



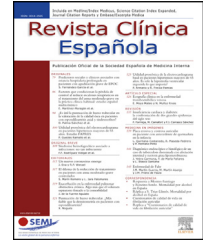
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



REVISIÓN

Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis



J.A. Quesada^a, A. López-Pineda^{a,*}, V.F. Gil-Guillén^a, J.M. Arriero-Marín^b, F. Gutiérrez^{a,c} y C. Carratala-Munuera^a

^a Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, San Juan de Alicante, España

^b Departamento de Neumología, Universidad Hospital de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, España

^c Departamento de Enfermedades Infecciosas, Universidad Hospital de Elche, Elche, España

Recibido el 24 de junio de 2020; aceptado el 17 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 1 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Coronavirus;
Período de incubación
de enfermedades
infecciosas;
Salud pública

Resumen

Antecedentes y objetivo: El período de incubación de la COVID-19 ayuda a determinar la duración óptima del período de cuarentena y a crear modelos predictivos de curvas de incidencia. Se han reportado resultados variables en recientes estudios y, por ello, el objetivo de esta revisión sistemática es proporcionar una estimación más precisa del período de incubación de la COVID-19.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Pubmed, Scopus/EMBASE y la Cochrane Library, incluyendo todos los estudios observacionales y experimentales que reportaban un período de incubación y que se habían publicado entre el 1 de enero y el 21 de marzo de 2020. Se estimó la media y el percentil 95 del período de incubación mediante metaanálisis, teniendo en cuenta la heterogeneidad entre los estudios y el análisis con variables moderadoras.

Resultados: Se incluyeron siete estudios (n = 792) en el metaanálisis. La heterogeneidad (I^2 83,0%, $p < 0,001$) disminuyó significativamente cuando se tuvo en cuenta la calidad del estudio y el modelo estadístico utilizado como variables moderadoras (I^2 15%). El período medio de incubación oscilaba entre 5,6 (IC 95%: 5,2 a 6,0) y 6,7 días (IC 95%: 6,0 a 7,4), según el modelo estadístico utilizado. El percentil 95 fue de 12,5 días cuando la edad media de los pacientes era de 60 años, aumentando un día por cada 10 años de edad.

Conclusión: Según los datos publicados sobre el período de incubación de la COVID-19, el tiempo medio entre la exposición y la aparición de los síntomas clínicos depende del modelo estadístico utilizado y el percentil 95, de la edad media de los pacientes. Se recomienda registrar el sexo y la edad en la recogida de los datos para poder analizar los posibles patrones diferenciales.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adriannalp@hotmail.com (A. López-Pineda).

KEYWORDS

Coronavirus;
Infectious disease
incubation period;
Public health

Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis**Abstract**

Background and objective: The incubation period of COVID-19 helps to determine the optimal duration of the quarantine and inform predictive models of incidence curves. Several emerging studies have produced varying results; this systematic review aims to provide a more accurate estimate of the incubation period of COVID-19.

Methods: For this systematic review, a literature search was conducted using Pubmed, Scopus/EMBASE, and the Cochrane Library databases, covering all observational and experimental studies reporting the incubation period and published from 1 January 2020 to 21 March 2020. We estimated the mean and 95th percentile of the incubation period using meta-analysis, taking into account between-study heterogeneity, and the analysis with moderator variables.

Results: We included seven studies ($n = 792$) in the meta-analysis. The heterogeneity ($I^2 83.0\%$, $p < 0.001$) was significantly decreased when we included the study quality and the statistical model used as moderator variables ($I^2 15\%$). The mean incubation period ranged from 5.6 (95% CI: 5.2 to 6.0) to 6.7 days (95% CI: 6.0 to 7.4) according to the statistical model. The 95th percentile was 12.5 days when the mean age of patients was 60 years, increasing 1 day for every 10 years.

Conclusion: Based on the published data reporting the incubation period of COVID-19, the mean time between exposure and onset of clinical symptoms depended on the statistical model used, and the 95th percentile depended on the mean age of the patients. It is advisable to record sex and age when collecting data in order to analyze possible differential patterns.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus, denominado 2019-nCoV o SARS-CoV-2, y que se identificó por primera vez en Wuhan, provincia de Hubei (China), en diciembre de 2019¹. La presentación de la enfermedad va desde la ausencia de síntomas (asintomática en casos raros) hasta la neumonía grave y la muerte². El impacto del virus ha sido de gran alcance y devastador para los sistemas sanitarios y económicos de todo el mundo.

