9,15,16}

Métodos

El CDC determinó que este estudio analítico de decisiones, que no implicó la inscripción de sujetos humanos, no requería de la aprobación de la junta de revisión institucional. Usamos un modelo simple para evaluar la proporción de transmisión de presintomáticos (es decir, infecciosos antes del inicio de los síntomas), nunca sintomáticos, y los individuos sintomáticos en una variedad de escenarios en los que variamos el tiempo del período infeccioso para evaluar las diferentes contribuciones de transmisión presintomática y la proporción de transmisión de personas que nunca desarrollaron síntomas (es decir, permanecer asintomático).

Para todas las estimaciones utilizamos datos de un metaanálisis de 8 estudios de China para establecer el período de incubación en una mediana de 5 días, con el 95% de los individuos sintomáticos que desarrollan síntomas al día 12.¹⁷ Por lo tanto, la probabilidad diaria (t) de aparición de síntomas (p_{so}) para las personas que desarrollan los síntomas fue:

$$p_{so}(t) = F_{\text{Log-Normal}}(t, \text{logmean} = 1.63, \text{logsd} = 0.5).$$

Para aproximar una distribución del período infeccioso, asumimos que el pico de la infecciosidad ocurre, en promedio, al mismo tiempo que el período medio de incubación, de modo que la infecciosidad comienza antes del inicio de los síntomas (**Tabla**).^{9,12,14-16,18,20} Luego asumimos que la infecciosidad (I) a lo largo del tiempo se puede aproximar mediante una función de densidad f y que en promedio, una persona es infecciosa durante aproximadamente 10 días (es decir, el 98% de la transmisión ocurre dentro de un período de 10 días)¹¹:

$I(t) = f_v(t, \text{modo} = 5, \text{intervalo} = 10)$.

Para todas las estimaciones, mantuvimos la duración del período infeccioso en 10 días, pero variamos el modo entre 3 y 7 días (-2 y +2 días en relación con la mediana del período de incubación).

También existe incertidumbre sobre la proporción de personas con infección que nunca desarrollan síntomas (p_{ns}) y la contribución relativa de estas infecciones a la transmisión (r_{ns}). Las estimaciones de las p_{ns} varían desde un solo dígito hasta más del 50%, muchos con posibles sesgos relacionados con la población en estudio (por ejemplo, edad, prevalencia de comorbilidades) y el alcance del seguimiento a largo plazo^{12-14,19,20} (**Tabla**). Hicimos una suposición inicial de que el 30% de las personas con infección nunca son sintomáticas y luego evaluamos supuestos más altos y bajos. También hicimos un supuesto de referencia que las personas con infecciones asintomáticas son, en promedio, un 75% tan infecciosas como las que las que tienen infecciones sintomáticas.^{9,15,16} Combinadas, estas suposiciones iniciales implican que, las personas con infección que nunca presentan un síntoma, pueden representar aproximadamente el 24% de toda la transmisión (T):

$$T_{ns} = p_{ns} \times r_{ns} / (p_{ns} \times r_{ns} + [1 - p_{ns}]).$$

Variamos esta proporción general, T_{ns} , entre 0% y 70% para evaluar una amplia gama de posibles dimensiones. La proporción diaria de transmisión de individuos después del inicio de los síntomas (T_s), por lo tanto fue:

$$T_s(t) = (1 - T_{ns}) \times p_{so}(t) \times I(t),$$

y la proporción diaria de transmisión de individuos presintomáticos (T_{ps}), es decir, aquellos que desarrollan síntomas, pero que se vuelven infecciosos antes de la aparición de los síntomas, es:

$$T_{ps}(t) = 1 - T_s(t) - T_{ns}.$$

Modificamos los supuestos de la línea de base para considerar la importancia relativa de los diferentes niveles de la transmisión de los nunca sintomáticos y presintomáticos. El código está disponible en el eAppendix en el Suplemento.

