

Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19

Reseña científica

17 de junio de 2020



Organización
Mundial de la Salud

Antecedentes

El 27 de mayo de 2020, la OMS publicó la actualización de una orientación provisional sobre la atención clínica de la COVID-19,^{1,2} y proporcionó recomendaciones actualizadas sobre los criterios para dar por terminado el aislamiento de pacientes. Los criterios actualizados recogen recientes hallazgos que indican que los pacientes cuyos síntomas han remitido pueden seguir dando positivo para el virus de la COVID-19 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2, SARS-CoV-2) en la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) durante muchas semanas. A pesar de dar positivo en la prueba, esos pacientes no es probable que sean infecciosos y por consiguiente que puedan transmitir el virus a otra persona.

La presente reseña científica proporciona las razones que justifican los cambios realizados en la orientación sobre la atención clínica de la COVID-19, basados en pruebas científicas recientes. La OMS actualizará estos criterios a medida que se disponga de más información. Para consultar más información acerca de la atención clínica de los pacientes de COVID-19, véase el documento de orientación completo de la OMS.¹

Recomendación anterior

Recomendación inicial (publicada el 12 de enero de 2020)

La primera serie de orientaciones técnicas de la OMS para la atención clínica del nuevo coronavirus, actualmente conocido como COVID-19, se publicó a comienzos de enero de 2020, poco después de que se notificara por primera vez un agrupamiento de casos de neumonía atípica en Wuhan (República Popular China),³ e incluía recomendaciones sobre cuándo se consideraba que un paciente con COVID-19 dejaba de ser infeccioso.

La recomendación inicial de confirmar la eliminación del virus, y así permitir el fin del aislamiento, exigía que un paciente estuviera clínicamente recuperado y diera dos resultados negativos en la prueba de RT-PCR en muestras secuenciales tomadas como mínimo con 24 horas de diferencia.⁴ Dicha recomendación se basaba en nuestro conocimiento y nuestra experiencia sobre coronavirus similares, incluidos los que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) y el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).⁵

Recomendación actualizada

Nueva recomendación (publicada el 27 de mayo de 2020 como parte de una orientación de atención clínica más exhaustiva¹)

En la orientación provisional sobre la atención clínica de la COVID-19 publicada el 27 de mayo de 2020,¹ la OMS actualizó los criterios para poner fin al aislamiento como parte de la hoja de ruta de la atención clínica de un paciente de COVID-19. Esos criterios se aplican a todos los casos de COVID-19, con independencia del lugar de aislamiento y la gravedad de la enfermedad.

A continuación se indican los criterios para dar por terminado el aislamiento de los pacientes (es decir, la suspensión de las precauciones basadas en la transmisión) sin que se requiera que vuelvan a someterse a pruebas¹:

- Para los pacientes sintomáticos: 10 días después de la aparición de síntomas, más por lo menos otros 3 días sin síntomas (incluido sin presencia de fiebreⁱⁱ ni síntomas respiratorios)ⁱⁱⁱ
- Para los casos asintomáticos:^{iv} 10 días después de dar positivo en la prueba del SARS-CoV-2

Por ejemplo, si un paciente presenta síntomas durante dos días, puede ponerse fin a su aislamiento al cabo de $10+3=13$ días de la fecha de aparición de síntomas; para un paciente con síntomas durante 14 días, puede ponerse fin a su aislamiento ($14+3=$) 17 días después de la fecha de aparición de síntomas; para un paciente con síntomas durante 30, puede ponerse fin a su aislamiento ($30+3=$) 33 días después de la fecha de aparición de síntomas.

ⁱ Los países pueden decidir seguir utilizando un algoritmo de pruebas de laboratorio como parte de los criterios para poner fin al aislamiento en (un subgrupo de) personas infectadas si su evaluación del riesgo lo justifica.

ⁱⁱ Sin el uso de ningún antipirético.

ⁱⁱⁱ Algunos pacientes pueden presentar síntomas (como tos post-viral) después del periodo de infectividad. Es necesario realizar más investigaciones. Para consultar más información sobre la atención clínica de los pacientes con COVID-19, véase nuestra orientación sobre la atención clínica.¹

^{iv} Un caso asintomático es una persona que da resultado positivo confirmado por el laboratorio y no presenta síntomas durante el curso completo de la infección.