Hasta el 27 de marzo de 2020, se habían notificado un total de 509.164 casos confirmados en todo el mundo³. En respuesta a su naturaleza altamente contagiosa y a la rápida transmisión de persona a persona, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente el brote de COVID-19 como pandemia el 11 de marzo de 2020³.

Actualmente se están investigando posibles vacunas y medicamentos antivirales específicos⁴, pero, en espera de estos avances, las medidas más eficaces para prevenir y controlar el brote son el lavado frecuente de manos, el distanciamiento social y la higiene respiratoria, entre otras⁵. Sin embargo, debido a la rápida propagación de las infecciones, las autoridades sanitarias de lugares como China, Italia y España han declarado un período de cuarentena para todas las poblaciones afectadas⁶.

Cuantificar la duración del período de incubación de la COVID-19, es decir, el tiempo que transcurre entre la exposición al virus y la aparición de los síntomas clínicos es una cuestión de investigación fundamental, ya que esta información puede servir de base para las medidas de con-

trol de la salud pública en relación con las enfermedades infecciosas, incluida la duración adecuada del período de cuarentena⁷.

En estudios recientes se han comunicado diversas estimaciones. Uno de ellos, basado en 10 casos confirmados en China, informó de un período de incubación medio de 5,2 días (intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,1 a 7,0) y un percentil 95 de la distribución de 12,5 días (IC 95%: 9,2 a 18,0)⁸. El período de incubación medio en 88 viajeros procedentes de Wuhan fue de 6,5 días (IC 95%: 5,6 a 7,9), mientras que el percentil 95 fue de 11,3 días (IC 95%: 9,1 a 15,7)⁹.

Lauer et al.¹⁰ analizaron los datos disponibles públicamente para 181 casos confirmados de China, estimando una mediana del período de incubación de 5,1 días (IC 95%: 4,5 a 5,8) y un percentil 97,5 de la distribución de 11,5 días (IC 95%: 8,2 a 15,6). El percentil 95 del período de incubación puede indicar cuántos días es necesario extender el período de cuarentena para asegurar la ausencia de enfermedad entre los individuos expuestos sanos.

Varios de estos primeros informes consideran el período de incubación como una variable simétrica y estiman la media a través del punto medio; sin embargo, esto lleva a una sobreestimación de la distribución del período de incubación¹¹. El período de incubación se puede estimar por distribuciones paramétricas tales como las distribuciones Gamma, Weibull o LogNormal¹².

Hasta el momento, la OMS asume que el período de incubación de la COVID-19 se sitúa entre 1 y 14 días⁴, y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) considera que el período medio es de 5,1 días¹³. Se ha realizado una revisión sistemática de los estudios de investi-

gación publicados con el fin de proporcionar una estimación más precisa del período de incubación de la COVID-19.

Métodos

La revisión sistemática y el metaanálisis se han realizado de acuerdo con los ítems de referencia para publicar Protocolos de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: Declaración PRISMA-P 2015¹⁴.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed, Scopus/EMBASE y la Biblioteca Cochrane, con todos los documentos publicados desde el 1 de enero de 2020 hasta el 21 de marzo de 2020, sin restricciones de idioma. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda, combinando todos los términos de interés: (coronavirus [Title/Abstract] OR COVID-19 [Title/Abstract] OR SARS-CoV-2 [Title/Abstract]) AND incubation [Title/Abstract] AND period [Title/Abstract]. Además, se buscó literatura gris (informes gubernamentales e institucionales o estudios inéditos) utilizando el motor de búsqueda de Google.

Se incluyeron estudios observacionales y experimentales que informan del período de incubación de la COVID-19. Los estudios elegibles tenían que informar sobre el período de incubación medio de la COVID-19. Se excluyeron los estudios que duplicaban otras publicaciones, revisiones, editoriales o cartas.

Durante el proceso de selección, dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente todos los documentos obtenidos mediante la estrategia de búsqueda. Tras examinar los títulos y resúmenes para eliminar los estudios no relacionados, se recuperó el texto completo de todos los registros restantes y se comprobaron en función de los criterios de elegibilidad. Se resolvieron los desacuerdos mediante el debate y se consultó a un tercer autor de la revisión cuando fue necesario.

