MINISTERIO DE SANIDAD

SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Enfermedad por coronavirus, COVID-19

Actualización, 3 de julio 2020

Aportaciones de esta actualización

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias. Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la epidemiología, características microbiológicas y clínicas del COVID-19. En esta actualización se añaden evidencias científicas relevantes en relación con los siguientes aspectos:

Mecanismo de transmisión humano-humano

Tasa de ataque secundario

Transmisión en personal sanitario

Periodo infectivo

Generación de inmunidad

Casos asintomáticos

Curso clínico:

- Complicaciones
- Reinfecciones y recurrencias
- Secuelas

COVID-19 en diferentes grupos de personas:

- Otras enfermedades crónicas

Desarrollo de vacunas

Para información relativa a medicamentos relacionados con COVID-19 se puede consultar la web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: https://www.aemps.gob.es/

Índice

1. Información epidemiológica 5

1.1. Descripción epidemiológica 5

1.2. Fuente de infección 5

1.3. Transmisión 6

1.3.1. Mecanismo de transmisión animal-humano 6

1.3.2. Mecanismo de transmisión humano-humano 6

1.3.3. Inactivación de SARS-CoV-2 8

1.3.4. Periodo de incubación e intervalo serial. Transmisión a partir de casos asintomáticos. 8

1.3.6. Tasa de ataque secundario 9

1.3.7. Número básico (R0) y efectivo (Re) de reproducción 10

1.3.8. Transmisión en personal sanitario 10

1.3.9. Periodo infectivo: aproximación desde las diversas técnicas de laboratorio y la epidemiología 12

1.3.10. Generación de inmunidad 14

1.4. Distribución por edad y sexo 16

1.5. Gravedad 16

1.6 Letalidad 17

2. Información microbiológica 19

2.1 Características generales de los coronavirus 19

2.2. Características de SARS-CoV-2 y estudios filogenéticos 20

2.3. Fisiopatología 21

2.3.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona 21

2.3.2 Interacción con el sistema inmunitario 21

2.3.2 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular 22

2.5. Estacionalidad 23

3. Información sobre la enfermedad 23
3.1 Casos asintomáticos 23
3.2. Sintomatología 24
3.2.1. Características de los casos hospitalizados 25
3.3. Evolución clínica 26
3.3.1. Curso clínico 26
3.3.2. Comorbilidades 26
3.3.3. Marcadores de gravedad 28
3.3.4. Complicaciones clínicas 29
3.3.5. Reinfecciones y recurrencias 30
3.3.6. Secuelas 31
3.3.7. Factores asociados con la mortalidad 31
3.4. COVID-19 en distintos grupos de personas 32
3.4.1. Personas mayores 32
3.4.2. Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial 32
3.4.3. Diabetes 34
3.4.4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 34
3.4.5. Cáncer 34
3.4.6. Inmunodepresión 34
3.4.7. Mujeres embarazadas y neonatos 35
3.4.8. Otras enfermedades crónicas 38
3.4.9. Centros socio-sanitarios de mayores 38
3.4.10. Tabaco 40
3.4.11. Obesidad 40
3.4.12. Niños y adolescentes 41
3.4.13. Personas con enfermedades mentales 42

4. Desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2 44

4. Bibliografía 48

1. Información epidemiológica

1.1. Descripción epidemiológica

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero (1).

El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia la fecha de este informe se han alcanzado más de diez millones de casos notificados en todo el mundo y casi 250.000 casos en España.

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos (2). Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) (3). En concreto, el SARS-CoV-1 en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se han notificado más de 2.500 casos de MERS-CoV en 27 países (aunque la mayoría de los casos se han detectado en Arabia Saudí), con una letalidad de 34%.

1.2. Fuente de infección

Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia (4,5). En lo que respecta a su posible origen ancestral (6,7), el virus más cercano es el Bat CoV RATG13, aislado años antes de un murciélago de herradura en Yunnan, al sureste de China. Los murciélagos, por otra parte, albergan gran diversidad de coronavirus. Por esta razón, la hipótesis más aceptada actualmente sobre el origen ancestral del SARS-CoV-2 es la de que un virus de murciélago haya podido evolucionar hacia el SARS-CoV-2 a través de hospedadores intermediarios. El hallazgo de coronavirus muy relacionado en pangolines decomisados por la policía en las provincias chinas de Guangxi y Guangdong ha llevado a sugerir que estos animales pudiesen ser dicho huésped intermediario (6), aunque la posición filogenética de la secuencia de

estos virus no es del todo compatible con esta hipótesis. Aún son necesarios estudios adicionales sobre diversidad de coronavirus en fauna para aclarar estas cuestiones.

1.3. Transmisión

1.3.1. Mecanismo de transmisión animal-humano

El modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocido. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas produciendo principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales (7), lo que podría indicar que la transmisión del animal a humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo.

Respecto a la afectación de animales de compañía, se ha detectado RNA viral en dos perros en Hong-Kong y un gato en Bélgica, con síntomas respiratorios y digestivos, que vivía con una persona enferma de COVID-19 (8). Se ha observado en estudios experimentales la infección en gatos y hurones, con replicación activa del virus en vías respiratorias, que también se observó con mucha menor intensidad en perros. En cerdos, gallinas y patos no se observó replicación activa del virus tras la inoculación experimental (9). Por otra parte en la ciudad de Wuhan se analizó una muestra de 102 gatos obtenida después del inicio del brote, y 14% tenían anticuerpos frente a SARS-CoV-2. Los gatos que habían estado en contacto con personas enfermas de COVID-19 tenían títulos más altos que los gatos callejeros (10). Tras estos estudios, se concluye que es posible la transmisión humano-gato, y también existe la posibilidad de transmisión gato-gato y entre hurones. También se ha detectado enfermedad en tigres y leones de zoológicos y en hamsters (11). Por último, en las autoridades holandesas comunicaron el 27 de abril de 2020 la detección de genoma del virus SARS-CoV-2 en dos explotaciones de visones en la provincia de Noord Brabant, tras la observación de una alta mortalidad de los animales con clínica respiratoria y digestiva. Posteriormente se pudo constatar la infección de dos trabajadores de las granjas afectadas en los que se atribuyó transmisión desde los visones enfermos (11). En España se ha detectado hasta el momento un único caso de infección por SARS-CoV-2 en un gato, que convivía con personas con COVID-19 (12). En resumen, los hurones, los felinos (gatos, tigres y leones), los visones y los hamsters son susceptibles a la infección y pueden desarrollar la enfermedad y también los perros en mucha menor medida. En este momento hay muy pocos casos descritos de transmisión desde los animales a los humanos por lo que no parece que la enfermedad en animales tenga una gran contribución en la epidemia (13,14).

1.3.2. Mecanismo de transmisión humano-humano

La vía de transmisión entre humanos se considera similar a la descrita para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos (15). El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva (16).

La permanencia de SARS-CoV-2 viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico fue de 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente a 21-23 ºC y con 40% de humedad relativa (17). En otro estudio, a 22 ºC y 60% de humedad, se dejó de detectar el virus tras 3 horas sobre superficie de papel (de imprimir o pañuelo de papel), tras 1 a 2 días sobre madera, ropa o vidrio y más de 4 días sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas (18).

Recientemente se ha demostrado, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas (IC 95% 0,64-2,64). Estos resultados son similares a los obtenidos con el SARS-CoV-1 (19). Del mismo modo, se ha podido detectar el virus en algunas muestras de aire en dos hospitales de Wuhan, a diferentes concentraciones. Si bien la mayoría de las muestras fueron negativas o el virus se detectó en concentraciones muy bajas (menos de 3 copias/m^3) en algunos lugares se detectó a mayor concentración: en los baños de pacientes (19 copias/m^3) y en las habitaciones designadas para retirar el EPI de los sanitarios (18-42 copias/m^3). Tras aumentar la limpieza de los baños y reducir el número de personal sanitario usando las habitaciones, se redujeron los contajes. Se desconoce el significado de estos hallazgos y si la cantidad detectada puede ser infectiva (20). En otros contextos, no se ha podido detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire tomada a 10 centímetros de la boca de una persona infectada con cargas virales entorno a 10^6 copias de RNA/ml en nasofaringe y oro faringe, a la que se pidió que tosiera, ni en muestras de aire de las habitaciones de tres pacientes hospitalizados (21,22). En un restaurante en China se simuló con gases la circulación de aire en la zona del salón donde un caso supuestamente transmitió la infección a varios contactos expuestos, a diferencia de otra zona en la que no circulaba el aire, lo que apoya, en este brote, la transmisión a través de aerosoles con partículas de pequeño tamaño (23).

Aunque se ha detectado el genoma y el virus infectivo en heces de personas enfermas, la trasmisión a través de las heces es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha (4,24,25). Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes, no son demasiado frecuentes en los casos de COVID-19 (26), lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia.

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se produce por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento (27). La transmisión vertical del SARS-CoV-2, en principio sería poco probable, aunque recientemente se han observado algunos casos, por lo que se considera que sería posible (28,29). En algunos estudios de ha intentado detectar el virus sin éxito en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna (30,31). En otro estudio se puedo detectar RNA viral en leche materna, a la vez que se produjo la infección perinatal del neonato tras la infección de la madre. No se ha podido demostrar la presencia de virus viables en la leche en este caso ni que esta infección se produjera por la lactancia (32).