**Los países pueden decidir seguir administrando pruebas como parte de los criterios para poner fin al aislamiento. En este caso, puede seguirse la recomendación de obtener dos resultados negativos en la prueba de PCR administrada por lo menos con 24 horas de diferencia.*

¿Cuál es la razón que justifica el cambio?

En las consultas celebradas con redes mundiales de expertos y con los Estados Miembros, la OMS recibió observaciones en el sentido de que, habida cuenta de la escasez de suministros de laboratorio, equipo y personal en las zonas de transmisión intensa, aplicar la recomendación inicial de obtener dos resultados negativos en las pruebas de RT-PCR administradas por lo menos con 24 horas de diferencia había resultado sumamente difícil, en particular fuera de los entornos hospitalarios.

A la luz de la transmisión comunitaria generalizada, estos criterios iniciales para el SARS-CoV-2 plantearon diversos desafíos:

- Largos periodos de aislamiento para las personas con detección prolongada del ARN vírico tras la desaparición de síntomas, lo que afecta el bienestar individual, la sociedad y el acceso a la atención de salud.¹³
- Insuficiente capacidad para realizar pruebas y así cumplir los criterios iniciales para poner fin al aislamiento en muchas partes del mundo.
- Liberación prolongada del virus en torno al límite de detección, con resultados negativos seguidos de resultados positivos, lo que hace peligrar innecesariamente la confianza en el sistema de laboratorios.²³⁻²⁸

Estos desafíos y los datos recientemente disponibles sobre el riesgo de transmisión vírica en el transcurso de la enfermedad de la COVID-19 han proporcionado el marco para actualizar la posición de la OMS sobre el periodo de tiempo adecuado a fin de dar por terminado el aislamiento de los pacientes recuperados en los centros sanitarios y fuera de ellos. La OMS examina continuamente las publicaciones científicas relativas a la COVID-19 por medio de su División Científica y sus equipos técnicos sobre la COVID-19. Dentro de la OMS y con los Estados Miembros y las redes mundiales de expertos de la OMS, formadas por profesionales de la salud pública, médicos y académicos de todo el mundo, se analizan todos los aspectos de la atención clínica de los pacientes de COVID-19 y las estrategias de realización de pruebas de laboratorio. En el proceso de decisión para modificar la recomendación inicial, esas redes de expertos y el Grupo Consultivo Estratégico y Técnico sobre Peligros Infecciosos (STAG-IH)⁷ examinaron los mencionados desafíos y los datos disponibles.

La actualización de los criterios para poner fin al aislamiento sopesa los riesgos y beneficios; no obstante, ningún criterio que pueda ponerse en práctica está exento de riesgo. Con esos criterios no basados en pruebas existe un riesgo mínimo residual de que pueda producirse la transmisión. Puede haber situaciones en las que un riesgo mínimo residual sea inaceptable; por ejemplo, en personas con alto riesgo de transmitir el virus a grupos vulnerables o en las que se encuentran en situaciones o entornos de alto riesgo. En dichas situaciones, y en pacientes que son sintomáticos durante largos periodos de tiempo, aun así puede resultar útil aplicar un enfoque basado en el laboratorio.

La OMS alienta a la comunidad científica a recopilar pruebas adicionales a fin de mejorar más los criterios para poner fin al aislamiento y establecer las condiciones bajo las cuales pueda abreviarse el aislamiento o en las que los posibles riesgos de los mencionados criterios actuales requieran una mayor adaptación. Un mejor conocimiento del riesgo de transmisión entre personas con diferentes manifestaciones clínicas o comorbilidades y en distintos contextos ayudará a definir con mayor precisión esos criterios. En situaciones en las que aún podría resultar necesario adoptar un enfoque basado en el laboratorio, apoyamos una mayor optimización de este algoritmo de laboratorio. La OMS alienta a los países a seguir realizando pruebas a los pacientes, si tienen la capacidad para hacerlo, con objeto de recopilar sistemáticamente datos que ayuden a mejorar el conocimiento de la transmisión y a orientar mejor las decisiones sobre la prevención y las medidas de control de la infección, en particular entre pacientes con enfermedad prolongada o los que están inmunodeprimidos.