Análisis de los datos

De cada estudio se recogió la siguiente información: primer autor, fecha de publicación, origen de los datos, tamaño de la muestra, edad media y rango de edad, porcentaje de hombres en la muestra, el modelo estadístico utilizado, período medio de incubación con su IC del 95%, desviación estándar (DE) y rango intercuartílico (IQR), y percentil 95 con su IC del 95%.

Dado que la COVID-19 se identificó por primera vez en diciembre de 2019, y ante la actual pandemia que azota al mundo no existen todavía estudios experimentales sobre el período de incubación, muchos de los estudios de investigación existentes tienen por objeto proporcionar información sobre el proceso del brote. Así pues, no se ha evaluado la calidad del estudio en general, sino que se ha realizado una evaluación de la calidad de los datos comunicados utilizando una versión adaptada de los criterios utilizados por Awofisayo-Okuyelu et al.¹⁵

Los estudios individuales incluidos en el presente metaanálisis se han puntuado con arreglo a la siguiente lista de comprobación:

1. Fuente de los datos: Los datos comunicados se basan en informes médicos confirmados (un punto).
2. Exposición: La exposición está claramente definida (un punto).
3. Diagnóstico: Todos los casos han sido confirmados microbiológicamente (un punto).
4. Precisión de la medición: El tiempo de exposición está claramente definido (un punto).

La puntuación máxima de calidad fue de cuatro puntos. Los estudios se clasificaron en calidad baja (uno o dos puntos) o alta (tres o cuatro puntos), según la puntuación, y los estudios cuya puntuación fue de un punto se excluyeron del metaanálisis.

Se realizó un metaanálisis de los datos para la media y el percentil 95 del período de incubación, aplicando un modelo de efectos aleatorios y evaluando la variabilidad entre-estudio mediante el Tau^2 y la heterogeneidad mediante el test Q de Dixon y el estadístico I^2 de Higgin¹⁶. En los casos en que no se disponía de la DE, esta se estimó utilizando el IC del 95% después de obtener los registros, de acuerdo con la fórmula:

$$DE = \sqrt{n} \frac{(\text{límite superior} - \text{límite inferior})}{2T(0.975, n-1)}$$

Donde $T_{(0.975, n-1)}$ es el valor de la distribución t de Student, con una probabilidad de colas del 97,5% y $n-1$ el grado de libertad¹⁷. La escala original se restauró usando la función exponencial.

La heterogeneidad se evaluó mediante un análisis de las siguientes variables moderadoras: fecha de publicación, modelo de distribución, edad media, rango de edad, porcentaje de hombres y calidad del estudio. Se excluyeron del metaanálisis los estudios en los que faltaban datos de algunas de las variables moderadoras.

Los resultados del metaanálisis se muestran como *forest plot*, mostrando el primer autor, la fecha de publicación, el tamaño de la muestra, el tipo de modelo de distribución, los efectos individuales con el IC del 95%, y el efecto global con el IC del 95%. Las notas a pie de página del diagrama muestran los resultados del test Q, sus grados de libertad y el valor p asociado al estadístico I^2 .

Finalmente, evaluamos el sesgo de publicación visualmente por medio de un *funnel plot*. Los análisis se realizaron mediante la librería metafor del paquete estadístico R, v.4.0.2.

Resultados

La búsqueda proporcionó 40 registros únicos. Después de revisar los títulos y resúmenes, se examinaron los textos completos de 27 artículos: 13 se excluyeron porque no informaban sobre el período medio de incubación o eran estudios bibliográficos. Finalmente se incluyeron 14 estudios en la revisión^{6,8-10,18-27}: solo siete de ellos^{8-10,18-21} eran susceptibles de ser sometidos a un metaanálisis, ya que el resto

