

SARS-CoV-2 y el papel de la transmisión orofecal: resumen de la evidencia en: Análisis de la dinámica de transmisión de COVID-19: una revisión abierta de la evidencia

Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C.

Publicado en línea el 17 de julio de 2020.

<http://www.cebm.net/evidence-synthesis/transmission-dynamics-of-covid-19/> 4

Veredicto

Varias pruebas observacionales y mecanicistas presentadas a lo largo de este resumen de evidencia, apoyan la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede infectar al ser eliminado del tracto gastrointestinal humano.

Política

La política debe hacer hincapié en la vigilancia rutinaria de los alimentos, las aguas residuales y los efluentes. La importancia de las estrictas medidas de higiene personal, la desinfección a base de cloro de las superficies en lugares con actividad presumida o conocida del SARS CoV-2 debe formar parte de la política pública. y campañas de educación. La prueba de heces debe llevarse a cabo en las altas del hospital u otras instalaciones de detención mucho antes de la fecha de alta y el alta debe estar condicionada al cese. de excreción fecal o estrictas medidas de cuarentena e higiene personal en aquellos que aún excretan partículas virales por heces independientemente de la excreción respiratoria.

Investigaciones adicionales

Cada brote debe ser investigado y un informe debe estar disponible públicamente rápidamente. Las pruebas de heces deben llevarse a cabo en todas las personas involucradas en el brote.

Como existe evidencia coherente de ingestión, penetración de enterocitos y excreción de SAR vivos CoV-2 en posible analogía con SAR y MERS a gents creemos esta hipótesis de trabajo deben probarse mediante la realización de estudios de casos y controles durante la investigación de brotes siguiendo un protocolo establecido.

Los casos serían casos de COVID-19 (con un subconjunto por presencia de síntomas y gravedad) ya sea con excreción viral fecal o no (casos y contactos) y los controles serían compatibles con sanos.

La exposición a materiales potencialmente contaminados por heces y las medidas de protección tomadas se realizaran durante la entrevista clínica. Para minimizar las fallas de

memoria y el sesgo de determinación, los entrevistadores deben ser ciegos al estado de excreción fecal y la entrevista debe tener lugar tan pronto como sea posible después del evento.

La viabilidad de los aislados fecales y su posible patogenicidad deben probarse en los brotes, independientemente de la presencia de síntomas o de la positividad del hisopo nasal.

Fondo

Comprender cómo, cuándo y en qué tipos de entornos se propaga el SARS-CoV-2 entre las personas es fundamental para desarrollar medidas eficaces de salud pública y prevención de infecciones para romper las cadenas de Transmisión.¹

La evidencia actual sugiere que el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias y vías de contacto y puede ocurrir entre individuos infectados presintomáticos o sintomáticos a otros en contacto cercano.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 contamina y sobrevive en ciertas superficies, pero actualmente, ningún informe ha demostrado directamente el fómite a la transmisión humana. El SARS-CoV-2 también se ha detectado en las heces de algunos pacientes, lo que junto con la transmisión de fómites sugiere la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda transmitirse a través de la ruta oro-fecal

Oro fecal describe una vía de transmisión en la que el virus en las partículas fecales puede pasar de una persona a la boca de otra. Las principales causas incluyen la falta de saneamiento adecuado y las malas prácticas de higiene. La contaminación fecal de los alimentos es otra forma de transmisión orofecal.

Otros virus de ARN monocatenario, como los norovirus, se transmiten principalmente a través de la vía orofecal, ya sea por el consumo de alimentos o agua contaminados o por persona directa a la propagación de persona a persona.

Métodos

Estamos llevando a cabo una [revisión abierta](#) de [la evidencia](#) que investiga los factores y circunstancias que afectan a la transmisión del SARS-CoV-2, sobre la base de nuestro [protocolo](#) publicado. En resumen, esta revisión tiene como objetivo identificar y evaluar artículos relevantes (revisados por pares o en espera de revisión por pares) que examinan el modo de transmisión viral y ecológico. variables que influyen en el modo de la transmisión. Los estudios con modelización solo se incluyen si informan datos de resultados de transmisión, no resultados previstos. La calidad de los estudios se evalúa sobre la base de cinco criterios y se informan los hallazgos importantes de forma continua. Cuando fue necesario, se escribió a los autores de los estudios incluidos para obtener más detalles o aclaraciones sobre el contenido de sus artículos.

Actualización de la evidencia

En esta primera versión hemos resumido 36 estudios que examinan el papel potencial de la transmisión orofecal del SARS-CoV-2 (ver Tabla), e incluimos evidencia mecanicista y observacional de otra 22 estudios (ver Referencias). En general, la evidencia es de calidad baja a moderada (ver la calidad de los estudios incluidos). Proporcionamos un resumen narrativo de la evidencia a través de un enlace al final de cada título en la columna de la izquierda. El documento original es accesible desde nuestros resúmenes.

Excreción y detección del SARS-COV-2 por vía orofecal

Una revisión de 29 estudios relevantes (23 publicados y 6 preprints) informó que aproximadamente el 12% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 informaron síntomas gastrointestinales, incluyendo diarrea, náuseas y vómitos. Ocho estudios incluidos informaron la detección de ARN viral del SARS-CoV-2 en las heces y el análisis agrupado informó que la diseminación de ARN en las heces se detectó hasta en un 41% de pacientes con COVID-19 [[Parasa 2020](#)].

En un grupo de 206 pacientes hospitalizados con COVID-19 leve, los síntomas digestivos estuvieron presentes en más de la mitad: 48 presentaron un síntoma digestivo solo, 69 con síntomas digestivos y respiratorios. [[Ha C 2020](#)] Los pacientes con síntomas digestivos tuvieron una duración más larga entre el inicio de los síntomas y el aclaramiento viral y tuvieron más probabilidades de ser positivos para el virus fecal (73% vs 14%, $P = 0,033$) que aquellos con síntomas respiratorios. Una revisión adicional de catorce pequeños sementales que varían de 153 casos a un solo informe de caso informó que el SARS-CoV-2 puede transmitirse oro-fecalmente [[Amirian 2020](#)]

- Tabla 1. Parasa 2020. [Características de los estudios incluidos](#)
- Tabla 2. Amirian 2020. [Características de los estudios incluidos](#)

Una segunda revisión de la evidencia observacional y mecanicista proporciona más apoyo de que

El SARS-CoV-2 puede infectar y desprenderse del tracto gastrointestinal humano. [[Ding S 2020](#)]

Una revisión de 26 estudios informó que hay una alta tasa de persistencia positiva por PCR de SARSCoV-2 en muestras fecales de pacientes con COVID-19. [[Gupta 2020](#)] La revisión incluyó a 824 pacientes en todos los estudios y 540 probados para ARN viral fecal: 291 (54%) tenían pruebas fecales RT-PCR positivas. Ninguno de los estudios fue diseñado para detectar virus fecales vivos, excepto el estudio de [[Wang 2020](#)].