SARS-CoV-2 se ha buscado en semen sin que, en general, se haya encontrado aunque en un número pequeño de pacientes se logró detectar en la fase aguda de la enfermedad y los primeros días de convalecencia (33–35) . Este hallazgo no significa que la infección se pueda transmitir vía sexual, ya que no se ha demostrado la viabilidad del virus en semen ni hay ningún caso en el que se hayan descartado otras posibilidades de transmisión.

1.3.3. Inactivación de SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehido 2%, con una reducción de 2-4 $\log_{10}$ tras 1 minuto de exposición, mientras que cloruro de benzalconio al 0,04%, hipoclorito de sodio al 0,06% y orto-ftaladehído al 0,05% serían menos efectivos (36,37).En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 $\log_{10}$ a los 5 minutos de aplicar lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99, etanol 70%, povidona yodada 7,5%, cloroxylenol 0,05%, clorhexidina 0,05%, cloruro de benzalconio 0,1%, y solución de jabón líquido en concentración de 1:49 (18). En un hospital de Singapur, tras la limpieza dos veces al día de las superficies con 5000 ppm de sodio dicloroisocianurato y del suelo 1 vez al día con 1000 ppm de sodio dicloroisocianurato, el virus no se pudo detectar en ninguna muestra de las habitaciones de dos pacientes, mientras que en otra habitación, en la que el muestreo se realizó antes de la limpieza, el virus se detectó en 13 de 15 superficies analizadas (21) .

Se ha demostrado la termolabilidad del virus *in vitro*. Cuando se mantiene en un medio líquido (a una concentración de $10^{6.8}$ DITC50), SARS-CoV-2 es muy estable a 4ºC (tras 14 días de incubación sólo baja 10 veces el título). Se obtiene una reducción de 1000 veces en el título tras 7 días, 1 día, 10 minutos y un minuto a temperaturas de incubación de 22ºC, 37ºC, 56ºC y 70ºC, respectivamente. (18).

Sin embargo en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se mantiene estable, prácticamente sin modificaciones a los 60 minutos a distintas condiciones de pH desde 3 a 10.(18)

1.3.4. Periodo de incubación e intervalo serial. Transmisión a partir de casos asintomáticos.

El periodo de incubación mediano es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. El 97,5% de los casos sintomáticos se desarrollan en los 11,5 días tras la exposición (4,38,39).

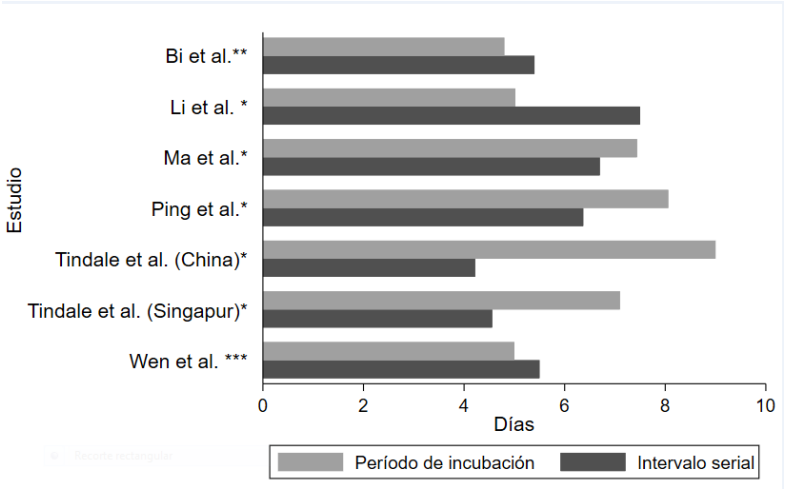
El intervalo serial medio en numerosas observaciones epidemiológicas ha resultado menor que el periodo de incubación (Figura 1). Sobre la base de estas observaciones y los casos detectados en los estudios exhaustivos de contactos (27, 29, 30–33), actualmente se considera que la transmisión de la infección comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas (44,45). Se desconoce si la intensidad de la transmisión a partir de personas asintomáticas será igual que a partir de personas con síntomas, aunque la carga viral detectada los casos asintomáticos es similar a la de otros casos sintomáticos y se ha llegado a cultivar virus hasta 6 días antes del desarrollo de síntomas (40,46,47). En modelizaciones basadas en los brotes epidémicos de Singapur y Tiajin (China), se han estimado proporciones de transmisión a partir de casos presintomáticos de 45% (IC95% 32-67) y 62% (IC95% 50-76) respectivamente (48). En un estudio de contactos se identificaron 7 parejas de caso índice y caso secundario y se estimó que el 44% (IC 95% 25-69%) de los casos secundarios se habían infectado en el periodo pre-sintomático de sus casos índice (49).

1.3.5. Duración de la enfermedad

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de

síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento (4). Hay un porcentaje de personas que describen síntomas prolongados y recurrentes, durante meses, aunque de momento no hay cohortes de casos que describan claramente la evolución de la enfermedad (50).

Figura 1. Comparación de periodo de incubación con el intervalo serial en estudios que estimaron ambos valores



*Período de incubación e intervalo serial valores medios; **Período de incubación mediano e intervalo serial medio; *** Período de incubación e intervalo serial valores medianos

Fuente: elaboración propia con datos de diferentes autores: Wen, Bi, Ma, Tindale, Ping y Li (9,50–56).

1.3.6. Tasa de ataque secundario

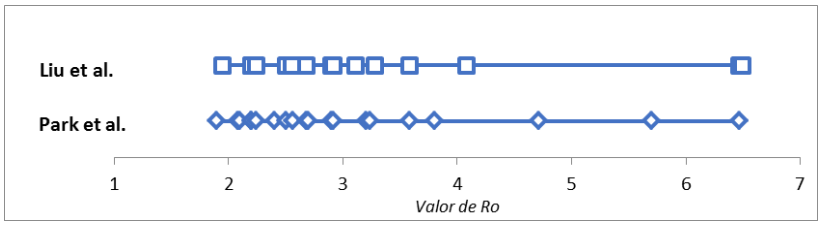
La tasa de ataque secundario varía según el contexto en el que se produzca la transmisión. En general se puede decir que en ambientes cerrados, con mucho contacto interpersonal la transmisión es mayor: convivientes familiares, eventos sociales y centros sociosanitarios residenciales. En China, la transmisión predominante fue la intrafamiliar, incluyendo amigos con un íntimo contacto con los casos: entre el 78 y el 85% ocurrieron de esta manera (4) con una contagiosidad intensa persona-persona. En las agrupaciones de casos en familias en la provincia de Guandong y Sichuan, la tasa de ataque secundario intrafamiliar se estimó entre el 3 y el 10% (4). De forma similar en los casos detectados en EEUU, se ha encontrado que esta tasa es de 0,45% (IC95%: 0,12%–1,6%) entre contactos próximos y de un 10,5% (IC95%: 2,9%–31,4%) para convivientes de una misma familia (57). Del mismo modo, en Corea del Sur se han observado tasas de ataque secundario de 0,55% (IC95%: 0,31%-1,96%), que aumenta hasta el 7,6% (95% CI 3,7–14,26) al considerar tan solo los contactos en domicilio. No todos los casos iniciales dieron lugar al mismo número de contactos, siendo el mínimo de 2 y el máximo de 649 (58). Por otro lado, en otro estudio en que se describen 9 series de infecciones secundarias como consecuencia de eventos sociales de corta duración (una comida o una visita corta) en China y otros países, el valor esta tasa fue mucho más alto, de 35% (IC95%: 27-40) (59). Estas observaciones confirman que, al igual que en otras infecciones, en ésta existen casos de personas que podemos denominar super-diseminadores, con una altísima capacidad de transmisión del virus a otras personas. En

brotes en entornos cerrados con personas especialmente vulnerables, como las residencias de mayores se han detectado tasas de ataque secundario altísimas entre residentes y trabajadores por encima del 50 % (56,57).

1.3.7. Número básico (R0) y efectivo (Re) de reproducción

El número básico de reproducción R0 es el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso y varía proporcionalmente en función de los contactos sociales. Los primeros estudios mediante modelado matemático estimaron su valor en Wuhan entre 2-3 en los primeros meses de la epidemia en la ciudad china (54,60). Dos revisiones que recogen un total de 32 estudios de diversas metodologías estiman valores de R0 de entre 1,5 y 6,5 durante la epidemia en Wuhan (figura 2). En Italia la R0 se ha estimado en el mismo rango de valores (61,62) y se ha observado como las medidas de salud pública y de distanciamiento social tomadas tanto en China (63–65) como en Italia (61,66) han tenido un impacto directo en la disminución de R0.

Figura 2. Número de reproducción básico (R0) durante la epidemia de COVID-19 en Wuhan



Fuente: Elaboración propia, con datos de dos revisiones sistemáticas realizadas por Liu et al (66) y Park et al (67).