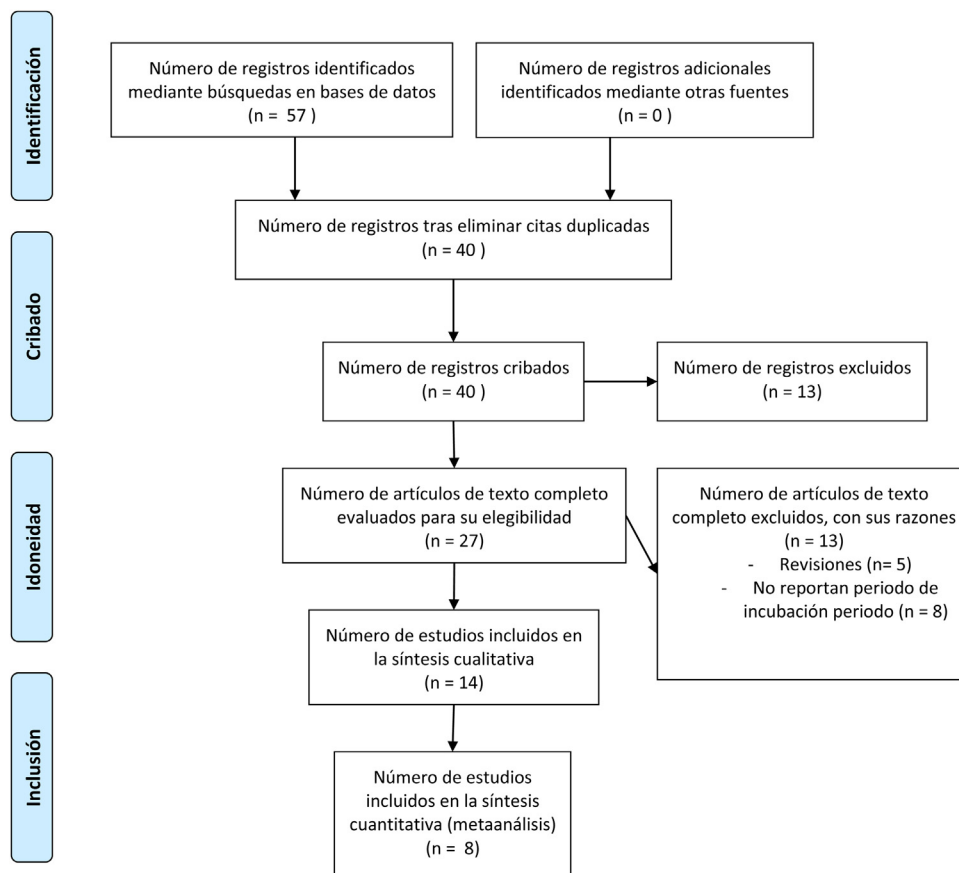


Figura 1 Diagrama de flujo del estudio de selección.

no proporcionaba ni el IC del 95% ni la DE del período de incubación (fig. 1) o faltaban algunas de las variables moderadoras. Solo seis de ellos fueron incluidos en el metaanálisis del percentil 95 de la distribución del período de incubación.

En la tabla 1 se muestran las características de los estudios incluidos. En Linton et al.¹⁸ se determina el período de incubación en dos muestras diferentes, por lo que se incluyeron sus resultados en el metaanálisis, como si provinieran de dos estudios separados.

El primer estudio se publicó el 29 de enero de 2020 y el último el 18 de marzo de 2020. Todos los datos recogidos procedían de las provincias chinas afectadas por COVID-19, excepto los comunicados en Backer et al.⁹, que analizaron a viajeros provenientes de Wuhan, y en el estudio de Ki et al.²³, realizado en Corea del Sur. El estudio de Li et al.⁸ obtuvo la mejor puntuación de calidad (cuatro puntos), y el estudio de Leung⁶ obtuvo la peor puntuación (un punto) y fue excluido del metaanálisis.

La edad media de las personas infectadas oscilaba entre los 35 y los 59 años, con una mayor incidencia en los hombres que en las mujeres, en la mayoría de los estudios. De los estudios que presentaron datos para la DE o el IC del 95%, el período medio de incubación más corto que se comunicó fue de 4,9 días (Jiang et al.)¹⁹, mientras que el más largo fue de 7,2 días (Leung)⁶. El percentil 95 para el período de incubación variaba entre 10,6 días y 14,6 días.

El tamaño total de la muestra para el metaanálisis del período de incubación medio fue de 792 (fig. 2: en el lado

izquierdo). La estimación conjunta del período medio de incubación fue de 5,6 días (IC del 95%: 5,1 a 6,1). El valor más bajo notificado por los estudios incluidos fue de 5,0 días (Linton et al.¹⁸ y Song et al.²¹) y el más alto de 6,7 días (Tian et al.²⁰). Se observa una considerable heterogeneidad entre estudios (I^2 83,0%, $p < 0,001$).

