

**Información científico-epidemiológica relevante para profesionales sanitarios sobre la enfermedad por coronavirus, COVID-19.**

***Relevant scientific-epidemiological information for health professionals on coronavirus disease, COVID-19.***

Miguel Santibáñez.

Coordinador del grupo de investigación Salud Global "Global Health". Facultad de enfermería. Universidad de Cantabria.

Vocal de Investigación. Asociación Cántabra de Investigación en Aparato Respiratorio (ACINAR).

**(actualización del 12 de mayo. Los contenidos actualizados en esta última versión están subrayados en amarillo)**

**Índice:**

Justificación: .....	2
Período de incubación .....	2
Período infeccioso o de transmisibilidad .....	2
Intervalo serial .....	4
R0 (número básico de reproducción).....	4
Tiempo de duplicación .....	5
Epidemiología sobre la evolución clínica .....	5
CFR (Case fatality ratio) y grupos vulnerables .....	6
Inmunidad .....	8
Referencias .....	9
Selección de enlaces web .....	11
<b><i>Relevant scientific-epidemiological information for health professionals on coronavirus disease, COVID-19 [English versión] .....</i></b>	<b>12</b>
Incubation period.....	12
Transmission period.....	12
Serial interval.....	13
R0 (Basic Reproduction number).....	13
Doubling time .....	14
Epidemiology on clinical evolution .....	14
CFR (Case fatality ratio) and vulnerable groups .....	15
Immunity .....	17
References .....	18
Web selection .....	20

## **Justificación:**

Ante la avalancha de información, muchos profesionales sanitarios de diferentes ámbitos, me han pedido una selección de webs y un resumen de los diferentes aspectos epidemiológicos relativos a la pandemia por nuevo virus de la familia *Coronaviridae* denominado SARS-CoV-2, que pueda ser de utilidad a los profesionales sanitarios.

El presente documento se trata de un trabajo individual, basado principalmente en mi experiencia profesional como médico epidemiólogo en la Comunidad Valenciana durante la gripe A en 2009, y mi formación académica como diplomado en sanidad y master en Salud Pública. Asimismo, se basa en mi experiencia investigadora, contextualizada principalmente en el grupo de investigación "Salud Global (Global Health)" de la Universidad de Cantabria, y como vocal de investigación de la Asociación Cántabra de Investigación en Aparato Respiratorio (ACINAR). Huelga decir que el contenido del presente documento, si bien tiene un carácter exclusivamente científico, no tiene porqué reflejar necesariamente a las instituciones a la que pertenezco. Se presentará primero en castellano, y posteriormente traducido en su totalidad al inglés.

## **Período de incubación**

Es el periodo de tiempo que transcurre entre la exposición a un agente infeccioso y la aparición del primer signo o síntoma de la enfermedad.

Se ha descrito un periodo de incubación de hasta 24 días. No obstante, las estimaciones actuales sugieren un período de incubación medio de cinco a seis días para COVID-19, con un rango de uno a 14 días (European Centre for Disease Prevention and Control "ECDC", 25 March update).

## **Período infectivo o de transmisibilidad**

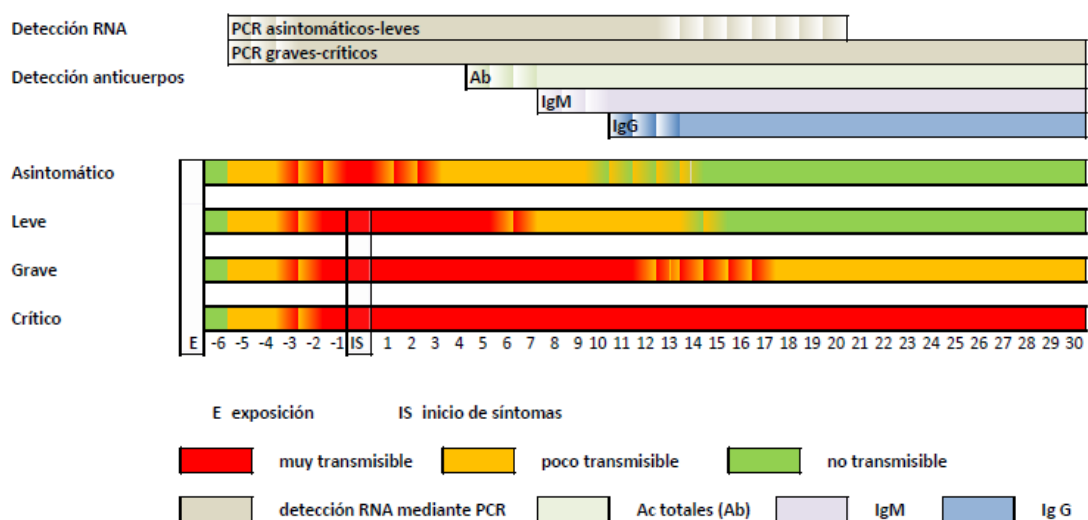
Es el periodo de tiempo en que el agente infeccioso puede ser transferido directa o indirectamente de una persona infectada a otra, es decir, el periodo en el que un caso infectado es transmisible.

De acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera (Ministerio de sanidad, Información científica-técnica COVID-19).

La transmisibilidad es proporcional a la carga viral del virus en vías respiratorias. En este sentido, la carga viral en orofaringe del SARS-CoV-2 sería 1000 veces mayor que la del virus del SARS, de ahí su mayor transmisibilidad (Wölfel et al., 2020).