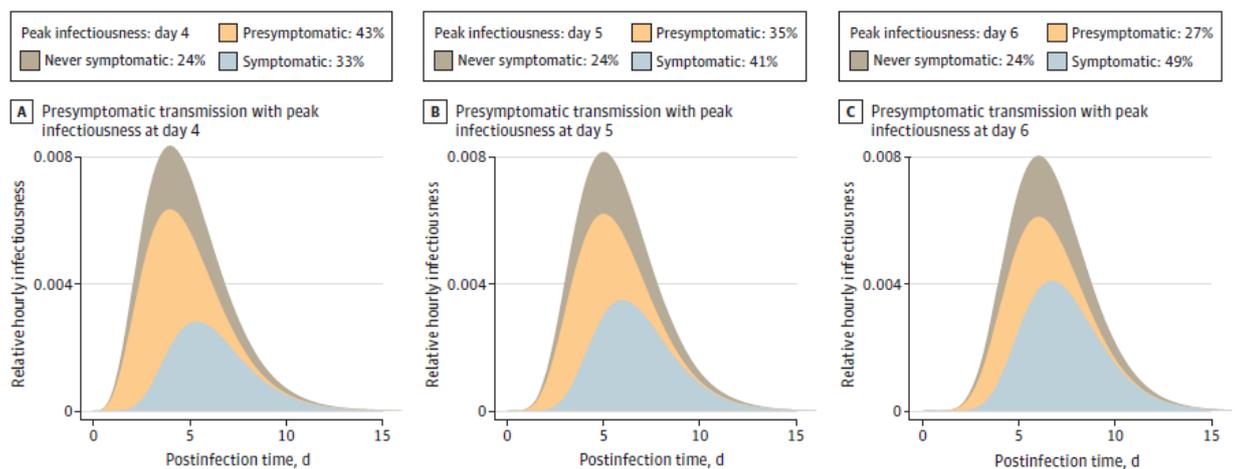
Análisis estadístico

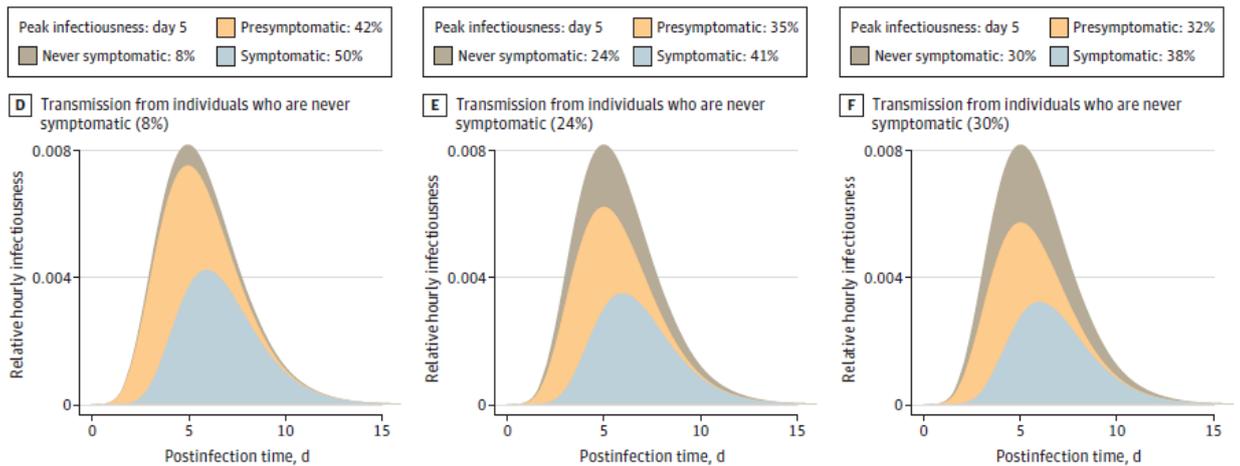
Todos los análisis se realizaron en R versión 4.0.1 (Proyecto R para Computación Estadística). No se realizó prueba estadística, por lo que no se estableció un nivel de significancia preespecificado.