Se analizaron las variables moderadoras para identificar y eliminar la heterogeneidad observada (tabla 2). La inclusión del modelo estadístico de distribución y la calidad como variables moderadoras condujo a una reducción significativa de la heterogeneidad (I^2), pasando del 83% al 15%.

En la parte derecha de la figura 2 se muestra la estimación global del período medio de incubación, según la calidad del estudio y el modelo estadístico utilizado. Los estudios de baja calidad proporcionan estimaciones más bajas del período medio de incubación, que oscilan entre 4,9 y 6,0 días. Los estudios de alta calidad proporcionan estimaciones de 5,6, 6,1 y 6,7 días, según los modelos LogNormal, Gamma y Desconocido, respectivamente.

Un total de 489 personas aportaron datos para el análisis del percentil 95 de la distribución del período de incubación (fig. 3: en el lado izquierdo). La estimación conjunta mostró 11,2 días (IC del 95%: 10,7 a 11,8). La estimación más baja, de 10,6 días, fue presentada por Linton et al.¹⁸, y la más alta, de 12,5 días, por Li et al.⁸ Se observa una considerable heterogeneidad (I^2 : 61,7%, $p = 0,02$).

También se realizó un análisis de las variables moderadoras, incluyendo la edad media en el modelo y se eliminó la

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Autor	Fecha de publicación	Evaluación de la calidad	Origen de los datos	Modelo	n	Edad		% hombres	Período de incubación				Percentil 95	
						Media	(rango)		Medio	DE	IQR	(IC 95%)	Medio	(IC 95%)
Li et al. ⁸	29 ene 2020	4 Alta	China	LogNormal	10	59	(15-89)	56	5,2			(4,1; 7,0)	12,5	(9,2; 18,0)
Backer et al. ⁹	6 feb 2020	3 Alta	Viajeros	Gamma	88	43	(2-72)	65	6,5	2,6		(5,6; 7,9)	11,3	(9,1; 15,7)
Linton et al. ¹⁸	10 feb 2020	3 Alta	China	LogNormal	52	45 ^a	(30-59)	58	5,0	3,0		(4,2; 6,0)	10,6	(8,5; 14,1)
Linton et al. ¹⁸	10 feb 2020	3 Alta	China	LogNormal	158	45 ^a	(30-59)	58	5,6	2,8		(5,0; 6,3)	10,8	(9,3; 12,9)
Tian et al. ²⁰	27 feb 2020	3 Alta	China	Desconocido	262	47	(1-94)	48	6,7	5,2				
Song et al. ²¹	1 mar 2020	2 Baja	China	Gamma	41	41			5,0			(4,3; 5,7)		
Lauer et al. ¹⁰	10 mar 2020	2 Baja	China	LogNormal	181	44	(2-80)	60	5,1			(4,5; 5,8)	11,5 ^b	(8,2; 15,6)
Jiang et al. ¹⁹	13 feb 2020	2 Baja	China	Desconocido	50				4,9	2,2		(4,4; 5,5)		
Leung ⁶	18 mar 2020	1 Baja	China	Weibull	175	41		62	7,2			(6,1; 8,4)	14,6	(12,1; 17,1)
Qian et al. ²²	10 mar 2020	-	China		91	50	(5-96)	37	6,0					
Guan et al. ²³	28 feb 2020	-	China		1099	47		58	4,0					
Ki et al. ²⁴	9 feb 2020	-	Corea del Sur		28	42		54	3,9					
Xu et al. ²⁵	13 feb 2020	-	China		62	41		56	4,0				3-5	
Xu et al. ²⁶	7 mar 2020	-	China		15	35		67	8,0				4-10	
Wu et al. ²⁷	5 mar 2020	-	China		40	45	(10-76)		6,0				3-10	

DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartil; IC: intervalo de confianza; percentil 95: percentil 95 de la distribución del período de incubación

^a Punto medio del rango.

^b Percentil 97,5.