[Tian 2020](#) revisó 15 estudios incluidos con datos de 2.023 pacientes (principalmente de China) y mostró que los síntomas gastrointestinales son comunes en pacientes con COVID-19 y se observaron con un aumento prevalencia a medida que la epidemia progresaba en China.

Momento de la diseminación fecal

Un estudio retrospectivo de 133 pacientes hospitalizados con COVID-19 identificó a 22 cuyas muestras de esputo o fecales dieron positivo, después de que sus hisopos faríngeos se volvieran negativos. [Chen 2020] Este estudio evaluó los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa de fluorescencia cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) para el ARN del SARS-CoV2 de muestras de esputo y heces de un grupo de pacientes hospitalizados con COVID-19, tras la conversión de sus muestras faríngeas de positivas a negativas.

Se identificó retrospectivamente una muestra de conveniencia, de pacientes ingresados en el Hospital Ditan de Beijing, Capital Medical University, con un diagnóstico de COVID-19 y pruebas RT-qPCR pareadas de hisopos faríngeos con muestras de esputo o heces. Entre los 133 pacientes ingresados con COVID-19 del 20 de enero al 27 de febrero de 2020, 22 pacientes (4 de los cuales eran niños) con esputo positivo inicial o de seguimiento o se identificaron muestras fecales emparejadas con una muestra faríngea negativa de seguimiento. De estos 22 pacientes, se dispuso de 545 muestras, incluyendo 209 hisopos faríngeos, 262 muestras de esputo y 74 muestras de heces. [Chen 2020] no informa sobre la viabilidad de las muestras fecales virales.

[Cheung 2020] informó en una cohorte de 59 pacientes en Hong Kong con COVID-19 que la secreción fecal continúa mucho después de que haya cesado la diseminación respiratoria de COVID-19. [Gupta 2020] informó que la duración de la diseminación fecal de ARN viral después del aclaramiento de muestras respiratorias varió de 1 a 33 días y en un paciente hasta 47 días desde el inicio de los síntomas.

En la revisión de [Tian 2020], las pruebas de PCR fecal demostraron ser tan precisas como las especificaciones respiratorias en la detección de PCR, y la excreción fecal persistió después de la excreción de esputo en el 23% de los pacientes durante 1 a 11 días. Una revisión sistemática de cuatro series de casos que incluyeron a 36 niños con COVID-19 leve encontró que la diseminación fecal ocurre en promedio nueve días más que por vía respiratoria. Tres veces más niños tuvieron desprendimiento de SARS-CoV-2 en las heces después de 14 días de inicio de los síntomas en comparación con las muestras respiratorias, RR = 3,2 (IC del 95%: 1,2 a 8,9). Debido al retraso en el desprendimiento fecal. [Santos 2020] Los autores de la revisión no estaban seguros de si los virus que se desprenden fecalmente eran viables y, por lo tanto, infecciosos.

Una breve revisión realizada por [Donà 2020] que incluye seis estudios de niños informa que la vía orofecal es una vía alternativa de transmisión, independientemente de que presente sintomatología de COVID-19. Teniendo en cuenta la evidencia del brote de SARS-CoV-1 de que la excreción fecal podría estar en curso incluso después de 30 días desde el inicio de los síntomas, los autores de la revisión recomiendan que la exclusión del SARS-
La infección por CoV-2 por hisopos nasofaríngeos de un solo punto de tiempo no debe utilizarse en children.

- Tabla 3. Santos 2020. [Referencias de los estudios incluidos](#)

- Tabla 4. Donà 2020. [Referencias de los estudios incluidos](#)

Excreción viva de SARS-COV-2 por vía fecal

Muchos estudios han identificado el ARN del SARS-CoV-2 en muestras fecales. La mayoría de los estudios han sido capaces de **identificar virus vivos dentro de muestras fecales**. Tres estudios de caso ([Wang W 2020](#), [Xiao 2020b](#) y [Yong Z 2020](#)) informan que aislaron el virus (en 2 pacientes, 1 paciente y 1 paciente respectivamente). [Wang 2020](#) detectó SARS-CoV-2 en las heces de 44 de 153 (29%) especímenes recolectados de 205 pacientes con COVID-19 de tres hospitales de las provincias de Hubei y Shandong y Beijing. El ARN fue extraído por RT-PCR dirigido al marco de lectura abierto del gen 1ab del SARS-CoV-2. Un valor umbral de ciclo inferior a 40 se caracterizó como positivo para el ARN del SARS-CoV-2. Luego se cultivaron cuatro especímenes fecales positivos con un alto número de copias, y se realizó microscopía electrónica para detectar virus vivos. Se observó el virus vivo del SARS-CoV-2 en la muestra de heces de dos pacientes que no tenían diarrea. La revisión [de Parasa 2020](#) interpretó esto como evidencia de que el tracto gastrointestinal apoya el crecimiento del SARS-CoV-2 en una medida similar a las infecciones anteriores por SARS, y podría explicar parte de la rápida propagación de la enfermedad. [Xiao 2020b](#) Identificado por Susan [Amirian](#) emprendió una serie de casos de 28 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. para quienes se disponía de muestras de heces.

Entre los especímenes recolectados, 12 fueron positivos para ARN viral al menos un punto de tiempo. El virus SARS-CoV-2 se aisló con éxito de dos de los pacientes con ARN viral positivo. Las partículas virales que eran visibles eran esféricas y tenían distintas proyecciones de p roteína de pico superficial, consistentes con una imagen de SARS-CoV2 publicada anteriormente. Cuatro muestras de heces en serie de un paciente gravemente enfermo de 78 años con COVID-19 dieron positivo para ARN viral; el paciente murió posteriormente. También se detectó antígeno viral en células epiteliales gastrointestinales de una muestra de biopsia, de este paciente covid-19 de 78 años.

[Yong Z 2020](#) aisló el virus vivo de las heces de un caso de neumonía grave, lo que apunta a una posible propagación orofecal. Hubo resultados clínicos poco claros y escasos en el informe del estudio.