Así pues, la carga viral es alta desde los días anteriores cercanos a la aparición de los síntomas (ECDC, 08 April update; To et al., 2020), y en el curso de la infección, el virus puede persistir hasta ocho días después del comienzo de los síntomas en los casos leves y durante períodos más largos en los casos más graves, alcanzando su punto máximo en la segunda semana después de la infección (ECDC, 08 April update).

En cuanto a existencia de personas infectadas asintomáticas, se han reportado infecciones asintomáticas en el momento de la confirmación diagnóstica en diferentes países (ECDC, 08 April update). Como algunas de estas personas desarrollaron síntomas posteriormente, la proporción real de pacientes asintomáticos no es bien conocida. No obstante, en la actualidad existe evidencia de que tanto los individuos infectados asintomáticos como los pre-sintomáticos, son transmisibles siendo claves en el inicio de la pandemia y contribuyendo notablemente a su expansión (Li et al., 2020). Esto apoya la necesidad del uso generalizado de mascarillas, apoyando en estos momentos la ECDC su uso (ECDC, 08 April update).



**Figura 1.** Periodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID-19 y periodos de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR y de anticuerpos mediante técnicas serológicas.

Fuente: Ministerio de sanidad. Secretaría general de sanidad y consumo. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 22 de abril de 2020. [Internet] [consulta el 23 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION\\_DE\\_LAS\\_PRUEBAS.pdf](https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf)

## Intervalo serial

Es el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas de un caso primario (caso índice) y el caso secundario.

El intervalo serial se estima en 4,4-7,5 días, siendo similar al del SARS (WHO, situation report-30).

## R0 (número básico de reproducción).

Es el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso primario en una epidemia sin restricciones y en una población totalmente susceptible.

En el peor de los casos (sin estrategias de mitigación), con una R0 de 2,5, se ha calculado que aproximadamente el 60% de la población se infectaría. Un simple cálculo nos permite conocer esta cifra (fracción probable de infección sin mitigación). Esta fracción es aproximadamente  $1 - (1/R0)$  (Anderson et al., 2020).

El R0 es proporcional al nº de contactos que tiene un caso índice y este variará según la situación local y los escenarios de mitigación. En Italia datos recientes a través de modelos matemáticos estiman un R0 entre 2,76 y 3,25 (ECDC, 25 March update). Una revisión de 12 estudios de modelización muestra un R0 promedio de 3,28, con una mediana de 2,79. Como ha sido comentado, con un R0 de 2,5, el distanciamiento social tendría que reducir la transmisión haciendo que el total de infectados fuera menor al 60% (Anderson et al., 2020), tal y como se refleja en la figura de debajo.

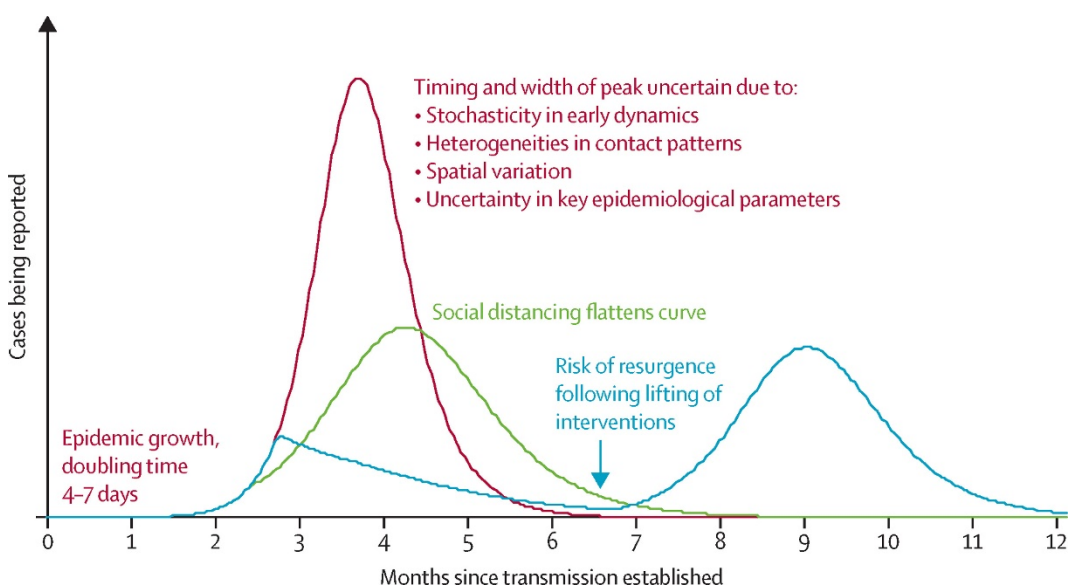


Figure: Illustrative simulations of a transmission model of COVID-19. A baseline simulation with case isolation only (red); a simulation with social distancing in place throughout the epidemic,

flattening the curve (green), and a simulation with more effective social distancing in place for a limited period only, typically followed by a resurgent epidemic when social distancing is halted (blue). These are not quantitative predictions but robust qualitative illustrations for a range of model choices.