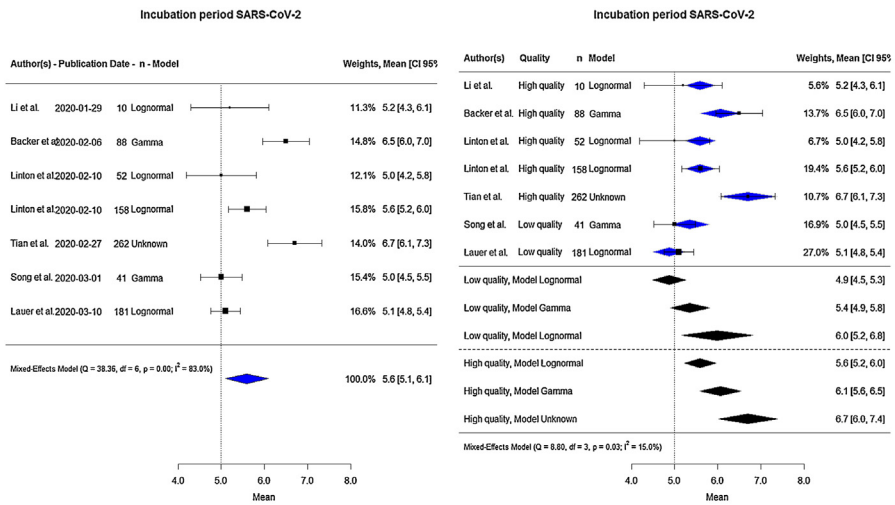


Figura 2 Forest plot para el período de incubación medio en días.

Tabla 2 Estimación de los días de incubación con variables moderadoras

		Estimación	EE	95% IC	p
Intercepto		5,5900	0,1840	(5,2294; 5,9505)	< 0,001
Modelo	LogNormal	0	-	-	-
	Gamma	0,4752	0,2527	(-0,0201; 0,9705)	0,060
	Desconocido	1,1100	0,3913	(0,3431; 1,8770)	0,005
Calidad	Alta	0	-	-	-
	Baja	-0,7111	0,2399	(-1,1812; -0,2410)	0,003

Tau²: 0,02; I²: 15%; Q (df = 3): 8,8 (p = 0,032).
 IC: intervalo de confianza; EE: error estándar.

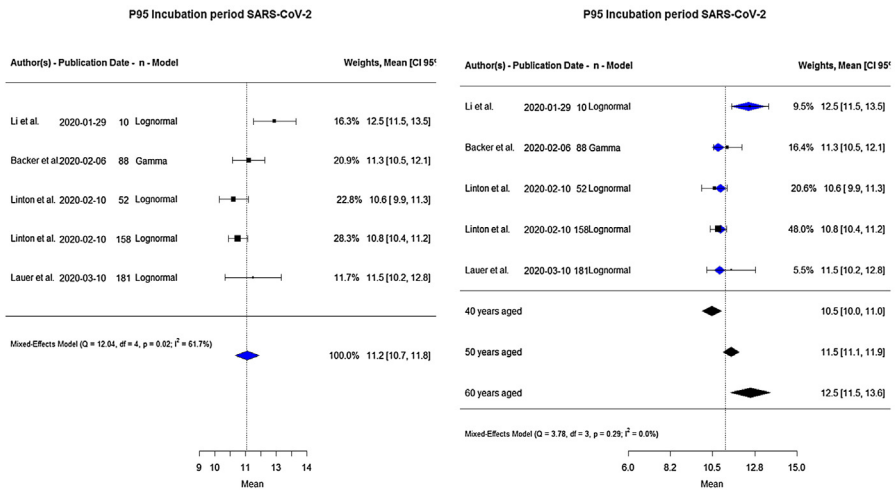


Figura 3 Forest plot para el percentil 95 del período de incubación en días.

heterogeneidad observada, pasando del 61,7 al 0,0% (tabla 3). El percentil global 95 del período de incubación variaba, según la edad de los pacientes: 10,5, 11,5 y 12,5 días para 40, 50 y 60 años, respectivamente. Así pues, el percentil 95 aumenta un día de media cuando la edad aumenta 10 años (fig. 3: en el lado derecho).