Un preprint Identificado por Susan [Amirian](#) sobre las mutaciones derivadas del paciente que afectan la patogenicidad del SARS-CoV-2 parece indicar que 3/3 heces contenían virus vivos ([ver pdf p 24](#))² y es capaz de replicarse en muestras de heces.

La revisión de Tian [2020](#) (basada principalmente en datos chinos) informó que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteína nucleocápside del virus se detectaron en las células epiteliales gastrointestinales, y las partículas de virus infecciosos fueron aislado de las heces. Una serie de casos o f 28 pacientes hospitalizados para los que se recogieron muestras de heces informó que el virus SARS-CoV-2 se aisló con éxito de dos de los pacientes con ARN viral positivo. Las partículas virales que eran visibles eran

esféricas y tenían distintas rojecciones de proteína p de espiga de superficie, consistentes con una imagen de SARS-CoV-2 publicada anteriormente. [Xiao F 2020 b] Cuatro muestras de heces en serie de un paciente gravemente enfermo de 78 años con COVID-19 dieron positivo para ARN viral; el paciente murió posteriormente. También se detectó antígeno viral en células epiteliales gastrointestinales de una muestra de biopsia, de este paciente covid-19 de 78 años.

Zang R 2020 realizó un estudio de laboratorio que informó que los enterocitos humanos expresan altos niveles de receptores ACE2, lo que podría apoyar la infección con SARS-CoV-2. Sin embargo, informaron que el virus se inactiva rápidamente en el tracto gastrointestinal. Esto plantea la pregunta de cómo los coronavirus envueltos podrían sobrevivir al bajo pH del estómago y al efecto de las sales biliares en el intestino delgado.

Una evaluación del ARN viral en heces de 71 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 informó que el ARN viral y la proteína de nucleocápside viral en tejidos gastrointestinales se extrajeron de un paciente. [Xiao F 2020] Del 1 al 14 de febrero de 2020, muestras clínicas, incluidos hisopos séricos, nasofaríngeos y orofaríngeos; orina; se obtuvieron heces y tejidos de 73 pacientes hospitalizados infectados con SARS-CoV-2 y se analizaron para detectar el ARN del SARS-CoV-2. Los datos inmunofluorescentes mostraron que la proteína ACE2 (un receptor celular para el SARS-CoV-2) se expresa en las células glandulares de los epitelios gástricos, duodenales y rectales, lo que respalda la entrada en las células huésped. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 podría infectar el sistema gastrointestinal y transmitirse a través de la vía orofecal, y la detección de la proteína nucleocápside viral en las células epiteliales rectales sugiere que algunas partículas virales infecciosas pueden sobrevivir al ambiente gastrointestinal adverso.

La revisión de Ding S 2020 citó evidencia de que el SARS-CoV-2 puede sobrevivir a las condiciones adversas en el sistema gastrointestinal. Tanto las glicoproteínas S como la envoltura viral deben resistir la degradación para infectar enterocitos. Se ha demostrado que la glicosilación pesada de la proteína S espiga grande conduce a la resistencia a las proteasas, el pH bajo y las sales biliares que se encuentran en el sistema gastrointestinal. Algunos procesos gástricos en realidad pueden facilitar la entrada viral en los enterocitos: en el coronavirus bovino, un sitio específico en la glicoproteína S tiene que ser escindido por una intracelular proteasa o tripsina para activar la infectividad viral y la fusión celular.³

Cruceros

La evidencia de la transmisión de fómites de COVID-19 surgió por primera vez debido a la cuarentena en el crucero Diamond Princess. La tasa de infección a bordo fue alta y el daño clínico fue considerable a bordo del barco. [Yamahata Y] De los analizados, 696 (19%) dieron positivo por COVID-19, de los cuales 410 (59%) fueron asintomáticos. La estructura del crucero dificultaba la realización de los servicios médicos necesarios para un brote de una enfermedad infecciosa. Los autores señalaron que una de las salas de ascensores puede haber sido un punto de transmisión porque era imposible para las personas infectadas y no

infectadas usar el ascensor. por separado. Dado que todos los pasajeros estaban aislados en cada cabina, los suministros tenían que ser entregados diariamente a cada habitación. La eliminación de las aguas residuales también fue un desafío y, finalmente, llegó una licitación de servicio para extraer las aguas residuales del barco. Quince de los 20 casos confirmados ocurrieron en miembros de la tripulación entre los trabajadores del servicio de alimentos, y dieciséis casos ocurrieron entre aquellos con cabinas encendidas. cubierta 3, la cubierta en la que vivían los trabajadores del servicio de alimentos. [[Kakimoto 2020](#)]

Práctica del coro

La alta tasa de ataques al SARS-CoV-2 después de la exposición en una práctica coral en el condado de Skagit, Washington, sugirió que la transmisión de COVID-19 se vio facilitada por la proximidad y el contacto físico y puede haber ha sido aumentado por el acto de cantar. [[Hamner L 2020](#)]. La práctica de canto de 2.5 horas, sin embargo, también brindó oportunidades para la transmisión orofecal, ya que las brasas compartieron bocadillos al final de la práctica.

Entornos de atención médica aguda

Una investigación del SARS-CoV-2 en superficies y contaminación del aire en un entorno de atención médica aguda en Londres encontró que muchas superficies de hospitales y muestras de aire contenían ARN viral. [Zhou J] Se detectó ARN viral en 114/218 (52%) de las superficies y 14/31 (30%) muestras de aire. La proporción de muestras de superficie contaminadas con ARN viral varió según el elemento muestreado y el área clínica. Y aunque el ARN viral era más probable que se encontrara en áreas ocupadas inmediatamente por pacientes con COVID-19 que en otras áreas, el 45% de las muestras provenían de áreas no inmediatamente ocupado por un paciente con COVID-19. Se detectó contaminación superficial en una variedad de artículos: teclados de computadora, sillas y dispensadores de alcohol para la mayor proporción de muestras. El virus viable, sin embargo, no se cultivó a partir de ninguna de las muestras de aire o superficie.