Table. Key Assumptions and Evidence Informing Those Assumptions

Source	Evidence base	Estimate or assumption
Assumptions for presymptomatic transmission		
Peak infectiousness relative to onset, d		
Casey et al, 2020 ¹⁸	Range, 17 studies	-3 to 1.2 d
Assumed baseline	NA	0 d
Assumed range	NA	-2 to 2 d
Assumptions for never symptomatic transmission		
Proportion never symptomatic		
Oran et al, 2020 ¹²	Inferred range, 16 studies	30% to 45%
Buitrago-Garcia et al, 2020 ¹⁴	Meta-estimate, 7 studies	26% to 37%
Davies et al, 2020 ²⁰	Age-dependent estimate, 6 studies	20% to 70%
Assumed baseline	NA	30%
Relative infectiousness of individuals who never have symptoms		
Lee et al, 2020 ⁹	303 patients, assessment of viral shedding	Approximately 100%
Chaw et al, 2020 ¹⁵	1701 secondary contacts	40% to 140%
Mc Evoy et al, 2020 ¹⁶	Inferred range, 6 studies	40% to 70%
Assumed baseline		75%
Overall proportion of individuals who never have symptoms transmission		
Assumed range	NA	0% to 70%

Figure 1. The Contribution of Asymptomatic Transmission Under Different Infection Profiles





La curva superior de cada panel representa la infecciosidad relativa media por hora, como que mientras las curvas inferiores cambian bajo diferentes supuestos, el total por hora de la infecciosidad es igual a 1 en todos los casos. Dentro de cada curva, el área coloreada indica la proporción de transmisión de cada clase de individuos. La porción atribuida a los individuos con síntomas (azul claro), también se puede interpretar como la máxima proporción de la transmisión que se puede controlar mediante el aislamiento inmediato de todos los casos sintomáticos. Los paneles A, B y C muestran diferentes niveles de transmisión presintomática. Calibramos la infecciosidad al pico en el día 4 (A), 5 (B; mediana del período de incubación), o 6 (C) días. Los paneles D, E y F muestran diferentes proporciones de transmisión de individuos que nunca presentan síntomas: 8% (C; p. ej., 10% nunca presentan síntomas y 75% de infectividad relativa), 24% (D; línea de base, 30% nunca sintomática y 75% de infectividad relativa) y 30% (E; p. ej., 30% nunca sintomático y 100% de infectividad relativa).