Source: Anderson et al., 2020. *The Lancet* 2020 395, 931-934 DOI: (10.1016/S0140-6736(20)30567-5) Copyright © 2020 Elsevier Ltd [Terms and Conditions](#)

## Tiempo de duplicación

El tiempo de duplicación es el tiempo en días que se tarda en duplicar el número de casos confirmados. El tiempo de duplicación es un buen indicador de la efectividad de las medidas de contención: a menor tiempo de duplicación, peor. El tiempo de duplicación es proporcional a  $R_0$  y, como se describió, el  $R_0$  es proporcional a la tasa de contacto y variará según la situación local y los escenarios de mitigación. El COVID-19 tuvo un tiempo de duplicación en China de unos 4-5 días en las primeras fases (Anderson et al., 2020; Fraser et al., 2004), en España e Italia en las primeras fases parece haber sido menor (alrededor de tres días). Actualmente está yendo en aumento, lo cual es un buen indicativo de la eficacia de las medidas de contención.

## Epidemiología sobre la evolución clínica

El análisis de casos en China muestra que la enfermedad es asintomática o leve (es decir, sin neumonía o con neumonía leve) en alrededor del 80% de los casos, lo que implica que es poco probable que el control epidemiológico de contactos basado en infectados sintomáticos sea suficiente, a menos que estos casos asintomáticos o leves sean sólo ligeramente infecciosos. La mayoría de los casos se recuperan.

Del total de casos confirmados en los países de la UE/EEA, los últimos datos de que dispone la ECDC a 22 de abril de 2020, indican que el 42% son hospitalizados, y el 2% desarrollan una enfermedad grave (que requiere UCI y/o asistencia respiratoria). Entre los casos hospitalizados, el 7% progresaría a enfermedad grave, estimándose el porcentaje de fallecidos en un 14% del total de casos hospitalizados (ECDC, actualización del 23 de abril). Ver tabla de debajo para ver la evolución en estos porcentajes. A medida que más países han realizado pruebas diagnósticas únicamente a los individuos hospitalizados para COVID-19, el % de casos que necesita hospitalización ha aumentado en comparación con los análisis anteriores.

	ECDC, actualización del 25 de marzo)	ECDC, actualización del 08 de abril)	ECDC, actualización del 23 de abril)
<b>Del total de casos confirmados</b>			
Necesitan hospitalización	30%	32%	42%

Enfermedad grave (que requiere UCI y/o asistencia respiratoria)	4%	2,4%	2%
<b>Del total de casos hospitalizados</b>			
Progresan a enfermedad grave	15%	9,2%	7%
Fallecen	12%	11%	14%

*Source: TESSy and online country reports (for countries whose data was incomplete or missing in TESSy). ECDC, 25 March, 08 and 23 abril updates.*

En España, entre los primeros 18.609 casos con información completa, el 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Report No.: 14).

## **CFR (Case fatality ratio) y grupos vulnerables**

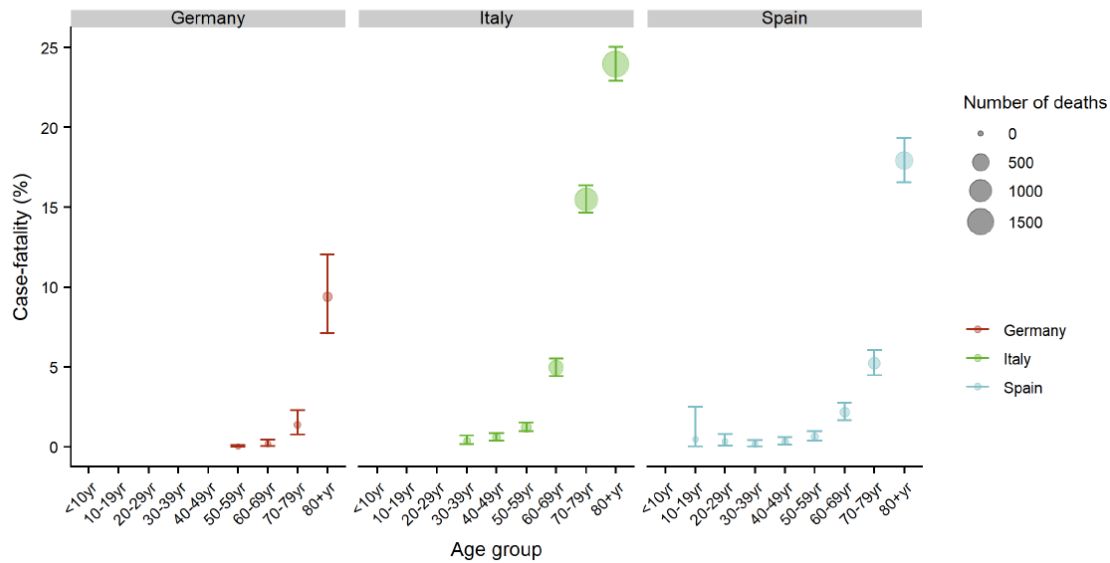
El CFR es la proporción de casos que fallecen.

Faltan estimaciones sólidas del riesgo de mortalidad de COVID-19, ya que las actuales están sesgadas por diferentes sesgos, como las diferentes políticas de pruebas de confirmación entre los diferentes países. Las mejores estimaciones sugieren una CFR para COVID-19 basada en modelos matemáticos en población general de alrededor del 0,3-1% (OMS, informe de situación-30; Ministerio de sanidad, Información científica-técnica COVID-19), que es superior al CFR del 0,1% estimado para una temporada moderada de gripe A (Li et al., 2018). Las CFR reportadas por los países con una mayor detección poblacional de casos como Alemania y Corea del Sur apoyarían esta estimación de la OMS.