Un análisis de 626 hisopos de superficie dentro del Centro Médico Zhongnan en Wuhan entre el 7 y el 27 de febrero de 2020 encontró que el 14% de las 626 muestras de superficie eran positivas para ARN viral. Un tercio (32%) de las zonas contaminadas se encontraron en la unidad de cuidados intensivos, el 28% en la sala obstétrica especializada para embarazadas con COVID-19 y el 20% en la sala para pacientes con COVID-19. Las superficies más contaminadas fueron las impresoras de autoservicio (20%), el escritorio/teclado (17%) y las manijas de las puertas (16%). Los dispensadores de desinfectante de manos (20%) y los guantes (15%) fueron el equipo de protección más contaminado. ⁴

Del 24 de enero al 4 de febrero, tres pacientes ingresados en salas de aislamiento de infecciones transmitidas por el aire con antesalas y baños recibieron muestras ambientales superficiales en 26 sitios. En dos habitaciones de pacientes sintomáticos, después de la limpieza de rutina todas las muestras fueron negativas. En la habitación del tercer paciente,

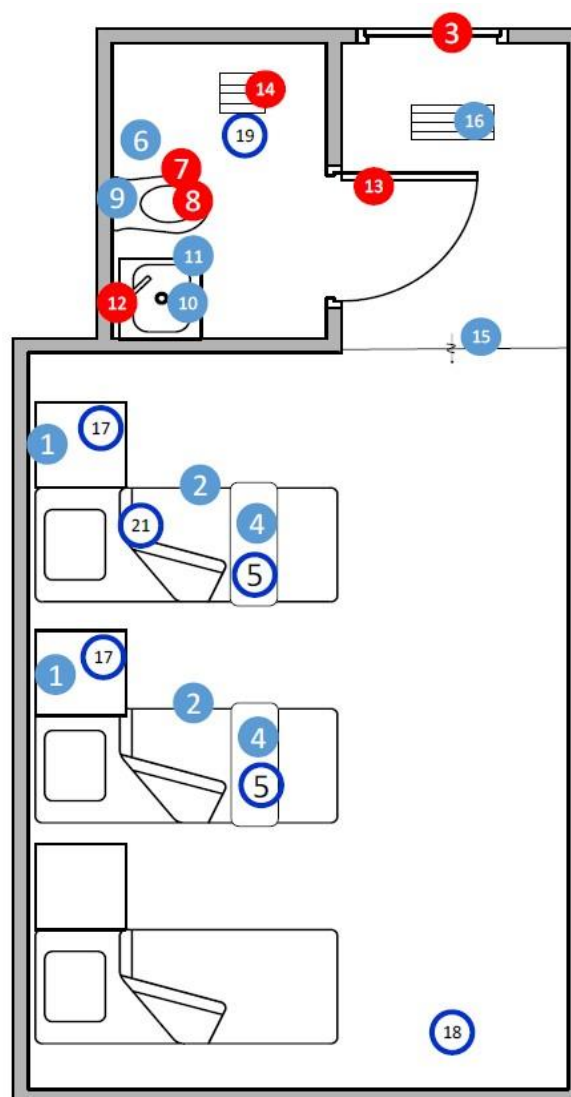
se recolectaron muestras antes de la limpieza de rutina y se encontró que eran positivas para 13 de los 15 (87%) sitios (incluidos los ventiladores de salida de aire) y 3 de los 5 sitios de inodoros. (inodoro, lavabo y manija de la puerta) positivo. El paciente C tuvo afectación del tracto respiratorio superior y dos muestras de heces positivas para SARS-CoV-2 en RT-PCR a pesar de no tener diarrea. ⁵

Un estudio en febrero de 2020 del hospital de enfermedades infecciosas de Nanjing, China, tomó muestras aleatorias de las habitaciones de aislamiento de 3 camas del hospital de enfermedades infecciosas designado COVID-19, Nanjing, China. [Ding Z 2020] El muestreo ambiental también se llevó a cabo en cuatro salas de aislamiento, una estación de enfermería, un pasillo, un sistema de aire acondicionado y otros espacios en el zona de enfermedades infecciosas transmitidas por el aire en el quinto piso del hospital. Los procedimientos de Sampling se describen con precisión y el muestreador de aire dos veces tuvo que ser puesto en cuarentena a pesar de usar EPP completo. El flujo de aire también se evaluó entre los pisos 4 y 5 en el edificio utilizando un trazador de humo.

De 107 muestras de superficie (37 de inodoros, 34 de otras superficies en salas de aislamiento y 36 de otras superficies fuera de salas de aislamiento). Cuatro muestras fueron positivas (2 manijas de puerta de dos puertas de sala, una cubierta de inodoro de inodoro de baño y una manija de puerta de puerta de baño). Tres fueron débilmente positivos desde un asiento de inodoro de baño, una palanca de grifo de lavabo de baño y una rejilla de escape de techo de baño. Una de las 46 muestras de aire del corredor fue débilmente positiva.

El documento tiene una figura muy clara codificada por colores que muestra la línea de tiempo de inicio y las fechas de hospitalización y las fechas de muestreo de los eventos en las salas de aislamiento que contienen camas 2 y 3, camas 16-18, camas 31 y 32, y cama 55, y sus 10 pacientes. Las fechas de muestreo en las que se detectaron muestras positivas también se muestran mediante una marca roja. En cada habitación, una patient y su cama se muestran en el mismo color.

- ① Negative surface
 - ① Positive surface
 - ① Negative air
 - ① Positive air
1. bedside table
 2. bedrail
 3. ward door handle (ward side)
 4. bedtable
 5. bedtable (air)
 6. toilet bowl
 7. toilet seat
 8. toilet seat cover (lower surface)
 9. flushing button
 10. washbasin sink
 11. washbasin flange
 12. washbasin faucet lever
 13. bathroom door handle
 14. bathroom ceiling-exhaust louvre
 15. fan-coil supply louvre
 16. fan-coil return filter
 17. bedside table (air)
 18. close to window (air)
 19. bathroom (air)



La figura muestra un resumen de la ubicación de las muestras tomadas en las salas de aislamiento. Reproducido de Ding Z, Qian H, Xu B, Huang Y, Miao T, Yen H-L, et al. Los inodoros dominan la detección ambiental del virus SARS-CoV-2 en un hospital. medRxiv 2020.04.03.20052175 2020

Para determinar la distribución del SAR-S-CoV-2 en las salas de hospital de Wuhan, China, Guo ZD⁶ analizó muestras de aire y superficie. El virus se encontró ampliamente en pisos, ratones de computadora, botes de basura y pasamanos de camas enfermas. La prueba de ácido nucleico utilizada no indicó la cantidad de virus viable. El virus también se distribuyó ampliamente en el aire y los pacientes también contenían gotitas exhaladas infectadas y secreciones orales. Los autores recomendaron desinfectar adecuadamente dichas máscaras antes de desecharlas.