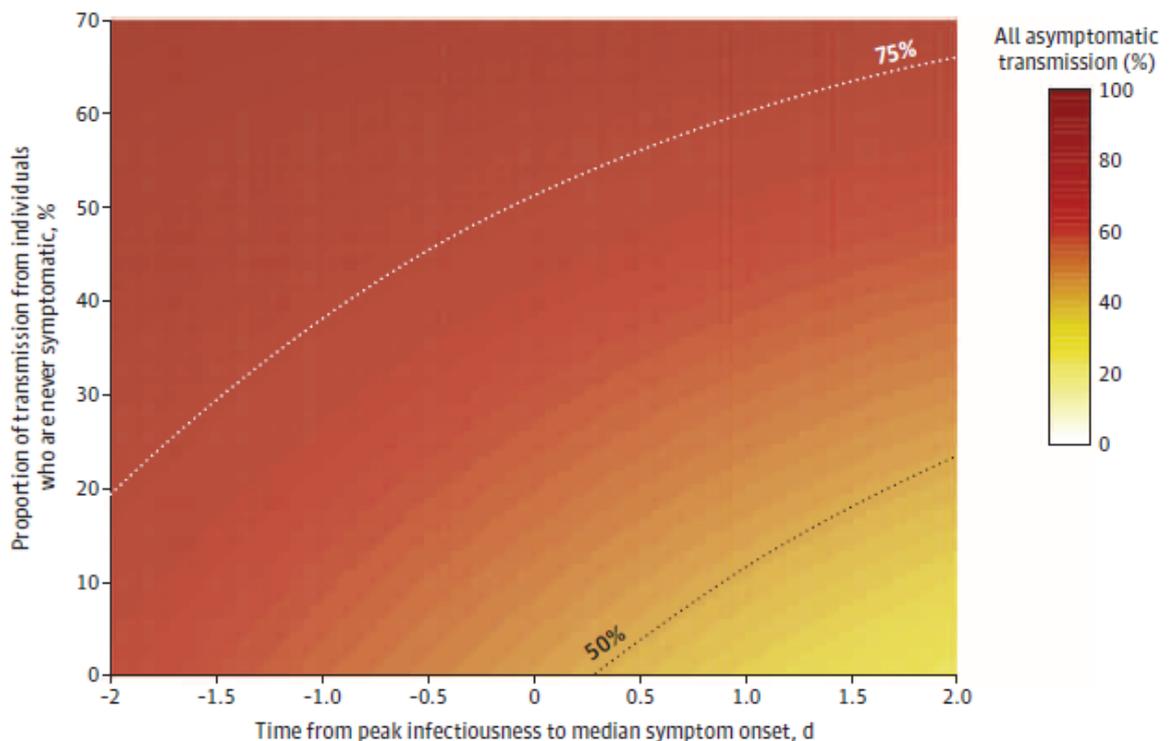
Resultados

Según los supuestos iniciales, aproximadamente el 59% de toda la transmisión provino de individuos asintomáticos: 35% de individuos presintomáticos y 24% de individuos que nunca fueron sintomáticos (**Figura 1**). Debido a que cada componente es incierto, evaluamos diferentes tiempos del pico de contagiosidad relativa al inicio de la enfermedad, y diferentes proporciones de transmisión a partir de los individuos que nunca presentan síntomas. Manteniendo el 24% de transmisión a partir de las personas que nunca van a desarrollar síntomas, pero cambiando el pico de infecciosidad a 1 día antes (al día 4), aumentó la transmisión presintomática al 43%, y toda transmisión asintomática al 67% (**Figura 1A**). Un pico posterior (es decir, día 6), disminuyó la transmisión presintomática al 27% y toda la transmisión asintomática al 51% (**Figura 1C**).

Manteniendo constante el día de máxima infecciosidad en el día 5, y disminuyendo la proporción de transmisión de individuos que nunca son sintomáticos al 10% con una infecciosidad relativa del 75% (hipótesis de referencia), la proporción de toda la transmisión de aquellos que nunca desarrollan síntomas disminuyó al 8%, la transmisión presintomática aumentó al 42% y combinada, la transmisión asintomática fue el 50% de toda la transmisión (**Figura 1D**). Por el contrario, si la proporción de aquellos que alguna vez desarrollaron síntomas fue del 30% y su contagiosidad relativa aumentó al 100%, contribuyeron con el 30% de toda la transmisión, la transmisión presintomática fue del 32% y la transmisión asintomática fue el 62% de toda la transmisión (**Figura 1F**).

Persiste la incertidumbre con respecto a la magnitud de los síntomas, tanto en la transmisión a partir de presintomáticos como de los nunca sintomáticos. Por lo tanto, analizamos una gama más amplia de cada uno de estos componentes, con un pico de infecciosidad que varía entre 2 días antes de la mediana de inicio de síntomas (transmisión más presintomática) a 2 días después (transmisión menos presintomática) y con la transmisión a partir de nunca sintomáticos variando de 0% a 70% (**Figura 2**). Bajo esta gama más amplia de escenarios, la mayoría supuestos combinados del momento pico de infecciosidad y de la transmisión de individuos que nunca tienen síntomas, indican que al menos el 50% de las nuevas infecciones por SARS-CoV-2 probablemente se originaron en individuos sin síntomas en el momento de la transmisión. Si más del 30% de la transmisión fue de individuos que nunca han tenido síntomas, la transmisión asintomática total fue superior al 50% con cualquier valor de infecciosidad máxima, hasta 2 días después de la mediana del tiempo de aparición de los síntomas. Si el pico de infecciosidad fue en cualquier momento aproximadamente 6 horas antes del tiempo medio de aparición de los síntomas, más del 50% de la transmisión provino de personas sin síntomas, independientemente de la proporción de aquellos que nunca presentan síntomas. Incluso una suposición muy conservadora de contagiosidad máxima 2 días después de la mediana del inicio, y el 0% de la transmisión de personas nunca sintomáticas, resultó en más del 25% de la transmisión a partir de personas asintomáticas.

Figure 2. Combined Transmission From Individuals Who Are Presymptomatic and Those Who Never Have Symptoms



Los colores indican la proporción de transmisión debida a todas las personas sin síntomas en el momento de transmisión, incluida la transmisión a partir de presintomáticos (eje x, el momento del pico de infecciosidad en relación con inicio de síntomas) y transmisión a partir de individuos que nunca son sintomáticos (eje y). Por ejemplo, la infecciosidad máxima al mismo tiempo que la mediana de inicio de los síntomas (0 días de diferencia) con un 10% de transmisión de personas que nunca desarrollan síntomas significaría que aproximadamente el 51% de la transmisión es a partir de individuos asintomáticos.