En un estudio publicado por el “*CMMID nCov working group*”: en base a un CFR global del 1,4% en sus análisis, el porcentaje (IC95%) de casos sintomáticos reportados en España sería del 5,4% (4,5%-11%). Esto denotaría un subregistro del 94,6% (Russell et al., 2020).

Al igual que en China, en Europa, las estimaciones crudas de CFRs por edad de Alemania, Italia y España, también aumentan con la edad, en particular por encima de los 60 años (Ver figura 4, de la actualización del 25 de marzo de la ECDC). Las personas de 70 a 79 años representaron el 19% (Alemania), el 36% (Italia) y el 20% (España) de todas las muertes en cada país. Estos porcentajes aumentaron al 74% (Alemania), el 50% (Italia) y el 67% (España) entre las personas de 80 años o más, indicando un crecimiento del riesgo multiplicativo.

**Figure 4. Age-specific crude case-fatality (deaths/all cases) in Germany (TESSy data up to 24 March 2020), Italy (country report with data up to 19 March 2020) and Spain (country report with data up to 22 March 2020)**



Source: ECDC, 25 March update. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK—seventh update. Stockholm: ECDC; 2020.

Los datos de Italia corroboran los grupos de población previamente identificados como vulnerables (con un mayor riesgo de padecer enfermedad grave y de morir). Estos grupos son claramente como hemos comentado las personas mayores de 70 años; junto con las personas con comorbilidades como la hipertensión, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas, la inmunodepresión y el cáncer. En este sentido, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión se han identificado como fuertes predictores independientes para ingreso en UCI (ECDC, 25 March update). En la actualización del 08 de abril, el ECDC incluye por primera vez la obesidad como factor de riesgo (73.4% de los pacientes ingresados en UCI con IMC 30-40+) (ECDC, 08 April update). Asimismo la actualización del 17 de abril 2020 (versión 3) del documento de información científico-técnica del Ministerio de sanidad ya incluye un apartado específico sobre obesidad como factor de riesgo.

Esta vulnerabilidad parece estar ligada a una mayor expresión del gen ACE2 (enzima convertidora de angiotensina II). Se ha demostrado que la expresión de la ACE2 en los tejidos pulmonares aumenta con la edad, y con algunos tipos de tratamiento antihipertensivo. Existe controversia con respecto a si los fumadores como un posible grupo vulnerable al COVID-19 (ECDC, 25 March and 08 april update; Alqahtani et al., 2020). Los resultados preliminares de un metaanálisis recientemente publicado basados en población china, no apoyan una asociación entre ser fumador activo y un mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19 (Lippi & Henry, 2020).

## Inmunidad

Para saber cuánto tiempo durará la respuesta inmunológica protectora contra el SARS-CoV2, se requieren estudios serológicos prospectivos que determinen la inmunidad de los pacientes durante un período de tiempo prolongado. Por lo tanto, aún es pronto. No obstante, los estudios para otras infecciones por coronavirus (SARS y MERS) indican que la inmunidad puede durar hasta tres años y que la reinfección con la misma cepa de coronavirus circulante estacional es altamente improbable en la misma estación o en la siguiente (ECDC, 25 March update).

Esto también podría ser aplicable en el caso del SARS-CoV2, ya que diversos manuscritos (aún sin revisión por pares pero disponibles en medRxiv) sugieren que los individuos infectados desarrollan anticuerpos después de la infección. Así pues, en una serie china de 12 casos confirmados, todos desarrollaron una respuesta inmune humoral y celular, detectándose además títulos altos de anticuerpos neutralizantes (Ni et al., medRxiv). En otro preprint que incorpora un estudio transversal multicentrico de 285 pacientes y un estudio de seguimiento unicentrico (63 pacientes), el 100% de los infectados había seroconvertido a los 20 días del inicio de síntomas con una mediana de seroconversión de 13 días desde el inicio de síntomas, tanto para IgM como para IgG (Long et al., medRxiv). Por último, los resultados del manuscrito elaborado por Zhang et al., apoya la existencia de inmunidad a la reinfección al menos a corto plazo (Zhang et al, medRxiv).



## Referencias

Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis | medRxiv [Internet]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043745>. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.20043745v1>

Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395(10228):931-934. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30567-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30567-5/abstract).

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update, 25 March 2020. Stockholm: ECDC; 2020. [Internet] [consulta el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – eighth update, 08 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020. [Internet] [consulta el 13 de Abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – ninth update, 23 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020. [Internet] [consulta el 12 de Mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-ninth-update-23-april-2020.pdf>

Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 6146-51.

Imperial College London, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. News / COVID-19—report 12: The Global Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression. March 26, 2020. [Internet] [consulta el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus/>.

Li L, Wong JY, Wu P, Bond HS, Lau EH, Sullivan SG, Cowling BJ. Heterogeneity in estimates of the impact of influenza on population mortality: a systematic review. *Am J Epidemiol* 2018; **187**: 378–88.

Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*. 2020 Mar 16. pii: eabb3221. doi: 10.1126/science.abb3221.

Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020. pii:S0953-6205(20)30110-2. doi: 10.1016/j.ejim.2020.03.014.