Un estudio en el Primer Hospital Afiliado de la Universidad de Zhejiang, China, encontró que la desinfección estricta y la higiene podrían disminuir el riesgo de infección por COVID-19 asociado al hospital de la personal en salas de aislamiento. El estudio monitoreó la presencia de SARS-Cov-2 entre las superficies del entorno hospitalario, las aguas residuales y el equipo de protección personal (EPP) del personal de las salas de aislamiento en el Primer Hospital afiliado de la Universidad de Zhejiang, China. Durante el período de estudio, 33 pacientes fueron hospitalizados en salas de aislamiento, y no se detectó ARN del SARS-Cov-2 entre las 36 muestras de superficie de objetos y nueve muestras de EPP del personal en isolation wards.

7

Las superficies de los objetos se limpiaron con 1000 mg/L de desinfectante que contenía cloro cada 4 horas en la sala de aislamiento de la UCI y cada 8 horas en las salas de aislamiento general. El equipo de desinfección de preprocesamiento se agregó antes del drenaje de aguas residuales de las salas de aislamiento en la piscina final de desinfección de aguas residuales. Se encontró que las muestras de aguas residuales de la piscina de entrada eran positivas, y de la salida de la piscina de preprocesamiento débilmente positivas, pero la muestra de aguas residuales de la última desinfección se encontró que la piscina era negativa. No se detectó ningún virus viable por cultivo.

Aguas residuales

La concentración y detección del coronavirus SARS se encontró en concentrados de aguas residuales en China en dos hospitales que recibieron pacientes con SARS antes de la desinfección y, ocasionalmente, después de la desinfección. No se detectó SARS-CoV vivo en las aguas residuales en estos ensayos. En este estudio, los autores encontraron que el virus puede sobrevivir durante 14 días en aguas residuales a 4 ° C, 2 días a 20 ° C, y su ARN podría detectarse durante ocho días, aunque el virus había sido inactivado. [[Wang XV 2020](#)]

Se ha demostrado que la vigilancia centinela del SARS-CoV-2 en aguas residuales anticipa la aparición de casos de COVID-19. El SARS-CoV-2 se detectó en aguas residuales 41 días antes de la declaración del primer caso de COVID-19 en España y en muestras congeladas que datan del 12 de marzo de 2019. Si esto se confirma, los resultados sugieren que el SARS CoV-2 ha existido por más tiempo de lo que se pensaba. [[Chavarría-Miró G 2020](#)]

Incluso con una baja prevalencia de COVID-19, la vigilancia de las aguas residuales podría ser una herramienta sensible para monitorear la circulación viral. La detección de ARN del SARS-CoV-2 se produjo en volúmenes de 250 ml de aguas residuales recogidas en ambas áreas a nivel de circulación epidémica alta (Milán) y baja (Roma), según datos clínicos. Seis de las 12 muestras fueron positivas. [[La Rosa G 2020](#)] Uno de los resultados positivos se obtuvo en una muestra de aguas residuales de Milán recogida tres días después del primer caso italiano notificado de SARS-CoV-2 autóctono en Codogno. Una segunda muestra positiva se tomó el 28 de febrero en Milán cuando los casos de COVID-19 eran solo 29.

Por lo tanto, el cribado ambiental puede ser una herramienta muy sensible para medir la presencia viral antes de que los síntomas clínicos se hagan evidentes. El SARS-CoV-2 se detectó en las aguas residuales de cinco sitios una semana después del primer caso de COVID-19 en los Países Bajos. La identificación de antígenos virales en muestras de aguas residuales se produjo cuando la prevalencia observada de COVID-19 fue de alrededor o incluso por debajo de 1,0 casos por cada 100.000 personas. Se observaron signos más fuertes cuando la prevalencia fue de 3,5 casos por cada 100.000 personas o más. [Medema G 2020] Los autores señalaron que es probable que ninguno de los aislados sea viable y que el método de prueba necesita refinamiento.

Una revisión sistemática de lo que se sabe de la presencia y supervivencia de coronavirus en diversos entornos acuáticos incluyó doce artículos. [La Rosa 2020] Los autores comentaron sobre la pobre base de evidencia para los virus envueltos y que los métodos de concentración y recolección para estos virus pueden no ser apropiados. Coronavirus se han aislado en diferentes tipos de líquidos desde los desechos hasta las aguas superficiales, pero en general, parecen ser inestables. La cloración y las temperaturas más altas conducen a su inactivación. El SARS-CoV se detectó en aguas residuales, aguas residuales domésticas y agua del grifo durante 2 días a 20 ° C y hasta 14 días a 4 ° C. El cloro se consideró mucho más eficaz contra el CoV que otros microorganismos debido a su acción lítica sobre la envoltura. Ninguna de las muestras para el SARS-CoV 1 era viable, pero la prevalencia de coronavirus estaba muy extendida.

- Tabla 5. La Rosa 2020. [Referencias de los estudios incluidos](#)

MERS-CoV y SARS-CoV-1

Se ha demostrado que el MERS-CoV infecta las células epiteliales intestinales primarias humanas, los explantes del intestino delgado y los organoides intestinales. ⁸ Se ha detectado MERS-CoV en el 42% de las muestras de leche recogidas de camellos lactantes donde puede sobrevivir durante un período prolongado. Y en el mayor brote de MERS asociado a hospitales en la República de Corea en 2015 (n = 186), un historial de contacto directo representa solo uno de cada diez casos. ⁹ Un estudio de células epiteliales intestinales primarias humanas y explantes de intestino delgado de patrones de MERS-CoV identificó los intermedios de replicación viral en muestras de heces. Se encontró que el MERS-CoV era resistente a los fluidos gástricos en estado alimentado, pero menos tolerante al líquido gástrico de alto estado ácido en ayunas.