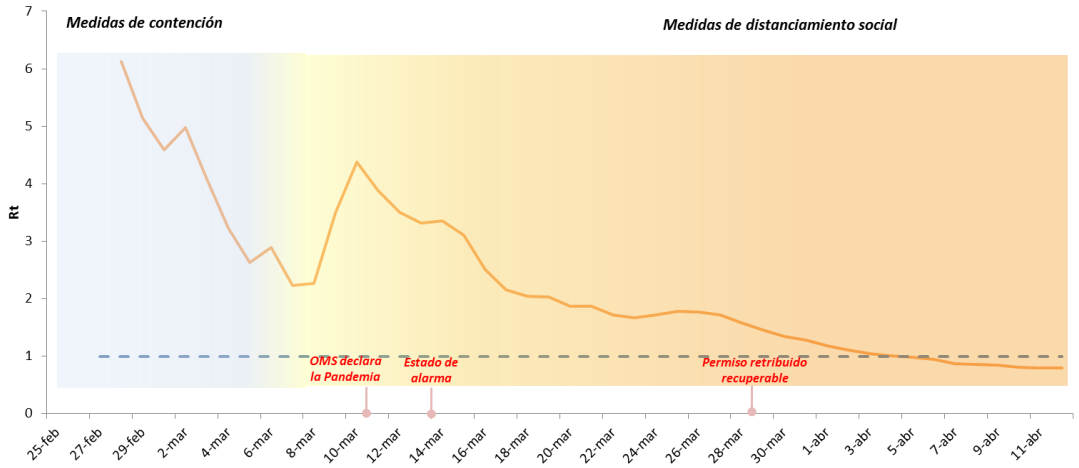
El número reproductivo efectivo (Re) es la estimación de cuantas personas en promedio se han contagiado cada día a partir de los casos existentes observados durante una epidemia (en el momento en el que son notificados). A diferencia de R0 que sería un cálculo promediado y teórico, Re es un valor que tiene en cuenta la observación a tiempo real de la epidemia y permite seguir su evolución dinámica. En España, el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) calcula diariamente la Re, lo que resulta de gran utilidad para la toma de decisiones y la evaluación de la efectividad de las medidas de salud pública que se van adoptando. En la Figura 3 se puede observar la evolución de la Re en España, durante el primer periodo de la epidemia en el que el esfuerzo de la Salud Pública se centró en la contención, con la búsqueda exhaustiva y el aislamiento de casos y contactos hasta mediados de marzo. De forma simultánea, en la segunda fase, de distanciamiento social, se adoptaron medidas progresivamente más intensas, desde la supresión de reuniones y eventos multitudinarios a partir de la primera semana de marzo hasta el confinamiento de la población, excepto algunos sectores laborales a partir del 14 de marzo y la intensificación el día 29 de marzo, con una mayoría de trabajadores recluidos en sus domicilios.

1.3.8. Transmisión en personal sanitario

En el inicio de la epidemia, se publicó una alta transmisión intrahospitalaria a trabajadores sanitarios de los hospitales de Wuhan (29%), que luego fue descendiendo (3,5% en la serie de Guan) (38,68). Hasta el 20.02.2020 en China se habían detectado 2.055 trabajadores sanitarios con infección por SARS-CoV-2 confirmada; 88% de ellos procedían de Hubei. Según las conclusiones de la misión de la OMS en China, una vez se tomaron medidas de protección individual adecuadas, la transmisión a sanitarios descendió drásticamente. Entre los 40.000

trabajadores sanitarios que se enviaron a apoyar a los de Hubei se detectaron pocos casos de infección que fueron atribuidos a transmisión comunitaria (4).

Figura 3. Número de reproducción efectivo (Re) en España desde el 25 de febrero hasta el 12 de abril de 2020 y medidas de salud pública implementadas durante la pandemia.



Fuente: elaboración propia con datos del Centro Nacional de Epidemiología

En Italia, el primer país europeo donde se detectó transmisión comunitaria sostenida, se estimó que 20% de los trabajadores sanitarios que dieron respuesta a la epidemia se habían infectado en el plazo de un mes (69). En España desde el inicio de la alerta por SARS-CoV-2 hasta el 10 de mayo se notificaron a la Red Nacional de Vigilancia epidemiológica (RENAVE) 40.961 casos de COVID-19 en personal sanitario, lo que supone un 24,1% del total de casos de COVID-19 declarados a la RENAVE hasta esa fecha. El 76,5% de los casos de COVID-19 en personal sanitario eran mujeres y la mediana de edad de los casos fue 46 años. Un 10,5% de los casos en personal sanitario notificados fueron hospitalizados, 16,2% desarrollaron neumonía, un 1,1% ingresaron en UCI y un 0,1% fallecieron (52 personas). Los hombres presentaban una mayor prevalencia de neumonía, enfermedades de base y un mayor porcentaje de hospitalización, ingreso en UCI y ventilación mecánica que las mujeres (70). Hasta esa fecha, en la RENAVE se habían declarado 250.273 casos, de los que 92.113 (38,4%) requirieron hospitalización y 7.695 (3,9%) cuidados de UCI, mientras que 20.534 (8,2%) habían fallecido (71). En este momento de la epidemia, los trabajadores sanitarios tenían un acceso mayor a las pruebas diagnósticas que la población general. Una mayor detección en esta población fundamentalmente femenina, seguramente ha tenido que ver con el perfil relativamente más benigno observado.

El alto contagio entre el personal sanitario podría atribuirse a diferentes factores. En la fase inicial del conocimiento de la enfermedad, aunque la transmisión comunitaria era inexistente o muy baja, el desconocimiento de la transmisión de la infección a partir de casos asintomáticos pudo generar casos entre sanitarios indebidamente protegidos. Del mismo modo, esta transmisión por escasa protección pudo ocurrir posteriormente por el grave problema mundial de desabastecimiento de equipos. En un escenario de transmisión comunitaria sostenida, aún con medios suficientes para protegerse en el entorno laboral, los sanitarios también podrían haber

contraído la infección en la comunidad o en el centro sanitario en zonas donde no utilizaban equipos de protección. En un estudio realizado en el mes de marzo en un hospital en Madrid, la proporción de infección de los sanitarios en contacto con pacientes de COVID-19 fueron similares a los que no tenían contacto: 11,6% (IC 95% 10,4-11,9) del total de los trabajadores del hospital, fueron positivos. Se clasificó a los trabajadores en función de su riesgo a la exposición directa a los enfermos: alto (los que trabajaban en urgencias, UCI o plantas con ingresos de COVID), medio (contacto con pacientes, pero en principio no infectados: pediatría, oncología, hematología…) y bajo (trabajadores sin contacto con los pacientes: laboratorios, cocina, administración…). Al comparar la proporción de infectados por áreas de riesgo, no se observaron diferencias. Estos resultados apoyan el que también entre los trabajadores de un hospital, el peso de la transmisión intrafamiliar y comunitaria, además de la intrahospitalaria, pudiera ser importante (72). En otro estudio realizado en un hospital de Barcelona la prevalencia acumulada de infección por SARS-CoV-2 fue 11,2% (IC 95% 8,9-14,1) durante los meses de marzo-abril (73). Los resultados preliminares de la encuesta de seroprevalencia realizada en abril-mayo a nivel nacional mostraron que 11,3 (IC95% 9,8-13) y 7,1% (IC 95% 5,9-8,5) de la población general de Madrid y Barcelona, respectivamente, tenían anticuerpos frente al virus. Esto sugiere que, aunque los resultados no son comparables puesto que los estudios se hicieron en dos momentos diferentes, la prevalencia de infección entre los trabajadores de los dos centros sanitarios estudiados parece comparativamente superior a la de la población general (74). Si bien el colectivo sanitario es más vulnerable por su mayor exposición, el curso clínico de la enfermedad en este grupo, es relativamente benigno. Las cifras de hospitalización (10,7%), de ingreso en UCI (1,2%) y letalidad (0,1%) (75) corresponden a lo esperable para el conjunto de la población de la misma estructura de edad.

1.3.9. Periodo infectivo: aproximación desde las diversas técnicas de laboratorio y la epidemiología.

El periodo en el que un caso puede transmitir la infección a otra persona puede ser inferido mediante la detección de virus viable en muestras clínicas, si bien el cultivo celular es una técnica que puede tener una sensibilidad relativamente baja. La técnica RT-PCR ha sido ampliamente utilizada a lo largo de la pandemia COVID-19 con cierta controversia, por su capacidad para detectar RNA viral durante periodos muy largos que no siempre pueden ser relacionados con virus con capacidad infectiva, lo que plantea numerosas dudas a la hora de tomar medidas de salud pública. La cantidad de RNA viral (denominada carga viral) tiene una cierta correlación con la positividad de los cultivos virales y podría añadir información al resultado cualitativo de la RT-PCR para determinar la capacidad infectiva de los virus que se eliminan. Los estudios epidemiológicos de parejas de casos y sus contactos, permiten conocer el momento en el que una determinada exposición generó un caso secundario, ofreciendo más luz sobre el periodo infectivo.

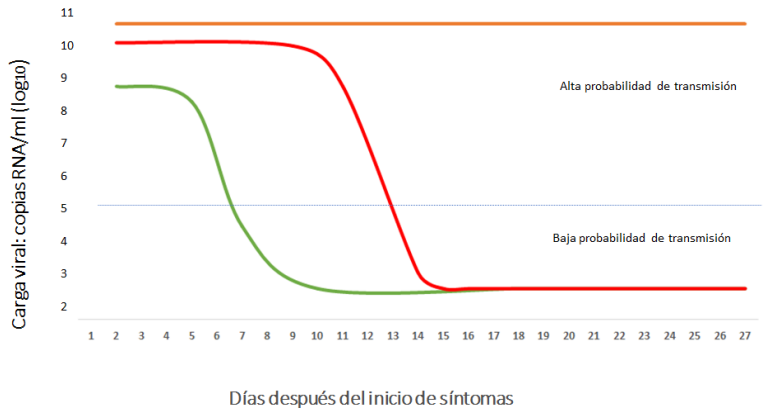
Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (entre 10^5 y 10^8 copias de genoma/ por muestra nasofaríngea o de saliva) antes del inicio de los síntomas y en los primeros días de la aparición de la clínica. En pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-

1.000 veces menor, lo cual sugiere que la capacidad de transmisión es progresivamente decreciente (40,76–78). Además, se ha podido demostrar la ausencia de virus infectivo (no crecimiento del virus en cultivos) con cargas virales por debajo de 10^5 copias RNA por torunda. Esto parece indicar, que en personas con síntomas leves, más allá de la primera semana tras el inicio de síntomas, la probabilidad de transmitir la infección a otros sería muy baja, incluso cuando el virus aún es detectable mediante PCR (78,79).