Long QX, Deng HJ, Chen J, Hu JL, Liu BZ, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice | medRxiv [Internet]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038018v1.external-links.html>

Ministerio de sanidad. Secretaria general de sanidad y consumo. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización; 26 de marzo 2020 (versión 2). [Internet] [consulta el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326_ITCoronavirus.pdf).

Ministerio de sanidad. Secretaria general de sanidad y consumo. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus,

COVID-19. Actualización; 17 de abril 2020 (versión 3). [Internet] [consulta el 12 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.msccbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-china/documentos/20200417\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.msccbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-china/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf)

Ministerio de sanidad. Secretaria general de sanidad y consumo. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 22 de abril de 2020. [Internet] [consulta el 23 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.msccbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION\\_DE\\_LAS\\_PRUEBAS.pdf](https://www.msccbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf)

Ni L, Ye F, Chen ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2 | medRxiv [Internet]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20036640>. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036640v1>

Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología; 2020 mar. Report No.: 14. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2014.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2024%20marzo%20de%202020.pdf>

Russell T, Hellewell J, Abbott S, Jarvis C, van Zandvoort K, CMMID nCov working group, et al. Using a delay-adjusted case fatality ratio to estimate under-reporting. (This study has not yet been peer reviewed.) [7 April 2020]. Disponible en: [https://cmmid.github.io/topics/covid19/severity/global\\_cfr\\_estimates.html](https://cmmid.github.io/topics/covid19/severity/global_cfr_estimates.html)

To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 23 March 2020.

WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation report-30. [Internet] [Consulta el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19>.

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20035048v1>

## Selección de enlaces web

### Información científico-técnica epidemiológica

European Centre for Disease Prevention and Control <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Documentos técnicos para profesionales – Coronavirus  
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>

Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

### Infradiagnóstico, CFR basada en modelos matemáticos...

MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus/>

Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases at the London School of Hygiene & Tropical Medicine <https://cmmid.github.io/topics/covid19/>

### Diagnóstico microbiológico y serológico

Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 22 de abril de 2020  
[https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION\\_DE\\_LAS\\_PRUEBAS.pdf](https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf)

Anticuerpos anti-sars-cov-2 actualización SEI Versión 02/ 14 abril 2020  
<https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1529.pdf>

Recomendaciones institucionales documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19.  
[https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento\\_SEIMC\\_diagnostico\\_microbiologico\\_COVID19.pdf](https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf)

FIND evaluation update: SARS-CoV-2 immunoassays. <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-immuno/>

## ***Relevant scientific-epidemiological information for health professionals on coronavirus disease, COVID-19 [English versión]***

Miguel Santibáñez.

“Global Health” research group. University of Cantabria.

### **Incubation period**

Is the time between infection and symptom onset.

An incubation period of up to 24 days has been described. Nevertheless, current estimates suggest a median incubation period from five to six days for COVID-19, with a range from one to up to 14 days (ECDC, 25 March update).

### **Transmission period**

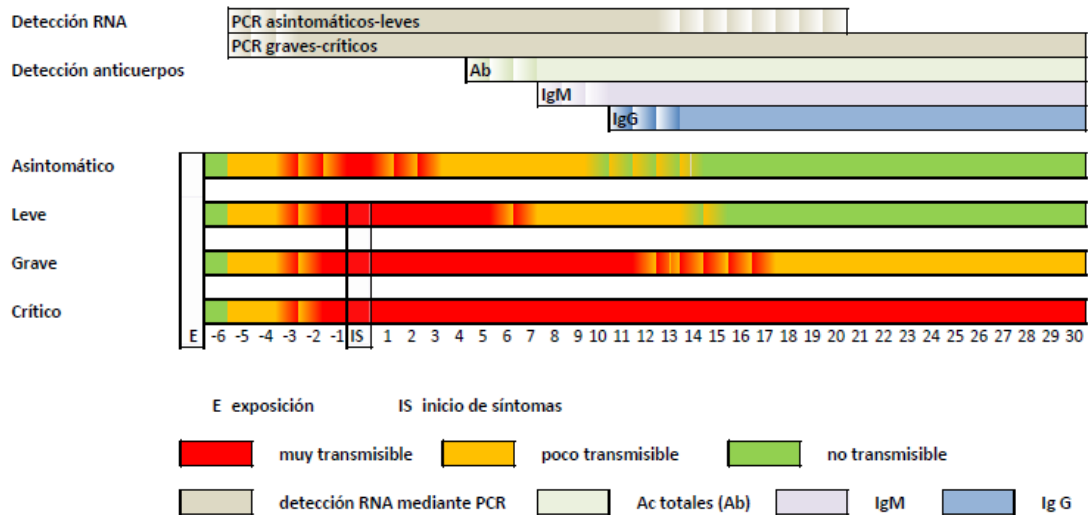
The period of time during which the infectious agent can be transmitted directly or indirectly from one infected person to another.

According to existing evidence, transmission of the infection would occur primarily in the first week of symptom presentation, from 1-2 days before symptom onset to 5-6 days after. In the most severe cases, this transmission would be more intense and longer (Ministry of Health, Scientific and Technical Information COVID-19).

Transmissibility is proportional to the viral load of the virus in the respiratory tract. In this sense, the oropharyngeal viral load of SARS-CoV-2 would be 1000 times higher than that of the SARS virus, so its transmissibility is higher (Wölfel et al., 2020).