En 1977 se observó por primera vez la excreción prolongada de coronavirus en las heces. ¹⁰ En el brote de SARS-CoV-1 en 2002-03, una parte significativa de los pacientes tenían afectación entérica. Por ejemplo, en el brote de Toronto en 2003, el 6% de los 144 pacientes tenían diarrea en la presentación. ¹¹ También entre 138 pacientes con SARS en Hong Kong, el 20% presentó diarrea acuosa y el 38% tuvo síntomas de diarrea durante la enfermedad. La biopsia intestinal mostró la presencia de replicación viral activa, y se detectó ARN del SARS-CoV en las heces de algunos pacientes durante más de diez semanas después del síntoma. Inicio. ¹² Un estudio retrospectivo en muestras de 154 pacientes en Hong Kong con

SARS confirmado por laboratorio encontró que la carga viral es la más alta en muestras de heces.¹³ Hasta el 70% de los 75 pacientes en un brote comunitario en Hong Kong desarrollaron diarrea acuosa.¹⁴ Este brote se relacionó con un sistema de alcantarillado defectuoso en el complejo de apartamentos Amoy Gardens, lo que sugiere que la transmisión orofecal podría ser una ruta para la transmisión.¹⁵

El tracto gastrointestinal humano podría ser un sitio de infección primaria para el SARS-CoV. Ding et al utilizaron un anticuerpo monoclonal específico para la nucleoproteína SARS-CoV, y sondas para el fragmento del gen de la ARN polimerasa en cuatro pacientes que murieron de SARS-CoV-1.¹⁶ Se detectó el virus en el estómago, el intestino delgado, el túbulo renal contorneado distal, la glándula sudorípara, la paratiroides, la hipófisis, el páncreas, las glándulas suprarrenales, el hígado y el cerebro. Los autores discutieron que los virus en los alimentos y el agua contaminados pueden ingresar al cuerpo humano a través de células epiteliales que cubren la superficie del tracto gastrointestinal, aunque no había pruebas directas que demostraran que se hubiera producido una transmisión transmitida por los alimentos.

Un estudio de las aguas residuales de dos hospitales que reciben pacientes con SARS en Beijing no encontró contaminación infecciosa por SARS-CoV en ninguna de las muestras recolectadas, pero sí detectó el ácido nucleico en las aguas residuales de los dos hospitales antes de la desinfección, lo que proporciona más evidencia de que el SARS-CoV-1 puede ser excretado por las heces en el sistema de alcantarillado.¹⁷

Comisión orofecal tr

La transmisión orofecal ocurre con una serie de virus. Los enterovirus, por ejemplo, son virus de ARN monocatenario de sentido positivo y se transmiten a través del intestino. Afectan a millones de personas en todo el mundo cada año y se pueden encontrar en las secuencias respiratorias y las heces de las personas infectadas. Más del 90% de las personas infectadas con enterovirus no tienen síntomas o tienen síntomas inespecíficos. El norovirus se propaga en gran medida por la vía orofecal a través del contacto de persona a persona, alimentos o agua contaminados, o del vómito aerosolizado de una persona infectada. A menudo ocurre entre aquellos que viven en lugares cerrados y conduce a brotes en cruceros y centros de salud que a menudo requieren la cuarentena de las instalaciones. La transmisión del norovirus, por lo tanto, comparte algunas similitudes con los SAR-CoV-2, incluidos los eventos de superpropagación.

La creciente evidencia sugiere que los eventos de superpropagación han impulsado muchas de las epidemias locales. Después de identificar el caso índice en un chalet de vacaciones francés, se detectó SARS-CoV-2 en 11 personas adicionales [[Danis K 2020](#)]; un solo caso que viajaba en un autobús y asistía a una reunión masiva parecía ser responsable de infectar a 25 personas [[Chen Y 2020](#)]; y la transmisión del SARS-CoV-2 en Corea del Sur se vio exacerbada por su propagación de eventos en entornos confinados, incluidos un hospital, una iglesia y un gimnasio. [[Shim E 2020](#)]

Se han identificado tamaños de grupos de más de 100 casos para hospitales, cuidado de ancianos, dormitorios de trabajadores, plantas de procesamiento de alimentos, prisiones, escuelas, tiendas, eventos religiosos y barcos.¹⁸ La gran mayoría de ellos eran escenarios interiores.

Algunas pruebas sugieren que el contacto cercano no aumenta el riesgo de transmisión. Una muestra de conveniencia de 533 contactos cercanos (404 monitoreados activamente) de nueve casos relacionados con el tráfico temprano en los Estados Unidos identificó dos casos adicionales; ambos casos secundarios fueron en cónyuges de pacientes asociados a viajes. [Burke 2020] No se encontró transmisión entre los 389 contactos no domésticos que completaron el monitoreo activo. Para los contactos de inmunidad, muchos informaron haber tenido contacto cara a cara (27/35; 77%) con el caso asociado al viaje o pasar tiempo dentro de los 6 pies (34/38; 90%), y casi todos (43/45; 96%) pudieron recordar estar en la misma habitación que el paciente asociado al viaje. Fewer (8/28; 29%) informó estar a menos de seis pies del paciente mientras el paciente tosía. Posteriormente, ningún contacto comunitario fue diagnosticado con COVID-19.

Si bien se considera que la mayoría de los coronavirus humanos no se transmiten fecalmente, este no es el caso en unimals. El coronavirus felino, por ejemplo, generalmente se elimina en las heces de gatos sanos y se transmite por la ruta orofecal a otros gatos.¹⁹ Los cerdos también están infectados por el [coronavirus de gastroenteritis transmisible](#) a través de la vía fecal-oral.²⁰ Bat Coronavirus infecta las vías gastrointestinales y respiratorias de los murciélagos aparentemente sin causar enfermedad.²¹ La transmisión tras la exposición a heces de camello también se ha considerado biológicamente plausible, aunque no hay pruebas de que ello sea posible.²²

Sin embargo, hay evidencia de que el SARS-CoV-2 puede sobrevivir a condiciones adversas en el sistema gastrointestinal. Se ha identificado en muestras endoscópicas de esófago, estómago, duodeno y recto de pacientes con COVID-19; se han detectado cantidades sustanciales de ARN del SARS-CoV-2 de manera consistente en muestras de heces. [Ding S 2020] Varias pruebas observacionales y mecanicistas presentadas a lo largo de este resumen de evidencia respaldan la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede infectar y desprenderse de la gastrointestina humana. tracto. **Reconocimiento**

Los doctores Susan Amirian y Siyuan Ding proporcionaron información adicional para este informe.

Descargo de responsabilidad: El artículo no ha sido revisado por pares. Las opiniones expresadas en este comentario representan las opiniones de los autores y no necesariamente las de la institución anfitriona, el NHS, el NIHR o el Departamento de Salud y Asistencia Social. Las opiniones no son un sustituto del consejo médico profesional. Se actualizará regularmente ver el explorador de evidencia en <https://www.cebm.net/evidence-synthesis/dinámica-de-transmisión-de-covid-19/> para actualizaciones periódicas de los resúmenes y resúmenes de evidencia.