En un estudio de contactos estrechos en Taiwan, entre 852 contactos con exposición al caso índice 5 días después del inicio de síntomas, no se produjo ningún caso secundario (IC95% 0-0,4%) (80). De forma similar, en China se estudiaron los patrones de infecciosidad de 77 parejas de casos índice no hospitalizados y los casos secundarios generados a partir de ellos. La transmisión observada podría ajustarse a un patrón que se iniciaría 2 -3 días antes del inicio de síntomas, haría pico al inicio de la clínica y descendería de forma muy significativa en los siguientes 7-8 días. Las observaciones epidemiológicas coincidieron con las mediciones de la carga viral máxima a partir del inicio de síntomas y progresivamente decreciente (49).

En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve y la carga viral elevada puede ser más duradera (81). En un estudio realizado en el hospital 12 de Octubre de Madrid con 105 pacientes (50 leves (no hospitalizados) y 55 hospitalizados con neumonía grave), se consiguió cultivar el virus en el 70,8% de los casos leves en la primera semana hasta un máximo de 10 días. En los casos graves el virus fue viable en un 56%, 60%, 60% y 33, 3% en la 1ª, 2ª, 3ª y más allá de la 3ª semana respectivamente, siendo el día 32 el último en el que se logró recuperar de un cultivo (82). En otro estudio con 129 pacientes hospitalizados (89 de UCI y 40 de agudos), se detectó virus viable en 17,8% de los casos y la duración mediana de la detección de virus viable fue de 8 días (IQR 5-11). La probabilidad de detectar virus viables descendió a < 5% más allá de los 15 días tras el inicio de los síntomas (IC 95% 13,4-17,2) y por debajo de 6,6 $\log_{10}$ de carga de RNA viral (83).

Figura 4. Dinámica de la reducción de la carga viral, en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja).



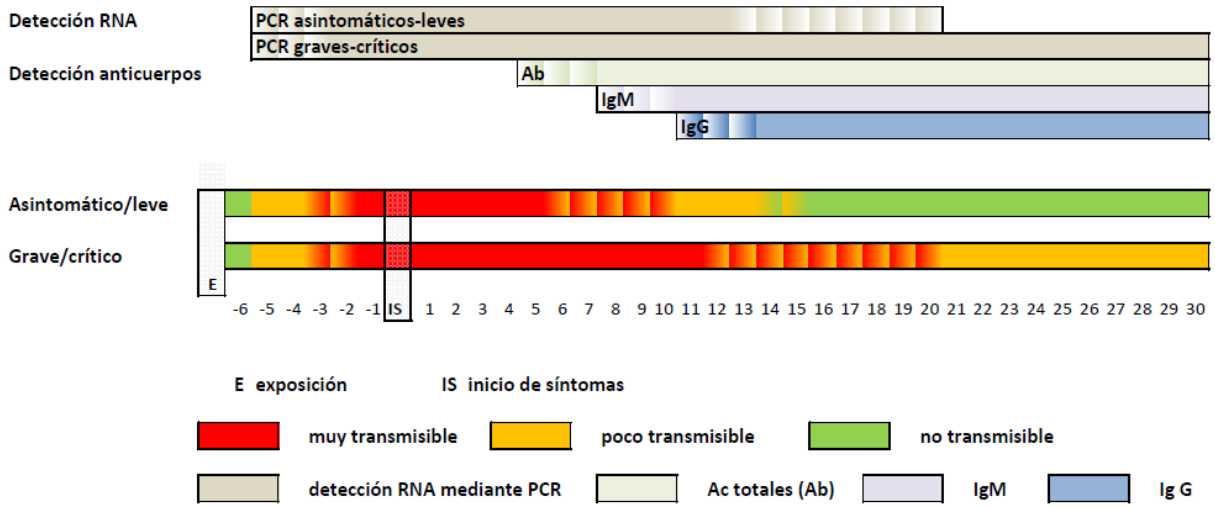
Fuente: elaboración propia de acuerdo con toda la información recopilada en este informe.

Como ya se ha mencionado, presencia de positividad en la prueba PCR u otra técnica de detección de ácidos nucleicos no implica necesariamente infecciosidad. Así, en la serie descrita de 77 parejas de casos índice y secundario el tiempo medio de negativización de la PCR fue de 21 días, lo que excedió en dos semanas el periodo de transmisibilidad máximo observado (49).

La detección de RNA viral en heces es más tardía que la detección en nasofaringe o esputo y es más duradera: en una serie de 33 hospitalizados se detectó durante más de 5 semanas; en una revisión sistemática de 26 estudios se observaron tiempos de detección en heces tras la negativización en nasofaringe mediante PCR entre 1 y 33 días (84).

Se puede concluir que de acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 2-3 días antes hasta 7-8 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

Figura 5. 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: elaboración propia de acuerdo con toda la información recopilada en este informe.

1.3.10. Generación de inmunidad

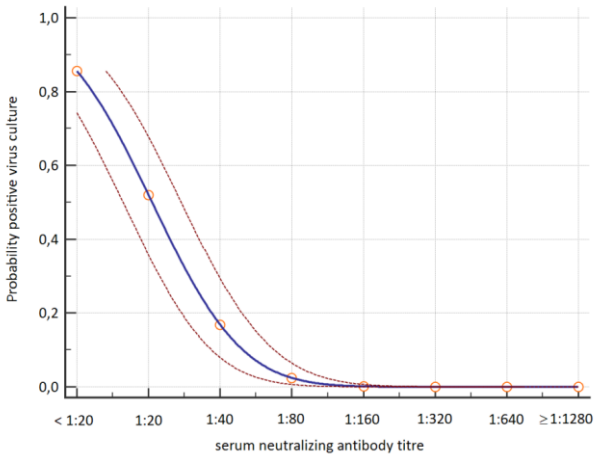
Actualmente existe suficiente evidencia científica acerca de la generación de anticuerpos neutralizantes durante el curso de la infección por SARS-CoV-2. Esto ha sido ampliamente demostrado en modelos animales (54,68,85), así como en casos humanos recuperados de COVID-19, tanto leves como hospitalizados (83,86,87). En los diversos estudios se ha demostrado que los anticuerpos que tienen mayor potencia neutralizante son los que se dirigen a una zona concreta de la proteína S que coincide con la región de unión a las células humanas (RBD, por sus siglas en

inglés de Receptor Binding Domain)(88–90). En los ensayos realizados se ha observado que la RBD puede sufrir mutaciones, por lo que es importante incluir en las estrategias terapéuticas y de generación de vacunas, un "cóctel" de anticuerpos neutralizantes dirigidos a diferentes zonas de la proteína S (88–90). Se desconoce la duración de la inmunidad. En una serie de casos se observó una reducción en la capacidad neutralizadora de los anticuerpos en el periodo de convalecencia temprano (2-3 meses tras la exposición) de 11,7% (rango, 2,3–41,1%) en casos de infección asintomática y 8,3% (rango, 0,5–22,8%) en casos con sintomatología leve. El significado de estas observaciones respecto a la pérdida de inmunidad protectora con el tiempo es aún incierto (91).

En modelos animales se ha podido demostrar la eficacia del suero humano de convaleciente de COVID-19, lo que indica que la respuesta humoral por sí sola puede ser eficaz frente al virus, de forma independiente de la respuesta celular (92). Por otra parte, también se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 produce una respuesta celular de CD4 y CD8 potente, lo que aumenta la evidencia a favor de la inmunidad protectora y la efectividad de las vacunas (93).

En series clínicas se ha observado la correlación inversa de la carga viral y la viabilidad del virus en cultivo con el aumento de títulos de anticuerpos neutralizantes (83)(figura 6).

Figura 6. Probabilidad de obtener virus viable en un cultivo celular en relación con los títulos de anticuerpos neutralizantes en pacientes hospitalizados.



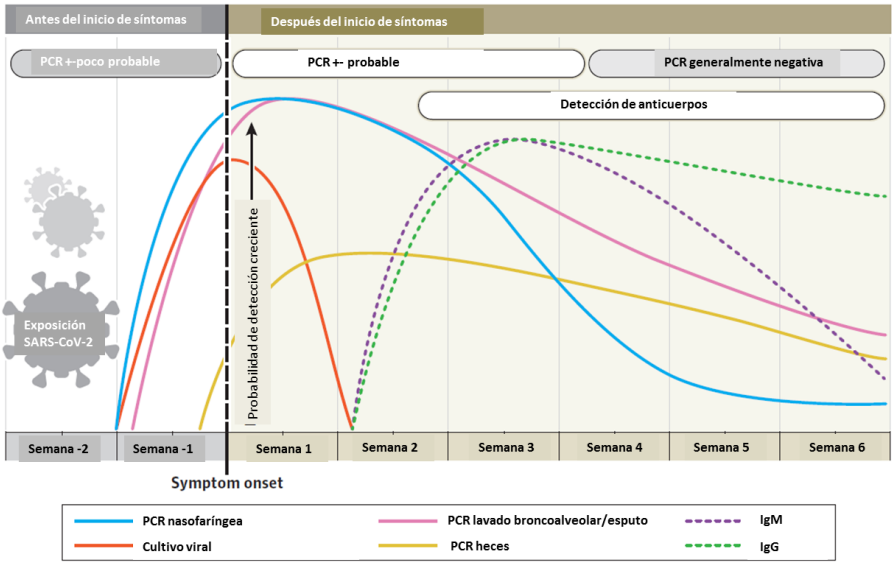
Fuente: Kampen et al. (83)

Estos resultados estarían en concordancia con los anteriormente descritos, lo que sugiere que la desaparición de virus infectivo en muestras oro faríngeas sería consecuencia de una respuesta inmune con niveles crecientes de anticuerpos neutralizantes. Estos datos indican que la respuesta inmune juega un papel en la curación, y dan soporte a que se pueda generar una vacuna que proteja de la enfermedad si dicha vacuna reproduce la respuesta inmune que generan las personas que se infectan y se curan (Figuras 5 y 7).