Discusión

Los hallazgos presentados aquí complementan una evaluación anterior²¹ y refuerzan la importancia de la transmisión asintomática: en una variedad de escenarios plausibles, al menos el 50% de la transmisión se estima que ha ocurrido a partir de personas sin síntomas. Esta proporción global de transmisión a partir de individuos presintomáticos y nunca sintomáticos es clave para identificar las medidas de mitigación que puedan controlar el SARS-CoV-2. Por ejemplo, si el número de reproducción (R) en un determinado ajuste es de 2.0, entonces se necesita al menos una reducción del 50% en la transmisión para impulsar el número de reproducción por debajo de 1.0. Dado que, en algunos entornos, R es probablemente mucho mayor que 2 y más de la mitad de las transmisiones pueden provenir de personas asintomáticas en el momento de la transmisión, el control eficaz debe mitigar el riesgo de transmisión a partir de personas sin síntomas.

Limitaciones

Este estudio tiene limitaciones. Primero, usamos un modelo simplista para representar un fenómeno complejo, es decir, la infecciosidad promedio de las infecciones por SARS-CoV-2 a lo largo del tiempo. Usamos este modelo deliberadamente para probar suposiciones sobre el momento del pico de infecciosidad y la transmisión entre personas asintomáticas para que pudiéramos variar solo estos 2 parámetros críticos y evaluar sus efectos relativos. Por lo tanto, estos resultados carecen de precisión cuantitativa, pero demuestran los roles cualitativos de estos 2 componentes y muestran que en una amplia gama de posibles supuestos, el hallazgo de que la transmisión asintomática es un componente crítico de la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2, permanece constante.

Como se discutió aquí, las proporciones exactas de transmisiones a partir de los individuos presintomáticos y los nunca sintomáticos no se conocen. Esto también se aplica a las estimaciones del período de incubación, que se basan en la exposición individual y las ventanas de inicio de síntomas, que son difíciles de observar con precisión y, por lo tanto, incluyen una incertidumbre sustancial incluso cuando se aprovechan las estimaciones de varios estudios. Además, es probable que varíen sustancialmente en diferentes poblaciones. Por ejemplo, es más probable que las personas mayores, respecto a las más jóvenes, experimenten síntomas,²⁰ por lo que, en poblaciones de personas mayores, nunca la transmisión asintomática puede ser menos importante. Sin embargo, los grupos de edad específicos rara vez están exclusivamente aislados de otros grupos de edad, por lo que el riesgo de transmisión asintomática sigue siendo importante en esos grupos y más aún en los grupos de edad más jóvenes, en los que la transmisión puede ser aún más dominada por la transmisión asintomática.²⁰

La dinámica de transmisión del mundo real tampoco depende por completo de la dinámica individual del nivel de infecciosidad a lo largo del tiempo. Ahora que COVID-19 es ampliamente reconocido, las personas con síntomas de COVID-19 probablemente se aíslan, y reduzcan aún más la proporción de transmisión de individuos sintomáticos, cambiando una mayor proporción de transmisión a aquellos que no presentan síntomas. En este sentido, las estimaciones aquí representan el extremo inferior de la proporción de transmisión asintomática, en presencia de intervenciones para reducir la transmisión sintomática.