Conocimiento actual del riesgo de transmisión

La infección por el virus que causa la COVID-19 (SARS-CoV-2) queda confirmada por la presencia del ARN vírico detectado mediante pruebas moleculares, por lo general la prueba de RT-PCR. La detección del ARN vírico no necesariamente significa que una persona esté infectada y pueda transmitir el virus a otra persona. Entre los factores que determinan el riesgo de transmisión figuran los hechos de que un virus pueda seguir siendo capaz de replicarse, de que el paciente pueda presentar síntomas como la tos, que puede propagar gotículas infecciosas, y de factores comportamentales y ambientales asociados a la persona infectada. En general, entre cinco y 10 días después de la infección por el SARS-CoV-2, la persona infectada empieza a producir gradualmente anticuerpos neutralizantes. Se prevé que la fijación de esos anticuerpos neutralizantes al virus reduzca el riesgo de transmisión del virus.^{10,11,29,35}

El ARN del SARS-CoV-2 se ha detectado en pacientes entre uno y tres días antes de la aparición de síntomas, y la carga vírica presente en las vías respiratorias superiores alcanza su punto máximo dentro de la primera semana de la infección, seguida por un descenso gradual a lo largo del tiempo.^{10,12,15,19,21,22,36-39} En las heces y las vías respiratorias inferiores, la carga vírica parece alcanzar su valor máximo en la segunda semana de enfermedad.¹⁹ El ARN vírico se ha detectado en las vías respiratorias superiores, en las vías respiratorias inferiores y en las heces, con independencia de la gravedad de la enfermedad.¹⁹ Al parecer, existe la tendencia de una detección más prolongada del ARN vírico en los pacientes enfermos de mayor gravedad.^{10,14,15,18,19,41-43} Hay pocos estudios sobre la detección del ARN vírico en pacientes inmunodeprimidos, pero uno de ellos sugiere la detección prolongada del ARN vírico en pacientes con trasplante renal.³³ Algunos estudios han analizado el riesgo de transmisión relacionado con la aparición de síntomas, y sus resultados indican que el riesgo estimado de transmisión es mayor en el momento de la aparición de síntomas o en torno a él y durante los cinco primeros días de la enfermedad.^{13,15}

La capacidad del virus para replicarse en células de cultivo sirve como marcador sustituto de la infectividad, pero requiere competencias especiales de laboratorio y es probable que no sea tan sensible como la prueba de PCR.^{10,20} Los modelos animales pueden ayudar a entender el riesgo de transmisión. En un estudio realizado por Sia et al., los hámsters infectados por el SARS-CoV-2 se mezclaron con ejemplares sanos de su misma especie sea en el primer o el sexto días después de la infección. En el grupo del primer día se produjo la transmisión a los ejemplares sanos, pero no fue así en el de los que estuvieron expuestos seis días después de la inoculación. En este modelo, el momento de la transmisión se correspondió con la detección del virus mediante el cultivo de células, pero no con la detección del ARN vírico en lavados nasales de donantes.³¹