Por otra parte, las técnicas serológicas que utilizan como antígenos virales la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, han demostrado su utilidad en series

de casos, en las que detectan anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, que es mayor del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas (68,76–78,81). La correlación de la detección de anticuerpos mediante estas técnicas comerciales con los anticuerpos neutralizantes es muy variable dependiendo del tipo de test que se utilice (86). Como ocurre en otras infecciones, la ausencia de detección de anticuerpos mediante técnicas serológicas, no implica la ausencia de reacción inmune protectora en el individuo y por tanto, la eficaz prevención de futuras infecciones.

Figura 7. Detección del virus mediante cultivo, el RNA viral mediante PCR, y los anticuerpos mediante técnicas comerciales de tipo ELISA



Fuente: Sethuraman et al (94)

1.4. Distribución por edad y sexo

En el informe del Centro Nacional de Epidemiología de 24.03.2020, con 18.609 casos notificados en España, la mediana de edad fue 58 años (rango intercuartílico 43-74) y el 51% eran varones (95).

Según la información proporcionada por la misión de la OMS en China, con 55.924 casos confirmados a 20.02.2020, la mediana de edad fue de 51 años (rango 2 días a 100 años) con una mayoría de casos (77,8%) entre 30 y 69 años. El 51% de estos casos fueron varones (4).

1.5. Gravedad

La gravedad de una enfermedad depende de diferentes factores: por una parte factores intrínsecos de la persona (susceptibilidad) y del agente causal (virulencia) y por otra parte de otros factores extrínsecos que podrían modificar la historia natural (demográficos, de acceso y calidad de la asistencia sanitaria, tratamientos y vacunas efectivas etc.). La medición de la gravedad depende de los criterios que se establezcan para cada enfermedad y de los sistemas de vigilancia epidemiológica y su capacidad para detectar casos. La definición de gravedad es variable en función, entre otras cosas, del conocimiento de la enfermedad y de la experiencia previa. Ante

una enfermedad desconocida, como COVID-19, los criterios de gravedad no estaban definidos al principio de la epidemia ni homogeneizados. Un criterio comúnmente utilizado es la necesidad de ingreso hospitalario y/o en UCI. En enfermedades emergentes, los primeros casos detectados son, generalmente, aquellos que contactan con el sistema sanitario debido a su curso grave, y por tanto, el primer conocimiento de la enfermedad da una visión de mayor gravedad. Así, en la serie hospitalaria de Wuhan con los primeros 99 pacientes ingresados, el 31% precisaron cuidados intensivos, mientras que posteriormente, con 1.099 casos ingresados, sólo fue del 5%, lo que ejemplifica el efecto descrito (26,38). A medida que se multiplican los casos, en un contexto de alta transmisión y se produce una saturación del sistema asistencial hospitalario, se puede favorecer otro tipo de asistencia, como el manejo extra-hospitalario, en domicilios o en áreas paramédicas, y por tanto estos casos pueden ser clasificados como no graves en función de los criterios adoptados. Al mismo tiempo, cuando el sistema se va recuperando, se añaden los diagnósticos de los casos más leves, lo que modifica de nuevo la percepción de la gravedad.

1.6 Letalidad

Esta misma situación explicada para la gravedad puede observarse en la determinación de la letalidad, la cual se calcula a partir de los fallecimientos producidos entre los casos confirmados de una enfermedad y por tanto se ve influenciada no sólo por la capacidad del sistema de detectar aquellos casos que fallecen (numerador) sino por la capacidad de confirmar y detectar todos los casos de enfermedad (denominador). En cuanto a aquellas circunstancias que pueden afectar a la determinación del numerador hay que tener en cuenta que el fallecimiento es un evento único, sólido y que queda siempre recogido dentro del sistema jurídico (no sólo sanitario). Sin embargo, atribuir la defunción a una causa única y concreta es una labor compleja que ha de basarse en criterios clínicos y epidemiológicos que requieren una investigación cuidadosa e individualizada. En una situación de emergencia como la producida ante COVID-19, esta investigación minuciosa es inviable. La demanda de datos inmediatos, favorece los criterios sensibles para facilitar la detección y notificación del mayor número de casos, lo que va en detrimento de la mayor especificidad del dato. Por ejemplo se podría considerar a cualquier fallecido con una prueba diagnóstica positiva, independientemente de la causa de defunción e incluso defunciones por sintomatología compatible (casos sospechosos o probables), que no llegaron a tener una prueba confirmatoria de laboratorio. En el cálculo de la letalidad con estos datos, lógicamente incluiríamos los verdaderos fallecidos por la enfermedad, pero también personas fallecidas por otras causas. El principal factor que determina el denominador es la capacidad diagnóstica y de detección de los sistemas de vigilancia, que puede verse afectada por la escasez de recursos para realizar pruebas diagnósticas, la saturación del sistema sanitario y de los servicios de salud pública que investigan y validan la notificación de los casos. Como se ha mencionado previamente, al principio o durante el periodo de mayor presión del curso de una epidemia pueden detectarse sólo los casos más graves, por lo que la letalidad estimada se calculará sobre los casos hospitalizados, siendo muy superior a la letalidad real. En esta pandemia, causada por un patógeno emergente, la comunidad científica ha desarrollado métodos diagnósticos a una velocidad sin precedentes; no obstante al inicio de la epidemia, la disponibilidad de estos medios aún era insuficiente en la mayoría de los países, por lo que fue necesario priorizar los casos más graves y los más vulnerables por su elevado riesgo o exposición

(los trabajadores sanitarios). Esto supuso una sobreestimación de la letalidad. Es por ello que este dato, al principio de una epidemia o durante el periodo de mayor intensidad deba interpretarse con cautela, ya que la situación que se pretende medir está sujeta a numerosos cambios y modificaciones como lo está la propia naturaleza del evento en curso (figura 7).

En España, desde el inicio de la epidemia, la letalidad se ha calculado sobre los casos confirmados notificados de forma diaria por las Comunidades Autónomas al Ministerio de Sanidad y a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. En un inicio y durante gran parte de la epidemia debido a la alta intensidad y a las capacidades asistenciales y de salud pública requeridas, se priorizó la detección de los casos en los hospitales y posteriormente, a medida que disminuyó la presión, se fue ampliando la cobertura de pruebas diagnósticas (realizadas en Atención Primaria y cribados). Durante los meses de abril y mayo se realizó una encuesta de seroprevalencia poblacional, lo que ha permitido estimar el número de casos totales (incluyendo aquellos casos leves y asintomáticos no detectados durante el período de mayor intensidad y presión sobre el sistema sanitario) y así recalcular con mayor precisión la letalidad global, por territorios y por diferentes grupos de edad (Tabla 1 y Figura 8).

Tabla 1. Letalidad observada y estimada y mortalidad estimada a partir de los resultados del estudio de seroprevalencia en España el día 1 de mayo de 2020

Edad	Casos notificados	Fallecidos notificados*	Letalidad observada*	Casos estimados**	Letalidad estimada
< 10	871	2	0,23%	110.406	0,002%
10 - 19	1.619	5	0,31%	185.416	0,003%
20 - 49	13.439	23	0,17%	926.676	0,002%
50 -69	57.818	263	0,45%	724.151	0,04%
> 70	88.094	16559	19%	403.548	4,1%
TOTAL	**239095**	**19155**	**8%**	**2350198**	**0,8%**

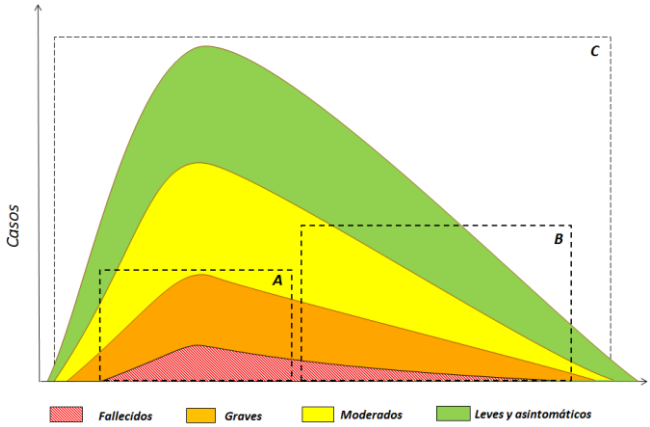
*Actualización nº 105. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 14.05.2020, Ministerio de Sanidad. Se han excluido los casos en los que en la notificación no figuraba el dato de la edad.

**a partir de los resultados de la encuesta de seroprevalencia tras ponderar por los grupos de población

Fuente: elaboración propia con datos de notificación diaria de las CCAA al Ministerio de Sanidad y la encuesta de seroprevalencia del Instituto Carlos III (74).