Conclusiones

Bajo una variedad de supuestos de transmisión presintomática y de transmisión de individuos con infección que nunca desarrollan síntomas, el modelo presentado aquí estimó que más de la mitad de la transmisión proviene de personas asintomáticas. En ausencia de un uso efectivo y generalizado de terapias o vacunas que pueden acortar o eliminar la infectividad, el control del SARS-CoV-2 no puede depender únicamente de identificar y aislar los casos sintomáticos; incluso si es implementado de manera efectiva, esta estrategia sería insuficiente. Estos hallazgos sugieren que el control también requiere reducir el riesgo de transmisión de personas con infección que no tienen síntomas. Medidas como el uso de mascarillas y el distanciamiento social ayudan a las personas a protegerse ellos mismos y, si están infectados, a reducir el riesgo para sus comunidades.²¹ Estas medidas también pueden complementarse con testeos estratégicos de personas que no están enfermas, como aquellas que están expuestas a casos conocidos (por ejemplo, rastreo de contactos) o que tienen un alto riesgo de exponer a otros (por ejemplo, personal de instituciones cerradas, aquellos con contacto frecuente con el público). Son imperativas múltiples medidas que aborden eficazmente el riesgo de transmisión en ausencia de síntomas para controlar el SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stohr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2431-2441. doi:[10.1056/NEJMra032498](https://doi.org/10.1056/NEJMra032498)
2. Tindale LC, Stockdale JE, Coombe M, et al. Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset. *Elife*. 2020;9:e57149. doi:[10.7554/eLife.57149](https://doi.org/10.7554/eLife.57149)
3. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis*. 2020;93:284-286. doi:[10.1016/j.ijid.2020.02.060](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060)
4. Zhao S, Gao D, Zhuang Z, et al. Estimating the serial interval of the novel coronavirus disease (COVID-19): a statistical analysis using the public data in Hong Kong from January 16 to February 15, 2020. *Front Phys*. Published online September 17, 2020. doi:[10.3389/fphy.2020.00347](https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00347)
5. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1341-1343. doi:[10.3201/eid2606.200357](https://doi.org/10.3201/eid2606.200357)
6. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):411-415. doi:[10.15585/mmwr.mm6914e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e1)
7. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(5):1052-1054. doi:[10.3201/eid2605.200198](https://doi.org/10.3201/eid2605.200198)
8. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-675. doi:[10.1038/s41591-020-0869-5](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5)

9. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med*. 2020. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.3862](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862)
10. Benefield AE, Skrip LA, Clement A, Althouse RA, Chang S, Althouse BM. SARS-CoV-2 viral load peaks prior to symptom onset: a systematic review and individual-pooled analysis of coronavirus viral load from 66 studies. *medRxiv*. Preprint published online September 30, 2020. doi:[10.1101/2020.09.28.20202028](https://doi.org/10.1101/2020.09.28.20202028)
11. Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ Open*. 2020; 10(8):e039856. doi:[10.1136/bmjopen-2020-039856](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039856)
12. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection : a narrative review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362-367. doi:[10.7326/M20-3012](https://doi.org/10.7326/M20-3012)
13. Poletti P, Tirani M, Cereda D, et al. Probability of symptoms and critical disease after SARS-CoV-2 infection. arXiv. Preprint published online June 22, 2020. Accessed December 10, 2020. <https://arxiv.org/abs/2006.08471>
14. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(9): e1003346. doi:[10.1371/journal.pmed.1003346](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346)
15. Chaw L, Koh WC, Jamaludin SA, Naing L, Alikhan MF, Wong J. Analysis of SARS-CoV-2 transmission in different settings, Brunei. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(11):2598-2606. doi:[10.3201/eid2611.202263](https://doi.org/10.3201/eid2611.202263)
16. Mc Evoy D, McAloon CG, Collins AB, et al. The relative infectiousness of a symptomatic SARS-CoV-2 infected persons compared with symptomatic individuals: a rapid scoping review. *medRxiv*. Preprint published online August 1, 2020. doi:[10.1101/2020.07.30.20165084](https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20165084)
17. McAloon C, Collins A, Hunt K, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020;10(8):e039652. doi:[10.1136/bmjopen-2020-039652](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039652)
18. Casey M, Griffin J, McAloon CG, et al. Pre-symptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *medRxiv*. Preprint published online June 11, 2020. doi:[10.1101/2020.05.08.20094870](https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20094870)
19. Byambasuren O, Dobler CC, Bell K, et al. Comparison of seroprevalence of SARS-CoV-2 infections with cumulative and imputed COVID-19 cases: systematic review. *medRxiv*. Preprint published online October 22, 2020. doi:[10.1101/2020.07.13.20153163](https://doi.org/10.1101/2020.07.13.20153163)
20. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM; CMMID COVID-19 working group. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. 2020;26(8):1205-1211. doi:[10.1038/s41591-020-0962-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9)
21. US Centers for Disease Control and Prevention. Things to know about the COVID-19 pandemic. Updated December 4, 2020. Accessed December 10, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/needto-know.html>

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)