Thus, the viral load is high from the days before the onset of symptoms (ECDC, 08 April update; To et al., 2020), and in the course of infection, the virus may persist for up to eight days after the onset of symptoms in mild cases and for longer periods in more severe cases, peaking in the second week after infection (ECDC, 08 April update).

As for the existence of asymptomatic infected persons, asymptomatic infections have been reported at the time of diagnostic confirmation in different countries (ECDC, 08 April update). As some of these people later developed symptoms, the actual proportion of asymptomatic patients is not well known. However, there is evidence that both asymptomatic and pre-symptomatic infected individuals are transmissible, being key elements in the onset of the pandemic and contributing significantly to its expansion (Li et al., 2020). This supports the need for widespread use of face masks, with the ECDC now supporting their use (ECDC, 08 April update).



Source: Ministerio de sanidad. Secretaria general de sanidad y consumo. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 22 de abril de 2020. [Internet] [consulta el 23 de abril de 2020]. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION\\_DE\\_LAS\\_PRUEBAS.pdf](https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf)

## Serial interval

Is the time between symptom onset of a primary (index) and secondary case.

The serial interval is estimated at 4.4-7.5 days, which is similar to SARS (WHO, situation report-30).

## R0 (Basic Reproduction number).

It is the average number of secondary infection by a typical infection in an unconstrained epidemic and wholly susceptible population.

In a worst case scenario (without mitigation strategies), with an R0 of 2.5, it has been calculated that approximately **60% of the population would become infected** (Anderson et al., 2020). A simple calculation gives the fraction likely to be infected without mitigation. This fraction is roughly  $1 - (1/R_0)$ .

R0 is proportional to the contact rate and will vary according to the local situation and mitigation scenarios. Recent modelling of the basic reproductive number (R0) from Italy estimate R0 between 2.76 and 3.25 (ECDC, 25 March update). A recent review of 12 modelling studies reports

the mean  $R_0$  at 3.28, with a median of 2.79. With an early epidemic value of  $R_0$  of 2.5, social distancing would have to reduce transmission to less (Anderson et al., 2020) as it is showed in the figure below.

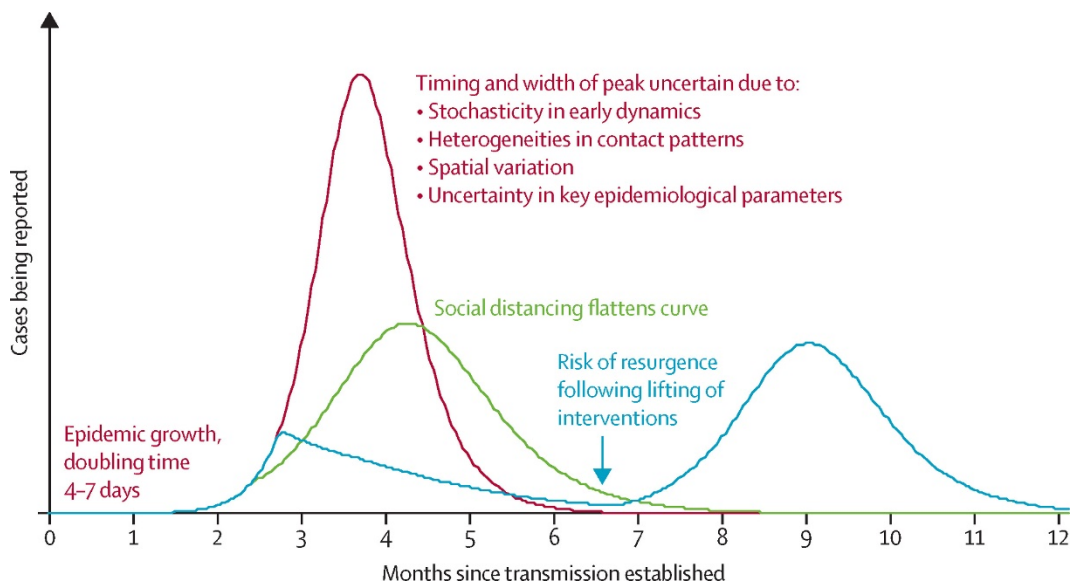


Figure: Illustrative simulations of a transmission model of COVID-19. A baseline simulation with case isolation only (red); a simulation with social distancing in place throughout the epidemic, flattening the curve (green), and a simulation with more effective social distancing in place for a limited period only, typically followed by a resurgent epidemic when social distancing is halted (blue). These are not quantitative predictions but robust qualitative illustrations for a range of model choices.

Source: Anderson et al., 2020. *The Lancet* 2020 395, 931-934 DOI: (10.1016/S0140-6736(20)30567-5) Copyright © 2020 Elsevier Ltd [Terms and Conditions](#)

## Doubling time

The doubling time is the time it takes for a population to double in size of infected people.

Duplication time is a good indicator of the effectiveness of containment-mitigation measures: the shorter the duplication time, the worse. Doubling time is proportional to  $R_0$  and as it was described,  $R_0$  is proportional to the contact rate and will vary according to the local situation and mitigation scenarios. COVID-19 had a doubling time in China of about 4-5 days in the early phases (Anderson et al., 2020; Fraser et al., 2004). In Spain and Italy in the early stages it seems to have been less (about three days). It is now increasing, which is a good indication of the effectiveness of the containment measures.