Del mismo modo que en España puede haber dificultades para comparar parámetros obtenidos en diferentes momentos de la epidemia, a nivel mundial, la comparación entre países pueden resultar en grandes diferencias de gravedad y letalidad que no tienen por qué significar una diferencia "real" sino diferencias en otros muchos factores como ya se ha explicado. Por tanto usar estos parámetros para hacer comparaciones entre países no es, a priori, aconsejable.

Figura 8. Estimación de la gravedad y la letalidad en distintos momentos de la epidemia



A: estimación en la fase inicial y el pico de la epidemia sobre casos observados mayoritariamente graves; **A + B**: estimación en una fase posterior al pico de la epidemia con la realización de pruebas diagnósticas progresivamente a casos más leves o asintomáticos; **C**: estimaciones teniendo en cuenta al conjunto de la población mediante estudios de seroprevalencia.

Fuente: elaboración propia

2. Información microbiológica

2.1 Características generales de los coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*) (11). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal (96–98). El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus (12) SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras cuatro proteínas están

asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar (99,100).

2.2. Características de SARS-CoV-2 y estudios filogenéticos

Aún no está claro su origen, pero los estudios filogenéticos revisados hasta la fecha de este informe apuntan a que muy probablemente el virus provenga de murciélagos y que de allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan (donde aparte de marisco se vendían otros animales vivos). Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín sin que se haya llegado a una conclusión definitiva (5,101).

El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuham (China) se aisló de estos pacientes y se secuenció (38). En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de estos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana. Tras realizar el análisis filogenético de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género *Betacoronavirus*, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus SARS (79%) y el virus MERS (50%). Esta diferencia con el SARS-CoV se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno designado como SARS-CoV-2 como un nuevo miembro del género *Betacoronavirus*. Una diferencia notable es que la proteína S del nuevo coronavirus es más larga que sus homologas de murciélago, pero también que las proteínas S del SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2). Aunque la estructura de la glicoproteína de la envoltura del SARS-CoV-2 es ligeramente diferente de la del SARS-CoV, se ha demostrado *in vitro* que el ACE-2 sigue siendo un receptor válido para el SARS-CoV-2 (103). Además, dos estudios por crioelectro-microscopia electrónica han determinado la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2 (104,105). Se han determinado las estructuras tridimensionales de dos proteínas del virus: la RNA polimerasa del virus (106) y la proteasa principal del virus (denominada Mpro o 3CLpro) (107). El conocimiento de la conformación tridimensional de proteínas virales es muy útil para el desarrollo de antivirales. Esto se realiza con la ayuda de programas informáticos que permiten el diseño de moléculas que encajen en sitios vitales de las proteínas y por tanto impidan que realicen su función.

El genoma del virus SARS-Cov-2 es muy estable pues se han secuenciado el genoma de 104 virus, aislados de pacientes entre finales de diciembre y mediados de febrero y las secuencias son 99.9% homologas (4).

En un estudio reciente se ha aislado un virus con una delección de 382 nucleótidos en 8 casos hospitalizados en Singapur. La delección elimina casi en su totalidad la secuencia codificante 8 (ORF8). No hay datos que indiquen si es virus deleccionado es más o menos virulento en humanos

que el virus sin delección, o si tiene mejor fitness. Este fenómeno, de delecciones en esta ORF8 se han observado en otros coronavirus y podría tener que ver con la adaptación del virus al huésped(108).

2.3. Fisiopatología

2.3.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membarana presente fundamentalemtne en el riñón, los pulmones y el corazón (109). La función de la ACE2 es la trasformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos, por tanto, que reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobrexpresión del ACE2 protege frente al mismo (110–113). Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial (114).

Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados. Y el nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus (115). Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003 (116,117)

2.3.2 Interacción con el sistema inmunitario

La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Las observaciones clínicas apuntan a que, cuando la repuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias (118–120).

Un equipo de investigación de China ha descrito el circuito de activación de esta vía inmunitaria partir de la activación de linfocitos T helper (Th) CD4+ y CD8+ aberrantes (con mayor expresión de marcadores inflamatorios, comparados con controles sanos). En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados en UCI comparados con los no ingresados en UCI, y con controles sanos, observaron correlación con una mayor proporción células T CD4+ productoras de IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos con la gravedad de los casos de COVID-19 (121). Otros estudios han observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave (122–124). Esta hiperactivación sin embargo resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria

asociada a un mayor daño tisular, que es observable clínicamente en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia (125). Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés), que estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19 (126,127).
El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (128). El CRS se describió inicialmente como un efecto adverso de terapias con anticuerpos monoclonales, y es frecuente también en las terapias con células CART (células T con receptor de antígeno quimérico)(129). Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS. El CRS se ha observado en otras infecciones virales como SARS, MERS o Ébola, aunque a través de la alteración de distintas vías. En pacientes con COVID-19 su patogénesis aún no se conoce totalmente, sin embargo se ha observado una mayor concentración plasmática de varias citoquinas (IL-1β, IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A, TNFα, etc.), fundamentalmente en pacientes con cuadros más graves. (130).

2.3.2 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa tormentas de citoquinas ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico (131).

Se ha observado que los niveles de antitrombina son menores en casos de COVID-19, y los niveles de dímero D y fibrinógeno son mayores que en población general. Además, la progresión de la gravedad de la enfermedad va ligada a un aumento gradual del dímero D. Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de una coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2, y que cuando estas ocurren empeora el pronóstico (132).

Aunque el mecanismo no está completamente establecido, hay varias causas que pueden contribuir a este fenómeno. La IL6 desempeña un papel importante en la red de mediadores inflamatorios y puede causar trastornos de la coagulación a través de diversas vías, como la estimulación hepática para la síntesis de trombopoyetina y fibrinógeno, aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, expresión de los factores tisulares de los monocitos y la activación del sistema de coagulación extrínseco. La trombina generada a su vez puede inducir al endotelio vascular a producir más IL-6 y otras citoquinas. Las tormentas de citoquina y los trastornos de la coagulación de este modo se retroalimentan (130,133). El principio del tratamiento con tocilizumab sería inhibir la IL-6 para revertir el efecto de la tormenta de citoquinas y los trastornos de la coagulación asociados (134).

Se ha observado también la alteración de las plaquetas por varias vías: daño indirecto mediante invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o daño directo mediante la activación del complemento (130). Además, la inflamación producida en el pulmón junto con la hipoxia de los casos con neumonía, causa la agregación plaquetaria y la trombosis, con un aumento de consumo de las plaquetas. Todos estos factores contribuyen a desencadenar el estado de hipercoagulabilidad que se observa en los casos de COVID-19 (135).

2.5. Estacionalidad

Se desconoce si el SARS-CoV-2 tendrá un patrón estacional al igual que ocurre con otros virus respiratorios como la gripe o los coronavirus causantes de los catarros comunes. Estimando el intervalo serial y calculando el número básico de reproducción diario, en más de 100 ciudades chinas con más de 40 casos, se observó una relación lineal inversa con la temperatura y la humedad. Por cada aumento en un grado Celsius y 1% de humedad, el R0 se redujo 0,0383 y 0,0224, respectivamente (136). Del mismo modo, investigadores de EEUU e Irán han observado una expansión geográfica mundial desde China a otras regiones con una distribución predominante en un corredor estrecho entre los meridianos 30-50 N´´, con patrones climáticos similares (5-11º C y 47-79% humedad). En lugares más próximos a China, con mayor intercambio de personas, como India, la expansión no se ha producido del mismo modo, lo que apoyaría la hipótesis del patrón estacional (137). Otro grupo ha observado la correlación inversa de la trasmisión del SARS-CoV-2 con la temperatura, ajustando por la capacidad de vigilancia de los países (138). Aunque estas observaciones son importantes, también hay que tener en cuenta el resto de factores que influyen en la transmisión en el curso de esta epidemia, como la alta susceptibilidad a la infección de la población en su conjunto y la relajación de las medidas de distanciamiento social con la llegada del verano. Por ello, es probable que en verano se seguirá transmitiendo, aunque con menor intensidad (139).

3. Información sobre la enfermedad

3.1 Casos asintomáticos

Conocer la proporción de personas infectadas con un curso asintomático es complejo. En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen 72.314 casos, el 1,2% de los casos fueron asintomáticos (140). Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares (4,41,42,141) y algunos acabaron desarrollando síntomas (54). En contraste, en el barco Diamond Princess, cuarentenado en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 50% de los que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos (142). Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18% (IC95%: 15,5-20,2)(143). En el estudio de seroprevalencia de España, se calculó que 33% de los casos eran asintomáticos (144).

Algunos estudios muestran que los casos asintomáticos son más frecuentes en niños (142). Tanto en niños como en adultos asintomáticos se ha observado una alta proporción de alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales, que puede llegar a observarse hasta en

un 70% de los casos (41,91,145). Sin embargo, en general, en estos casos los marcadores de inflamación y las citoquinas están al mismo nivel que las personas sanas, indicando que estos casos no generan una respuesta inflamatoria detectable (91).

3.2. Sintomatología

En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5 %), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) (4).

En Europa, con 14.011 casos confirmados notificados al Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) por 13 países (97% de Alemania), los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%) (146). En España, con 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes fueron: Fiebre o reciente historia de fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%) (49).