Existen pocos estudios en los que se utilice el cultivo de virus de muestras de pacientes para evaluar la presencia de la infección por el SARS-CoV-2.^{8-10,21,29,30,34} En un caso asintomático se aislaron virus viables.⁹ En un estudio de muestras respiratorias en nueve pacientes de COVID-19 con enfermedad entre leve y moderada no se encontraron virus del SARS-CoV-2 que pudieran cultivarse tras el octavo día de la aparición de síntomas.¹⁰ En tres estudios de pacientes con estado de la enfermedad desconocido o variable se observó que después de siete a nueve días de la aparición de síntomas no fue posible realizar cultivos del virus.^{8,29,30} También se estudiaron pacientes que dieron positivo en una segunda prueba de RT-PCR tras haber dado un resultado inicial negativo en el momento de poner fin a su aislamiento, y en ninguno de ellos se obtuvieron cultivos víricos positivos.²⁹ Un posible caso atípico es el de un paciente de COVID-19 leve que siguió dando positivo en la prueba de PCR 63 días después de la aparición de síntomas. En dicho paciente, los cultivos del virus obtenido en muestras de las vías respiratorias superiores solamente fueron positivos el día de la aparición de síntomas, mientras que los que se realizaron en muestras de esputo lo fueron hasta el décimo octavo día.²² No está claro que esto representara un riesgo de transmisión porque el paciente no presentaba síntomas respiratorios. En un estudio llevado a cabo en centros hospitalarios que incluyó a 129 pacientes de COVID-19 en estado grave o crítico se encontró que en 23 de ellos se obtuvo por lo menos un cultivo vírico positivo. En ese estudio había 30 pacientes inmunodeprimidos. La duración mediana de la liberación del virus medida mediante cultivo fue de ocho días tras la aparición de síntomas, el rango intercuartil fue de 5-11, y el rango de 0-20 días.¹¹ La probabilidad de detectar el virus en cultivos se redujo por debajo del 5% tras 15,2 días de la aparición de síntomas. En este estudio, los pacientes que dieron positivo en el cultivo vírico seguían presentando síntomas en el momento de la recogida de muestras.¹¹ Este y otros estudios han descrito la correlación existente entre una menor infectividad con la reducción de las cargas víricas^{10,11,29,34} y un aumento de los anticuerpos neutralizantes.^{10,11,29} A pesar de que el ARN vírico puede detectarse mediante la prueba de PCR incluso después de la desaparición de síntomas, cuando la replicación del virus competente puede aislarse la cantidad de ARN vírico detectado se reduce de forma sustancial con el tiempo y en general por debajo del umbral. Por consiguiente, basándose en los datos actuales, la combinación de tiempo posterior a la aparición de síntomas y la desaparición de síntomas parece ser un enfoque generalmente seguro.

Conclusiones

Partiendo de los datos probatorios que ponen de manifiesto la rareza de un virus que puede cultivarse en muestras respiratorias tras nueve días de la aparición de síntomas, particularmente en pacientes con enfermedad leve, que por lo general se acompaña de niveles crecientes de anticuerpos neutralizantes y de la desaparición de los síntomas, parece seguro poner fin al aislamiento de pacientes que necesitan permanecer aislados durante un mínimo de 13 días basándose en criterios clínicos en lugar de estrictamente en resultados repetidos de la prueba de PCR. Es importante señalar que los criterios clínicos establecen que los síntomas de los pacientes deben haber desaparecido por lo menos durante tres días antes de poner fin al aislamiento, con un mínimo tiempo de aislamiento de 13 días desde la aparición de síntomas.

Las modificaciones de los criterios para poner fin al aislamiento (en un centro de salud o en otra parte) sopesan el conocimiento del riesgo de infección y la viabilidad del requisito de obtener resultados negativos repetidos en la prueba de PCR, en particular en entornos de transmisión intensa o de recursos limitados para realizar pruebas. Aunque basándose en los conocimientos actuales es probable que tras la desaparición de síntomas el riesgo de transmisión sea mínimo, este no cabe descartarse por completo. No obstante, no existe ningún enfoque que carezca totalmente de riesgo, y la confianza estricta en la confirmación por la prueba de PCR de la eliminación del ARN vírico plantea otros riesgos (por ej., sobrecargar los recursos y limitar el acceso de los nuevos pacientes con enfermedad aguda a la atención de salud). En pacientes gravemente enfermos que son sintomáticos durante largos periodos de tiempo, para tomar decisiones sobre la necesidad de aislamiento prolongado también puede resultar de ayuda adoptar un enfoque basado en el laboratorio. Dicho enfoque puede incluir medir la carga vírica y los niveles de anticuerpos neutralizantes (o de anticuerpos equivalentes reconocidos).^{10,11,29} Es necesario realizar más investigaciones a fin de mejorar la validación de ese enfoque.