## Epidemiology on clinical evolution

The evidence from analyses of cases in China is that the disease is asymptomatic disease or mild (i.e. non-pneumonia or mild pneumonia) in about 80% of cases implying that symptom-based

epidemiological control is unlikely to be sufficient unless these cases are only lightly infectious. Most cases recover. Among all confirmed cases, recent data from European Union (EU)&European Economic Area (EEA) countries indicate that 42% are hospitalised, and 2% develop severe illness (requiring ICU and/or respiratory support). Among hospitalised cases, severe illness is reported in 7%, and death occurred in 14% (ECDC, 23 April update). See the table below to compare the evolution in these percentages. As more countries have tested only hospitalized individuals for COVID-19, the % of cases requiring hospitalization has increased compared to previous analyses.

	ECDC, a5 March update)	ECDC, 08 April update)	ECDC, 23 April update)
<b>Among all confirmed cases</b>			
Need hospitalization	30%	32%	42%
Severe illness (requiring ICU and/or respiratory support)	4%	2,4%	2%
<b>Among hospitalised cases</b>			
Develop Severe illness	15%	9,2%	7%
Died	12%	11%	14%

Source: TESSy and online country reports (for countries whose data was incomplete or missing in TESSy). ECDC, 25 March, 08 and 23 abril updates.

## CFR (Case fatality ratio) and vulnerable groups

Is the proportion of cases that die.

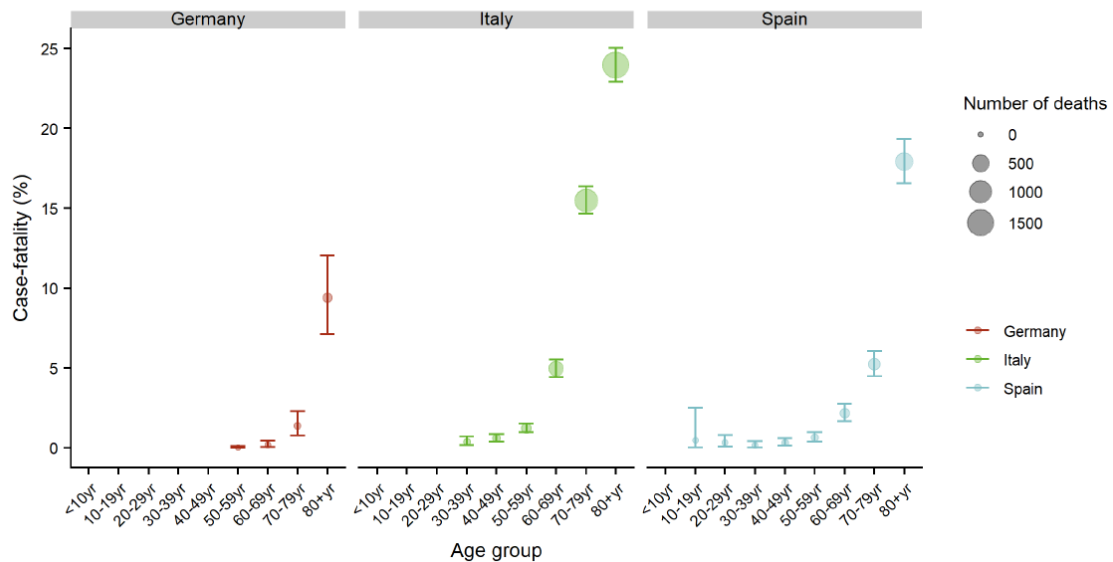
Robust estimates for case fatality risk for COVID-19 are still lacking and potentially biased by incomplete outcome data and differences in testing policies. Best estimates suggest a CFR for COVID-19 of about 0.3-1% (WHO, situation report-30; MSC, Informe técnico sanidad), which is higher than the order of 0.1% CFR for a moderate influenza A season (Li et al., 2018). The CFRs reported by countries with higher population-based case detection such as Germany and South Korea would support this WHO estimate.

In a study published by the *CMMID nCov working group*: assuming a baseline CFR of 1.4% for their analysis, the percentage of symptomatic cases reported (95%CI) for Spain is 5.4% (4.5%-11%). It denotes an underreporting of 94.6% (Russell et al., 2020).

In Europe, age-specific estimates of crude CFR for Germany, Italy and Spain also increased rapidly with age, particularly above 60 years of age (see Figure 4 below, from ECDC 25 March update). The absolute numbers of deaths also increased with age in each country: those aged 70–79 years accounted for 19% (Germany), 36% (Italy) and 20% (Spain) of all deaths per country;

these proportions rose to 74% (Germany), 50% (Italy) and 67% (Spain) among those aged 80 years and above.

**Figure 4. Age-specific crude case-fatality (deaths/all cases) in Germany (TESSy data up to 24 March 2020), Italy (country report with data up to 19 March 2020) and Spain (country report with data up to 22 March 2020)**



Source: ECDC, 25 March update. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK—seventh update. Stockholm: ECDC; 2020.

Data from Italy corroborate the population groups previously identified as vulnerable (with a higher risk of serious illness and death). These groups are elderly people above 70 years of age as we have discussed above, and people with comorbidities such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease, chronic respiratory disease, immune compromised status and cancer. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiovascular diseases, and hypertension have been identified as strong predictors for ICU admission (ECDC, 25 March update). Obesity has been identified also as a risk factor for the first time in the 08 April ECDC update obesity (73.4% of critically ill patients with BMI 30-40+) (ECDC, 08 April update). Likewise, the 17 April 2020 update (version 3) of the Spanish Ministry of Health's scientific&technical information document already includes a specific section on obesity as a risk factor.