Autores:

Tom Jefferson es tutor asociado senior e investigador honorario del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford. Declaración de divulgación aquí

Elizabeth Spencer es investigadora de epidemiología y síntesis de evidencia en el Centro de Medicina Basada en la Evidencia. (Biografía y declaración de divulgación aquí)

Jon Brassey es el Director de Trip Database Ltd, Líder de Movilización de Conocimiento en Public Health Wales (NHS) y Editor Asociado de BMJ Evidence-Based Medicine.

Carl Heneghan es Profesor de Medicina Basada en la Evidencia, Director del Centro de Medicina

Medicina Basada en la Evidencia y Director de Estudios para el Programa de Atención de Salud Basada en la Evidencia. (Biografía completa y declaración de divulgación aquí)

Esta obra está licenciada bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Referencias: Incluid Estudios (n =35)

1. Ahmed W, Angel N, Edson J et al. Primera detección confirmada de SARS-CoV-2 en aguas residuales no tratadas en Australia: una prueba de concepto para la vigilancia de aguas residuales de COVID-19 en la comunidad. *Ciencia del Medio Ambiente Total*. 2020;728:138764. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138764>
2. Amirian ES. Posible transmisión fecal del SARS-CoV-2: Evidencia actual e implicaciones para la salud pública. *Int J Infect Dis*. 2020;95(1878-3511):363-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.057>
3. Cahill N, Morris D. Aguas recreativas - ¿Una posible ruta de transmisión del SARS-CoV-2 a los seres humanos? [publicado en línea antes de la impresión, 2020 Jun 11]. *Sci Total Environ*. 2020;740:140122. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140122>
4. Chavarría-Miró G, Anfruns-Estrada E, Guix S et al. La vigilancia centinela del SARS-CoV-2 en aguas residuales anticipa la aparición de casos de COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.06.13.20129627
5. Chen Y, Wang AH, Yi B, et al. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(5):667-671. [doi:10.3760/cma.j.cn112338-20200304-00251](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200304-00251)
6. Chen Y, Chen L, Deng Q, et al. La presencia de ARN del SARS-CoV-2 en las heces de pacientes con COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):833-840. [doi:10.1002/jmv.25825](https://doi.org/10.1002/jmv.25825)

7. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Manifestaciones gastrointestinales de la infección por SARS-CoV-2 y la carga del virus en muestras fecales de una cohorte de Hong Kong: revisión sistemática y metanálisis [publicado en línea antes de la impresión, 2020 Abr 3]. *Gastroenterología*. 2020; S0016-5085(20)30448-0. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065
8. Ding S, Liang TJ. ¿Es el SARS-CoV-2 también un patógeno entérico con potencial fecal-oral? transmisión? Una revisión virológica y clínica de COVID-19 [publicado en línea antes of print, 2020 Apr 27]. *Gastroenterología*. 2020; S0016-5085(20)30571-0. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.052
9. Ding Z, Qian H, Xu B et al. Los inodoros dominan la detección ambiental del virus SARS-CoV-2 en un hospital.2020. medRxiv 2020.04.03.20052175; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20052175>
10. Donà D, Minotti C, Costenaro P, Da Dalt L, Giaquinto C. Transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2 en niños: ¿es hora de cambiar nuestro enfoque?. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(7):e133-e134. doi:10.1097/INF.0000000000002704
11. Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. Diseminación viral persistente de SARS-CoV-2 en heces: una revisión rápida. *Colorrectal Dis*. 2020;22(6):611-620. doi:10.1111/codi.15138
12. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Síntomas digestivos en pacientes con COVID-19 con gravedad leve de la enfermedad: presentación clínica, pruebas de ARN viral en heces y resultados. *Am J Gastroenterol*. 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000664
13. Kim J-M, Kim HM, Lee EJ et al. *Osong Public Health Res Perspect*. 2020 Jun; 11(3): 112–117. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.3.02
14. Kingsbury J, Lake R. Potencial para la transmisión de COVID-19 transmitida por los alimentos: actualización de la revisión de la literatura. Centro de Investigación científica y de seguridad alimentaria de Nueva Zelanda. 2020. <https://www.unitedfresh.co.nz/assets/COVID-19/United-Fresh---Potential-for-Foodborne-Transmission-of-Covid-19---Literature-Review-Update-19-May-20.pdf>
15. La Rosa G, Bonadonna L, Lucentini L, Kenmoe S, Suffredini E. Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods - A scoping review. *Agua Res*. 2020;179:115899. doi:10.1016/j.watres.2020.115899
16. La Rosa G, Iaconelli M, Mancini P, Bonanno Ferraro G, Veneri C, Bonadonna L, et al. Primera detección de SARS-COV-2 en aguas residuales no tratadas en Italia. medRxiv. doi:10.1101/2020.04.25.20079830.

17. Medema G, Heijnen L, Elsinga G, Italiaander R, Brouwer A. Presencia de SARS-Coronavirus-2 en aguas residuales. [medRxiv. 2020:2020.03.29.20045880](https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20045880) .
18. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalencia de síntomas gastrointestinales y diseminación viral fecal en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019: revisión sistemática y metanálisis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2011335. Publicado 2020 Jun 1. [doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335) Español
19. Santos VS, Gurgel RQ, Cuevas LE, Martins-Filho PR. Desprendimiento fecal prolongado de SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos. Una síntesis de evidencia cuantitativa [publicada en línea antes de la impresión, 22 de mayo de 2020]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;10.1097/MPG.0000000000002798. [doi:10.1097/MPG.0000000000002798](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002798)
20. Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G. Potencial de transmisión y gravedad de COVID-19 en Corea del Sur. *Int J Infect Dis.* 2020;93:339-344. [doi:10.1016/j.ijid.2020.03.031](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.031)
21. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Artículo de revisión: características gastrointestinales en COVID-19 y la posibilidad de transmisión fecal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-851. [doi:10.1111/apt.15731](https://doi.org/10.1111/apt.15731)
22. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detección del SARS-CoV-2 en diferentes tipos de especímenes clínicos. *JAMA.* 2020;323(18):1843–1844. [doi:10.1001/jama.2020.3786](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786)
23. Wang XW, Li J, Guo T, et al. Concentración y detección del coronavirus SARS en aguas residuales de El Hospital Xiao Tang Shan y el Hospital 309 del Ejército de Liberación de china. *Water Sci Technol.* 2005;52(8):213-221 .
24. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Presencia prolongada de ARN viral del SARS-CoV-2 en muestras fecales. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. [10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
25. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidencia de infección gastrointestinal por SARS-CoV-2. *Gastroenterología.* 2020. [10.1053/j.gastro.2020.02.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055)
26. Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. SARS-CoV-2 infeccioso en heces de pacientes con COVID-19 grave [publicado en línea antes de la impresión, 18 de mayo de 2020]. *Emerge Infect Dis.*
27. 2020;26(8):10.3201/eid2608.200681. [doi:10.3201/eid2608.200681](https://doi.org/10.3201/eid2608.200681)
28. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Características de la infección pediátrica por SARS-CoV-2 y evidencia potencial de diseminación viral fecal persistente. *Nat Med.* 2020;26(4):502-505. [doi:10.1038/s41591-020-0817-4](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4)