Debate

Los resultados del presente estudio muestran que el período medio de incubación de la COVID-19 es de 5,6 días (IC del 95%: 5,1 a 6,1) y puede variar según el modelo utilizado para su estimación y la calidad del estudio. El percentil 95 de su distribución es de unos 11,2 días (10,7 a 11,8), y varía

Tabla 3 El percentil 95 del período de incubación con variables moderadoras

	Estimación	EE	95% IC	p
Intercepto	6,3352	1,6446	(3,1118; 9,5586)	< 0,001
Edad media	0,1031	0,0359	(0,0328; 0,1733)	0,004

Tau²: 0,0; I²: 0,0%; Q (df = 3):3,78 (p = 0,2864)
 IC: intervalo de confianza; EE: error estándar.

según la edad media de los pacientes, aumentando un día cada 10 años.

La OMS opera bajo el supuesto de que el período de incubación es de uno a 14 días⁴, mientras que el ECDC¹³ utilizó la estimación de Linton et al.¹⁸ y Li et al.⁸ de un período medio de 5,1 días en un informe técnico publicado el 23 de marzo de 2020. En la presente revisión sistemática y metaanálisis, se han tenido en cuenta todos los datos publicados hasta la fecha, lo que da lugar a una estimación de 5,6 días, o un 9,8% mayor que la estimación utilizada por las autoridades europeas. Aunque la magnitud de la diferencia no es grande, podría afectar a la modelización predictiva de las curvas de incidencia que están construyendo los diferentes equipos de investigadores epidemiológicos^{28,29}.

En informes recientes se ha sugerido que tanto la incidencia como la severidad de las infecciones por COVID-19 difieren según el sexo, especialmente entre los grupos de edad^{10,20,23}. Asimismo, estos hallazgos plantean la posibilidad de que la distribución del período de incubación también podría depender en cierta medida del sexo y la edad. No se pudo evaluar esta posibilidad en la presente revisión, ya que los estudios no desglosaban sus datos según el sexo de los pacientes.

La presente revisión sí ha mostrado que el período medio de incubación estimado puede variar dependiendo del modelo paramétrico utilizado y de la calidad del estudio, como se evidencia en el análisis de las variables moderadoras (tabla 2). Este fenómeno debe interpretarse con cautela, ya que podría haber variables sociodemográficas y clínicas no cuantificadas o heterogeneidad en la calidad de las fuentes de datos que podrían explicar estas diferencias.

En cuanto al percentil 95 de la distribución del período de incubación, los resultados de esta revisión muestran que este es de unos 11,2 días (IC 95%: 10,7 a 11,8), un día más que la estimación de Linton et al.¹⁸, similar a los resultados de Backer et al.⁹ de 11,3 días y los de Lauer et al.¹⁰, que estiman 11,5 días con un percentil 97,5. Cuando se incluye la edad media de los pacientes como variable moderadora, el percentil 95 aumenta un día cuando la edad media aumenta 10 años. Por lo tanto, el período de incubación depende de la edad del paciente.

El percentil 95 del período de incubación es un factor importante para establecer la duración correcta de la cuarentena³⁰, especialmente para los profesionales de la salud durante esta emergencia sanitaria mundial. Los resultados del metaanálisis muestran el límite superior del IC del 95% a los 13,6 días para la estimación del percentil 95, cuando la edad media de los pacientes es de 60 años.

La estimación del período de incubación conlleva la dificultad inherente de establecer el momento exacto de la

exposición al virus entre los pacientes estudiados. La principal limitación de este estudio ha sido la fiabilidad de las fuentes de datos y la heterogeneidad de los momentos de exposición estimados por los estudios incluidos. Para hacer frente a esta limitación, se evaluó la calidad de los datos comunicados, excluyendo los estudios de baja calidad.

El posible sesgo de publicación observado en los *funnel plots* (Figura suplementaria S1 y Figura S2. Ver Anexo. Material Adicional) podría ser otra limitación. Sin embargo, se han incluido todos los estudios publicados que cumplían los criterios de elegibilidad porque se consideró que este sesgo no es aplicable a este tipo de estudios descriptivos sin comparación de grupos.

Otra limitación del presente metaanálisis ha sido que los datos procedían de pacientes con síntomas. Sin embargo, Mizumoto et al.³¹ estiman que el 17,9% de los casos son asintomáticos y, por lo tanto, nuestros hallazgos no pueden ser extrapolados a esta población.

Conclusión

El tiempo medio desde la exposición a la COVID-19 y la aparición de los primeros síntomas varía entre 5,6 y 6,7 días, según el modelo estadístico utilizado, incluyendo estudios de alta calidad. El percentil 95 del período de incubación varía de acuerdo con la edad media de los pacientes, aumentando un día cuando la edad media aumenta 10 años.