También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas:

- Neurológicos: en un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%), epilepsia (0,5%) y neuralgia (2,3%) (147). También se han descritos casos de síndrome de Guillain-Barré (148).
- Cardiológicos: la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardiaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios (149).
- Oftalmológicos: en una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20,9% ojo seco, 12,7% visión borrosa, 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival (el 0,5% la presentaron como primer síntoma) (150).
- Otorrinolaringológicos: los síntomas más frecuentes son dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto (151). La frecuencia con la que presentan la hiposmia-anosmia y la hipogeusia-disgeusia están descritas entre el 5% y el 65% de los casos según las series, siendo en muchos casos el primer síntoma (151–154). La pérdida de gusto y olfato fueron los síntomas que mejor predijeron la enfermedad, entre los referidos por los casos con sospecha de COVID-19 que utilizaron una aplicación de móvil de uso masivo en Reino Unido y EEUU (153). En los resultados preliminares de la encuesta de seroprevalencia en España, con una prevalencia general de 5% (IC95% 4,7-5,4), la prevalencia de las personas que habían tenido anosmia fue 43,3% (IC95% 39,9-46,8) (65).
- Dermatológicos: se han observado manifestaciones muy variadas, desde erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones urticarianas vesículosas similares a varicela o púrpura. En los dedos de manos y pies lesiones acro-cianóticas parcheadas, de pequeño tamaño, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas. Estas lesiones son similares a la

perniosis (sabañones) y aparecen con más frecuencia en niños y adolescentes sin otros síntomas (155).

- Hematológico: se describen mayor incidencia de fenómenos trombóticos asociados a los casos de COVID-19 que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardiaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda. También se observa una mayor incidencia de sangrados (130).

3.2.1. Características de los casos hospitalizados

Las primeras series corresponden a los casos hospitalizados en China (26,38,68,156,157,122,140), a las que se han ido añadiendo otras en el resto del mundo. Los síntomas más frecuentes en el momento del ingreso en todas las series son la fiebre, la astenia y la tos. Sin embargo, la fiebre en algunas series está presente en una minoría de los casos en el momento del ingreso (156). El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y radiológicas de los casos de COVID-19 hospitalizados de series de casos.

	Guan (n=1.099) %	**Casas (n=6.422) %**
Características clínicas	**China**	**España**
Fiebre al ingreso	43,1	86,2
Tos	67,8	76,5
Astenia	38,1	47,5
Anorexia	ND	22,4
Mialgias	14,9	-
Disnea	18,7	57,6
Expectoración	33,7	-
Dolor de garganta	13,9	-
Diarrea	3,8	22,5
Náuseas/vómito	5,0	-
Mareo	ND	-
Cefalea	13,6	-
Escalofríos	11,5	-
Hallazgos radiológicos		
Infiltrados alveolares unilateral	ND	23,1
Infiltrados alveolares bilaterales	51,8	63,5
Infiltrados intersticiales	14,7	-

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Guan, Casas (38,159).

3.3. Evolución clínica

3.3.1. Curso clínico

Como se comentó en los apartados de gravedad y la letalidad (Apartados 1.5 y 1.6 y Figura 8), el curso clínico de la enfermedad se ven afectado por la capacidad diagnóstica y de vigilancia en distintos momentos de la epidemia. En la experiencia del brote de China, 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología leve a moderada (incluyendo casos de neumonía leve), 13,8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea ≥30/min, saturación O2≤93%, PaO2/FiO2 ≤300, y/o infiltrados pulmonares de ≥50% de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico) (4).

En España, entre los primeros 18.609 casos notificados, 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI (90). En un momento similar, en la Unión Europea y Reino Unido, entre los casos confirmados 30% de las personas con COVID-19 requirieron ingreso y 4% se consideraban en estado crítico, definido como la necesidad de ventilación mecánica u otro criterio de ser atendidos en UCI (141). En la medida en que se aumentó la capacidad diagnóstica, los casos leves se contabilizaron por lo que aparentemente aumentaron y disminuyó la letalidad, así como la gravedad aparente de la enfermedad. En el momento actual, se observa un curso aparentemente más benigno de la enfermedad, con un mayor porcentaje de personas asintomáticas y de curso leve, que en el pico de la epidemia no eran detectadas. Con datos del día 24 de junio (actualización 146, Ministerio de Sanidad), en los 7 días previos se habían diagnosticado en España 1.755 nuevos casos, de los cuales 1.501 (85,5%) eran asintomáticos y 254 (14,5%) presentaron síntomas. En este período, precisaron ingreso hospitalario 150 (8,5%) personas, y 16 (0,9%) ingreso en UCI.

Como se puede observar, no parece existir una relación directa entre los nuevos casos diagnosticados y el pronóstico (enfermedad grave o crítica), sino que esta podría estar más relacionada con el tipo de transmisión de la enfermedad que esté teniendo lugar. En un momento de transmisión comunitaria amplia y con criterios definidos para la realización de pruebas diagnósticas, la apariencia global era de una mayor gravedad comparada con la de los momentos finales del pico de la epidemia.

Es posible que una vez que la transmisión se vea reducida a brotes y agrupaciones de casos que sean controlables, en población mayoritariamente joven y sana, el curso clínico torne aún más benigno, aunque esto dependerá de que la población vulnerable esté más protegida y no se produzcan grandes brotes en contextos de alto riesgo como centros sanitarios o socio-sanitarios de mayores.

3.3.2. Comorbilidades

Las comorbilidades asociadas a la enfermedad hay que ponerlas en relación con la prevalencia de dichas patologías en la población. En España, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus están sobrerrepresentadas en los casos notificados al Red Nacional de Vigilancia, con un gradiente ascendente en los casos más graves. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene una prevalencia igual en la población general y los casos de COVID-19, mientras que en los casos graves esta proporción es mucho mayor. En los casos de fallecidos por COVID-19, también se observa mayor prevalencia de cáncer o enfermedades neurológicas comparada con la prevalencia poblacional y los casos no graves, aunque el efecto es menos evidente que en las anteriores enfermedades descritas. En cuanto a la hipertensión arterial, las enfermedades hepáticas, la

enfermedad renal crónica y la inmunodepresión no parece haber asociación importante con COVID-19, según los datos disponibles, si bien en otras series, estas condiciones han sido reconocidas como factores importantes asociados a la mala evolución de la enfermedad (Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia de factores de riesgo en población general y casos de COVID-19 totales, hospitalizados, que requirieron ingreso en UCI y fallecidos, notificados en España a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SiViEs).

	Prevalencia España (%)	Global (%)	UCI (%)	fallecidos (%)
Enfermedad cardiovascular	11,06[a]	28,5[d]	40[d]	61[d]
EPOC	11,17[a]	11,6[d]	14[d]	22[d]
Diabetes mellitus	9,72[a]	17,7[d]	28[d]	35[d]
HTA	27,9[b]	12,9[e]	9,4[e]	22[e]
IRC	9,60[a]	2,62[e]	1,61[e]	4,07[e]
Cáncer	3,29[a]	3,29[e]	2,33[e]	4,12[e]
Enfermedad neurológica	1,71[a]	1,94[e]	1,05[e]	4,03[e]
Enfermedad hepática	0,7[a]	0,89[e]	0,85[e]	0,85[e]
Inmunodepresión	ND	0,22[f]	ND	ND

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica;

Fuente: elaboración propia con datos de [a] Global Burden of Disease 2017. En el caso de enfermedad neurológica se recoge prevalencia de Alzheimer (160), [b] Estimación propia con datos de Banegas, Morales y el INE (161–163) [c] Estudio IBERICAN (Identificación de la poBlación Española de RIesgo CArdiovascular y reNal) (164); [d] Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. ISCIII. Informe nº 21 (165) [e] Datos obtenidos a partir de la plataforma de vigilancia SIVIES. HTA recogida como variable separada desde el 18/3. [f] Situación de COVID-19 en España a 23 de marzo de 2020. ISCIII. Informe 13 (166).

En las series de casos hospitalizados publicadas, la presencia de comorbilidades osciló entre un 23,2% y 51,0%; siendo la enfermedad cardiovascular (en particular la hipertensión arterial) y la diabetes las más frecuentes, si bien estas series incluyen casos de distinta gravedad y no son claramente interpretables (tabla 4).

Tabla 4. Comorbilidades de los casos confirmados de COVID-19, en series de casos hospitalizados y generales

	Series hospitalarias		Series generales	
Comorbilidades	**China-Guan (n=1.099) %**	**España-Casas (n=6.422) %**	**China-CDC (n=44.672) %**	**España-CNE (n=250.273) %**
Cualquiera	23,7	-	26	65
EPOC	1,1	15,5	2,4	11
Diabetes	7,4	18,7	5,3	16,2
Enfermedades	2,5	20,7	4,2	29

cardiovasculares				
HTA	15	50,2	12,8	21,3
Enfermedad cerebrovascular	1,4	-	ND	ND
Cáncer	0,9	10,7	0,5	ND
IRC	0,7	6,1	ND	ND
Inmunosupresión	0,2	-	ND	ND
Enfermedad digestiva	ND	-	ND	ND

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; * Incluye Enfermedad cerebrovascular, ND: sin datos

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Guan, Casas, CDC-China, CNE España (38,140,159,167)