Higher ACE2 (angiotensin converting enzyme II) gene expression may be linked to higher susceptibility to SARS-CoV-2. Expression of ACE2 in lung tissues has been shown to increase with age, and some types of antihypertensive treatment. There is controversy over whether smokers are a potential group vulnerable to COVID-19 (ECDC, 25 March and 08 April updates; Alqahtani et al., 2020). Preliminary results from a recently published meta-analysis based on Chinese population do not support an association between active smoking and increased risk of severity of COVID-19 (Lippi & Henry, 2020).



## Immunity

To know how long the protective immune response against SARS-CoV2 will last, prospective serological studies are required to determine patients' immunity over a long period of time. Therefore, it is still early. However, studies for other coronavirus infections (SARS and MERS) indicate that immunity may last up to three years and that reinfection with the same circulating seasonal strain of coronavirus is highly unlikely at the same or following season (ECDC).

This may also be applicable in the case of SARS-CoV2, as several manuscripts (not yet peer-reviewed but available on medRxiv as preprint) suggest that infected individuals develop antibodies after infection. Thus, in a Chinese series of 12 confirmed cases, all developed a humoral and cellular immune response, and high neutralizing antibody titers were also detected (Ni et al., medRxiv). In another preprint incorporating a multicenter cross-sectional study of 285 patients and a single-center follow-up study (63 patients), 100% of those infected had converted within 20 days of symptom onset with a median seroconversion of 13 days from symptom onset for both IgM and IgG (Long et al., medRxiv). Finally, the results of the manuscript by Zhang et al. support the existence of immunity to reinfection at least in the short term (Zhang et al, medRxiv)

## References

Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis | medRxiv [Internet]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20043745>. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.20043745v1>

Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395(10228):931-934. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30567-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30567-5/abstract).

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update, 25 March 2020. Stockholm: ECDC; 2020. [Internet] [accessed March 30, 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – eighth update, 08 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020. [Internet] [accessed March 30, 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eighth-update-8-april-2020.pdf>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – ninth update, 23 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020. [Internet] [accessed May 12, 2020]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-ninth-update-23-april-2020.pdf>

Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 6146-51.

Imperial College London, MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis. News / COVID-19—report 12: The Global Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression. March 26, 2020. [Internet] [accessed March 30, 2020]. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus/>.

Li L, Wong JY, Wu P, Bond HS, Lau EH, Sullivan SG, Cowling BJ. Heterogeneity in estimates of the impact of influenza on population mortality: a systematic review. *Am J Epidemiol* 2018;187:378-88.

Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*. 2020 Mar 16. pii: eabb3221. doi: 10.1126/science.abb3221.

Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020. pii:S0953-6205(20)30110-2. doi: 10.1016/j.ejim.2020.03.014.

Long QX, Deng HJ, Chen J, Hu JL, Liu BZ, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice | medRxiv [Internet]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038018v1.external-links.html>

Ministerio de sanidad. Secretaria general de sanidad y consumo. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización; 26 de marzo 2020 (versión 2). [Internet] [accessed March 30, 2020]. Available from: [https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326_ITCoronavirus.pdf).

Ministerio de sanidad. Secretaria general de sanidad y consumo. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus,

COVID-19. Actualización; 17 de abril 2020 (versión 3). [Internet] [accessed May 12, 2020]. Available from: [https://www.msrebs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-china/documentos/20200417\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.msrebs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-china/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf)

Ministerio de sanidad. Secretaria general de sanidad y consumo. Dirección general de salud pública, calidad e innovación. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 22 de abril de 2020. [Internet] [accessed May 12, 2020]. Available from: [https://www.msrebs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION\\_DE\\_LAS\\_PRUEBAS.pdf](https://www.msrebs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf)

Ni L, Ye F, Chen ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2 | medRxiv [Internet]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20036640>. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036640v1>

Russell T, Hellewell J, Abbott S, Jarvis C, van Zandvoort K, CMMID nCov working group, et al. Using a delay-adjusted case fatality ratio to estimate under-reporting. (This study has not yet been peer reviewed.) [7 April 2020]. Available from: [https://cmmid.github.io/topics/covid19/severity/global\\_cfr\\_estimates.html](https://cmmid.github.io/topics/covid19/severity/global_cfr_estimates.html)

To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 23 March 2020.

WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation report-30. [Internet] [accessed March 30, 2020]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19>.

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.

Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20035048v1>

## Web selection

### Scientific & technical epidemiological information

European Centre for Disease Prevention and Control <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Documentos técnicos para profesionales – Coronavirus  
<https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>

Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

### Infradiagnosis, CFR

MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus/>

Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases at the London School of Hygiene & Tropical Medicine <https://cmmid.github.io/topics/covid19/> .

### Microbiological and serological diagnosis

Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 22 de abril de 2020  
[https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION\\_DE\\_LAS\\_PRUEBAS.pdf](https://www.msbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf)

Anticuerpos anti-sars-cov-2 actualización SEI Versión 02/ 14 abril 2020  
<https://www.inmunologia.org/Upload/Documents/1/5/2/1529.pdf>

Recomendaciones institucionales documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19.  
[https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento\\_SEIMC\\_diagnostico\\_microbiologico\\_COVID19.pdf](https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf)

FIND evaluation update: SARS-CoV-2 immunoassays. <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-immuno/>