29. Yong Z, Cao C, Shuangli Z et al. Aislamiento de 2019-nCoV de una muestra de heces de un Caso confirmado por laboratorio de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 123-124. doi: [10.46234/ccdcw2020.033](https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.033)
30. Yuan C, Zhu H, Yang Y, et al. Cargas virales en la garganta e hisopos anales en niños infectados con SARS-CoV-2. *Emerge Microbes Infect.* 2020;9(1):1233-1237. doi:[10.1080/22221751.2020.1771219](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1771219)
31. Zang R, Castro MFG, McCune BT et al. El virus SARS-CoV-2 infecta cultivos
32. Enterocitos humanos que expresan ACE2 ayudados por las proteasas de serina TMPRSS2 y TMPRSS4. *Ciencia Immunología* 13 de mayo de 2020: Vol. 5, Número 47, eabc3582 DOI: [10.1126/sciimmunol.abc3582](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc3582)
33. Zhang J, Wang S, Xue Y. Diagnóstico de muestra fecal 2019 neumonía infectada por el nuevo coronavirus. *J Med Virol.* 2020. [10.1002/jmv.25742](https://doi.org/10.1002/jmv.25742)
34. Zhang T, Cui X, Zhao X, et al. ARN viral detectable del SARS-CoV-2 en heces de tres niños durante el período de recuperación de la neumonía por COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):909-914. doi:[10.1002/jmv.25795](https://doi.org/10.1002/jmv.25795)
35. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Investigación molecular y serológica de pacientes infectados por 2019-nCoV: implicación de múltiples vías de desprendimiento. *Emerge Microbes Infect.* 2020;9(1):386-389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
36. Zhou J, Li C, Liu X, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2 [publicado en línea antes de la impresión, 2020 13 de mayo]. *Nat Med.* 2020;10.1038/s41591-020-0912-6. doi:[10.1038/s41591-020-0912-6](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6)

Referencia a estudios numerados (n = 22)

1. Transmisión del SARS-CoV-2: implicaciones para las precauciones de prevención de infecciones <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2implications-for-infection-prevention-precautions>
2. Las mutaciones derivadas de pacientes afectan la patogenicidad del SARS-CoV-2 Hangping Yao et al . <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20060160v2.full.pdf>
3. Holmes K.V. Infecciones entéricas con coronavirus y torovirus. *Novartis encontró Symp.* 2001;238:258–269. discusión 269–275.
4. Ye G, Lin H, Chen S, et al. Contaminación ambiental del SARS-CoV-2 en la asistencia sanitaria
5. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Contaminación del aire, el medio ambiente de la superficie y el equipo de protección personal por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) de un paciente sintomático. *JAMA.* 2020;323(16):1610–1612. doi:[10.1001/jama.2020.3227](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227)

6. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute
7. Wang J, Feng H, Zhang S, et al. Detección de ARN del SARS-CoV-2 en salas de aislamiento de hospitales
8. Zhou J et al. El tracto intestinal humano sirve como una ruta de infección alternativa para el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio. *Sci Adv.* 2017; 3:eao4966. <https://advances.sciencemag.org/content/3/11/eao4966>
9. Lee SS, Wong NS. Probables cadenas de transmisión del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio y las múltiples generaciones de infección secundaria en Corea del Sur. *Int J Infect Dis.* 2015 Sep; 38():65-7.
10. [Más estudios sobre coronavirus entéricos humanos.](#) Caul EO, Egglestone SI.
11. Stand CM et al. Análisis clínicos y resultados a corto plazo de 144 pacientes con SARS en el área metropolitana de Toronto. *JAMA.* 2003;289:2801–2809.
12. Leung WK, To K-F, Chan PKS, Chan HLY, Wu AKL, Lee N, Yuen KY, Sung JY. Afectación entérica de la infección por navirus coro asociada al síndrome respiratorio agudo grave. *Gastroenterología* 125, 1011–1017 (2003).
13. Hung IFN et al. Cargas virales en muestras clínicas y manifestaciones de SARS. *Emerger. Infectar. Dis.* 10, 1550–1557 (2004).
14. Peiris JSM et al. Progresión clínica y carga viral en un brote comunitario de neumonía por SARS asociada al coronavirus: un estudio prospectivo. *Lanceta.* 2003;361:1767–1772.
15. El equipo de salud ambiental de la OMS informa sobre los jardines de Amoy. Disponible en: <http://www.info.gov.hk/gia/general/200305/16/0516114.htm>.
16. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Distribución orgánica del coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (SARS-CoV) en pacientes con SARS: implicaciones para la patogénesis y las vías de transmisión del virus. *J Pathol.* 2004;203(2):622-630. doi:10.1002/ruta.1560
17. Wang XW, Li JS, Guo TK, et al. Concentración y detección del coronavirus SARS en aguas residuales del Hospital Xiao Tang Shan y el Hospital 309 [la corrección publicada aparece en *J Virol Methods.* 2005 Dec;130(1-2):210]. *J Virol Methods.* 2005;128(1-2):156-161. doi:10.1016/j.jviromet.2005.03.022
18. Análisis de los grupos de transmisión del SARS-CoV-2 y eventos de superpropagación Gwen Knight, Quentin Leclerc y Adam Kucharski, en nombre del informe del grupo de trabajo CMMID para SPI-M, 3 de junio de 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/897562/S0473_SPI-M_Superspreading_and_clusters.pdf
19. Hartmann, Katrin (2005). "[Peritonitis infecciosa felina](#)". *Clínicas Veterinarias de América del Norte: Práctica de Pequeños Animales.* 35 (1): 39–79. doi:10.1016/j.cvsm.2004.10.011
20. Evasión inmune de coronavirus entéricos porcinos y modulación viral de la señalización innata antiviral.
21. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Coronavirus murciélago en China. *Virus.*

- 2019;11(3):210. Publicado 2019 Mar 2. doi:10.3390/v11030210
22. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Transmisión del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(2):191198. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2602.190697>