Tanto los modelos predictivos de las curvas de incidencia como los períodos de cuarentena prescritos deben tener en cuenta estas cifras. Es aconsejable recopilar datos sobre la edad y el sexo al calcular el período de incubación para analizar las posibles diferencias en los patrones epidemiológicos basados en estas variables.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Megan Harris sus comentarios que han mejorado mucho el manuscrito.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rce.2020.08.00](https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.08.00).

Bibliografía

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–3, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (Accessed March 22, 2020).
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. Mar 25 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Accessed March 22, 2020).
- WHO. Q&A on coronaviruses (COVID-19). Mar 9 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses> (Accessed March 22, 2020).
- WHO. Basic protective measures against the new coronavirus. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> (Accessed March 22, 2020).
- Leung C. The difference in the incubation period of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection between travelers to Hubei and non-travelers: The need of a longer quarantine period. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;1–8, <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2020.81>.
- Awofisayo-Okuyelu A, McCarthy N, Mgbakor I, Hall I. Incubation period of typhoidal salmonellosis: a systematic review and meta-analysis of outbreaks and experimental studies occurring over the last century. *BMC Infect Dis*. 2018;18:483, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3391-3>.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jan 29]. *N Engl J Med*. 2020;10, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>, 1056/NEJMoa2001316.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>, 2000062.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Ann Intern Med*. 2020:M20–0504, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-0504>.
- Sartwell PE. The distribution of incubation periods of infectious disease. *Am J Epidemiol*. 1950;51:310–8.
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. *Sci Rep*. 2016;6:35839, <http://dx.doi.org/10.1038/srep35839>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Considerations relating to social distancing measures in response to COVID-19 – second update. 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-social-distancing-measuresg-guide-second-update.pdf> (Accessed March 25, 2020).
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4, <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
- Awofisayo-Okuyelu A, Hall I, Adak G, Hawker JI, Abbott S, McCarthy N. A systematic review and meta-analysis on the incubation period of Campylobacteriosis. *Epidemiol Infect*. 2017;145:2241–53, <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268817001303>.
- Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*. 2010;36:1–48, <http://dx.doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
- Higgins JP, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 6.0. 2019. <https://dariososafoula.files.wordpress.com/2017/01/cochrane-handbook-for-systematic-reviews-of-interventions-2019-1.pdf> (Accessed March 23, 2020).
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020;9:538, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020538>.
- Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol*. 2020;92:476–8, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25708>.
- Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*. 2020;80:401–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>.
- Song QQ, Zhao H, Fang LQ, Liu W, Zheng C, Zhang Y. Study on assessing early epidemiological parameters of COVID-19 epidemic in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:461–5, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200205-00069>.
- Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. *QJM*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa089>, hcaa089.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>, 1056/NEJMoa2002032.
- Ki M, Task Force for 2019-nCoV. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiol Health*. 2020;42, <http://dx.doi.org/10.4178/epih.e2020007>, e2020007.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series [published correction appears in *BMJ*. 2020 Feb 27;368:m792]. *BMJ*. 2020;368, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m606>.
- Xu T, Chen C, Zhu Z, Cui M, Chen C, Dai H, et al. Clinical features and dynamics of viral load in imported and non-imported patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.022>. S1201-9712(20)30141-7.
- Wu WS, Li YG, Wei ZF, Zhou PH, Lyu LK, Zhang GP, et al. Investigation and analysis on characteristics of a cluster of COVID-19 associated with exposure in a department store in Tianjin. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Apr 10;41:489–93, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200221-00139>.
- Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Report 9: Impact of

- non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. *Medical Research Council/The Royal Society*. 2020. Available at: <https://spiral.imperial.ac.uk:8443/handle/10044/1/77482> (Accessed March 25, 2020).
29. Grupo de investigación MUNQU (Modelling Uncertainty Quantification). Modelización epidemiológica del COVID-19. Universitat Politècnica de Valencia. Available at: <https://covid19.webs.upv.es/> (Accessed March 25, 2020).
30. Farewell VT, Herzberg AM, James KW, Ho LM, Leung GM. SARS incubation and quarantine times: when is an exposed individual known to be disease free? *Stat Med*. 2005;24:3431–45, <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2206>.
31. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar;25, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>, 2000180.