La OMS actualizará estos criterios a medida que se disponga de más información. Para consultar más información sobre la atención clínica de los pacientes de COVID-19, véase el documento de orientación completo de la OMS.¹

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of COVID-19 (Interim Guidance) <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>, publicado el 27 de mayo de 2020.
2. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 129. 28 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200528-covid-19-sitrep-129.pdf?sfvrsn=5b154880_2
3. ProMED International Society for Infectious Disease. 30 de diciembre de 2019. (<https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153%20#COVID19>)

4. Organización Mundial de la Salud. Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV) infection (Interim Guidance) (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf> 10 de enero de 2020)
5. Organización Mundial de la Salud. Technical guidance laboratory Middle East Respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) (https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/technical-guidance-laboratory/en/)
6. Organización Mundial de la Salud. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus. (Interim Guidance) (<https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-human-infection-with-covid-19-virus-interim-guidance>, 20 de abril de 2020)
7. Organización Mundial de la Salud. Grupo Consultivo Estratégico y Técnico sobre Peligros Infecciosos (STAG IH) (<https://www.who.int/emergencies/diseases/strategic-and-technical-advisory-group-for-infectious-hazards/en/>)
8. Bullard J, Dusk K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples, *Clin Infect Dis*. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa638.
9. 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.
10. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. *Nature*. 2020; 581: 465-69.
11. Comunicación personal con van Kampen JJA, autor principal de borrador de: Van Kampen JJA, Van de Vijner DAMC, Fraaij PLA, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): duration and key determinants. *Medrxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.06.08.20125310.
12. To KK, Tsang OTY, Leung WS, 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(5): p. 565-74.
13. Cheng HY, Jian S, Liu D, et al. 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; e202020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2020.
14. Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.030.
15. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(5): p.672-5.
16. Lu Y, Li Y, Deng W, et al. Symptomatic infection is associated with prolonged duration of viral shedding in mild coronavirus disease 2019: A retrospective study of 110 children in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(7): e95-9. doi: 10.1097/INF.0000000000002729.
17. Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2324-7.
18. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infection Dis Health*. 2020 doi: 10.1016/j.idh.2020.05.002.
19. Weiss A, Jellingsoe M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systemic review. (borrador) *Medrxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.05.21.20108605.
20. Organización Mundial de la Salud. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19) ([https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)_13_de_mayo_de_2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)_13_de_mayo_de_2020))
21. The COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med*; 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0877-5.
22. Liu WD, Chang SY, Wang JT, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020 doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.063.
23. Yuan J, Kou S, Liang Y, et al. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa398.
24. Tang X, Zhao S, He D, et al. Positive RT-PCR tests among discharged COVID-19 patients in Shenzhen, China. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 doi: 10.1017/ice.2020.134.
25. Qu YM, Kang EM, Cong HY. Positive result of Sars-Cov-2 in sputum from a cured patient with COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 34: p101619. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101619.

26. Li Y, Hu Y, Yu Y, et al. Positive result of Sars-Cov-2 in faeces and sputum from discharged patient with COVID-19 in Yiwu, China. *J Med Virol.* 2020 doi: 10.1002/jmv.25905.
27. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol.* 2020 doi: 10.1002/jmv.25855.
28. Xing Y, Mo P, Xiao Y et al. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Euro Surveill,* 2020; 25(10): 2000191. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191.
29. Datos inéditos, manuscrito en preparación, comunicación personal de Malik Peiris, Universidad de Hong Kong.
30. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19. Página web consultada el 12 de junio de 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>
31. Sia SF, Yan LM, Chin AWH et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature.* 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2342-5.
32. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020; 323(18): 1843-4. doi:10.1001/jama.2020.3786.
33. 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; 77(6):748-54.
34. 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 from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 doi: 10.1007/s10096-020-03913-9.
35. Atkinson B, Petersen E. SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *Lancet.* 2020; 395(10233): p.1339-40.
36. 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(12): p.1177-9.
37. 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(15):1488–1494. doi:10.1001/jama.2020.3204.
38. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(6): p. 697-706. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
39. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(4): p. 411-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
40. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9): p. 1039-43. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774.
41. Hu Z, Son 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(5): p. 706-11. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
42. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa351.
43. Qi L, Yang Y, Jiang D, et al. Factors associated with duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.045.

La OMS sigue vigilando estrechamente la situación para comprobar cualquier cambio que pueda afectar la presente reseña científica. En caso de identificar cualquier cambio en algún factor, la OMS publicará una nueva actualización. De lo contrario, la presente reseña científica dejará de tener validez dos años después de su fecha de publicación.