3.3.3. Marcadores de gravedad

Los hallazgos de laboratorio son consistentes con el síndrome hiperinflamatorio observado en otras infecciones como SARS-CoV y la gripe aviar, conocido como "tormenta de citoquinas" que conduce al deterioro de los pacientes (118,168,169) y de este modo se ha observado una elevación progresiva de los niveles de neutrófilos, indicadores de inflamación y de daño miocárdico con la progresión de la enfermedad (170). Un fenómeno observado en COVID-19, al igual que en otras enfermedades infecciosas, es la activación de la coagulación. En este proceso, la trombina es una enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina, la cual es degradada dando lugar a otro producto conocido como Dímero D, que se utiliza como marcador de la activación del sistema. La activación excesiva de la coagulación está asociada a fenómenos trombóticos, daño tisular y peor pronóstico de las personas con sepsis. En el COVID-19 el aumento del Dímero D y en menor medida el aumento del tiempo de protrombina y la trombocitopenia, se han considerado marcadores pronósticos de gravedad y mortalidad (171). En un estudio retrospectivo Tan et al, observaron que la administración de heparina de bajo peso molecular profiláctica a 99 pacientes con COVID-19 grave de una serie de 449, se asociaba de forma significativa con la reducción de la mortalidad en los más graves: los que tenían el índice de coagulopatía asociada a sepsis>4 (40 versus 64,2%, p=0,029) y los niveles de Dímero D 6 veces por encima de lo normal (32,8 versus 52,4%, p=0,017)(172). Los parámetros de laboratorio que podrían ser considerados marcadores de gravedad de los casos de COVID-19 se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros hematológicos y bioquímicos de los casos de COVID-19 y su utilidad como posibles marcadores de gravedad y/o mortalidad

Marcador	**Wu[1] n=201**	**Cao n=128**	**Huang n=41**	**Guan[2] n=1099**	**Tabata n=104**	**Ma n=84**	**Ruan n=150**	**Zhao[3]**
Anemia			NS			AS	NS	NS
Leucocitosis	AS	AS	AS	AS		NS	AS	AS
Neutrofilia	AS		AS			AS		AS
Linfopenia	AS	AS	AS	AS	AS	AS	AS	AS
Trombopenia	NS	AS	NS	AS	NS	NS	AS	AS
↑Linfocitos T CD3	AS					NS		
↑Linfocitos T CD4	AS					NS		

↑PCR	AS	AS		AS	NS	AS	AS	AS
↑VSG	NS					AS		NS
↑Interleuquina 6	AS					AS	AS	
↑Ferritina sérica	AS					AS	AS	NS
↑Procalcitonina			AS	AS		AS		AS
↑TP	AS		AS			NS		NS
↑Dímero-D	AS		AS	AS		AS		AS
↑Troponina c			AS			NS	AS	AS
↑Mioglobina						AS	AS	AS
↑CPK-MB	AS					NS		
↓Albúmina	AS		AS				AS	AS
↓Prealbúmina	AS					AS		
↑ALT	AS	NS	AS	AS	NS	NS	NS	AS
↑AST	AS	NS	NS	AS	AS	AS	NS	AS
↑Bilirrubina total	AS		AS	NS			AS	NS
↑Creatinina	NS	NS	NS	AS		NS	AS	NS
↑CK			NS	NS		AS	NS	NS[4]
↑HBD	AS					AS		
↑LDH	AS		AS	AS	NS	AS	NS	AS
↑BUN		NS				NS	AS	NS

AS: asociación significativa; NS: no asociación significativa; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación TP: tiempo de protrombina; Troponina c (cardiaca); CPK-m: Creatinina fosfoquinasa miocárdica; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinin quinasa; HBD: α-hidroxibutirato deshidrogenasa LDH: deshidrogenasa láctica; BUN: nitrógeno ureico en sangre [1]Los casos graves tenían síndrome de distrés respiratorio agudo; [2]La asociación se calculó de a partir de los datos facilitados en la publicación [3]Metaanálisis [4] niveles de CK más bajos

Fuentes: Wu (173); Cao (174); Huang (122); Guan (38); Tabata (175); Ma (176); Ruan(177); Zhao (178);

3.3.4. Complicaciones clínicas

Las complicaciones descritas asociadas a COVID-19 son las siguientes:

●Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): es la complicación más grave que comienza tras el inicio de la disnea En los casos graves y críticos, la duración desde el inicio de la enfermedad hasta presentar disnea es de 5 días, para precisar hospitalización 7 días y desde el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA 8 días (68).

●Cardiacas: arritmias, lesión cardiaca aguda, shock , cardiomiopatía (68,179,180)

●Tromboembólicas: trombo embolismo pulmonar, accidente cerebro vascular (incluso en <50 años sin factores de riesgo) (152,181–183).

●Respuesta inflamatoria excesiva: similar al síndrome de liberación de citoquinas con fiebre persistente, elevación de marcadores inflamatorios (dímero D, ferritina) y citoquinas proinflamatorias. Se asocia a los casos en estado crítico y al fallecimiento. (122,184).

●Otras complicaciones inflamatorias: síndrome de Guillain-Barré a los 5-10 días del inicio de los síntomas (185). En niños se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki y un síndrome de shock tóxico (186).

●Infecciones secundarias: no parecen complicaciones comunes pero se han descrito en algunas series (187) En pacientes inmunodeprimidos con SDRA se han descrito casos de aspergilosis invasiva sin que se conozca la frecuencia de esta complicación (188).

En series de autopsias se ha observado la presencia de RNA viral en riñones, hígado, corazón, cerebro y sangre, además del tracto respiratorio. Esto sugiere que el virus se disemina de forma sistémica, pero se desconoce si la lesion en estos órganos se debe a la acción directa del virus (189,190)

Tabla 7. Complicaciones de los casos de COVID-19 hospitalizados en las tres series de casos más largas, comparados con datos de España.

Complicaciones	**Chen (n=99) %**	**Wang (n=138) %**	**Guan (n=1.099) %**	**España CNE* (n=18.609) %**
SDRA	17	16	3	4,8
Fallo renal	3	7	0,5	0,7
Fallo multiorgánico	4	8	1	ND
Ventilación mecánica	17	12	6,1	ND
Diálisis	9	1	0,8	ND
Circulación extracorpórea	3	3	0,5	ND
Muerte	11	4	1,4	3,6

SDRA: distrés respiratorio del adulto; *43% hospitalizados

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Chen, Wang , Guan y el CNE (26,68,95,191).

Según la serie de Chen et al, las coinfecciones por otros virus parecen muy poco frecuentes (en esta serie no hubo ninguna), mientras que sí se describen ocasionalmente coinfecciones por bacterias y hongos (1 y 4 % respectivamente) (26).

3.3.5. Reinfecciones y recurrencias

Aún se desconoce en gran parte la evolución del curso clínico de COVID-19 y muchos pacientes refieren clínica prolongada y periodos libres de síntomas tras los cuales vuelven a experimentar la misma clínica o bien mantienen síntomas prolongados como febrícula, astenia o cefalea (50). Hasta ahora no se ha demostrado que estos casos sean reinfecciones y se desconoce la causa de la persistencia o recurrencia de síntomas.

En un porcentaje de casos se observa el fenómeno de la positividad de la prueba de PCR tras las negativización, tanto en personas dadas de alta clínica como hospitalizadas, lo que no se ha relacionado con un empeoramiento clínico, ni al contagio de otras personas en contacto (192–194). La interpretación de este fenómeno puede ser la sensibilidad de la prueba de PCR, especialmente cuando la carga viral es baja (detecciones por encima del ciclo 30) y cuando la eliminación de RNA viral se encuentra en el umbral de detección de la prueba (194).

En una larga serie en Corea del Sur se investigaron 285 casos con PCR positiva tras la mejoría clínica y la negativización de la PCR de los que 126 (44,7%) presentaron síntomas. El informe no detalla qué tipo de síntomas tuvieron exactamente (se mencionan síntomas leves como tos o dolor de garganta). La media de días desde el inicio de síntomas hasta presentar un test positivo después del alta fue de 44,9 (rango de 8-82 días), y la media de días desde el alta hasta el test positivo fue de 14,3 (rango de 1 a 37 días). Se identificaron un total de 790 contactos (351 contactos familiares y 439 de otro tipo), entre los que no se pudieron identificar casos secundarios. Se cultivó el virus en 108 casos re-positivos no creciendo en ningún caso y en el 89,5% de los casos en los que se determinó carga viral, esta fue muy baja (inferior a 30 ciclos). En 23 casos en los que se disponía de dos muestras de suero, se realizó la determinación de anticuerpos neutralizantes resultando positiva en 96%. Esta investigación se concluye descartando la re-infección de estos casos que no se consideraron infectivos sino casos con PCR re-positiva. La reaparición de los síntomas no queda explicada en este estudio (195).

3.3.6. Secuelas

En este momento se desconoce si COVID-19 dejará secuelas en los supervivientes. Por analogía con SARS, en un seguimiento de personas recuperadas de la enfermedad, 4,6% (± 6,4%) mostraban signos de fibrosis pulmonar (196). La fibrosis pulmonar puede desarrollarse tras un proceso inflamatorio pulmonar y es común tras SDRA, y también se relaciona con procesos fibroproliferativos relacionados con la edad o con enfermedades autoinmunes. Debido a estos factores, el desarrollo de fibrosis pulmonar como secuela en los casos recuperados de COVID-19, podría tener un impacto importante (197).

3.3.7. Factores asociados con la mortalidad

Según la serie publicada por el CDC Chino con un total de 1.023 muertes entre los casos confirmados (44.672) la letalidad bruta fue 2,3%. El grupo de edad ≥ 80 años tuvo la letalidad más alta de todos los grupos de edad con 14,8%. Los pacientes que no presentaban comorbilidades tuvieron una tasa de letalidad de 0,9%, frente a los pacientes con comorbilidades que tuvieron tasas mucho más altas: 10,5% para aquellos con enfermedad cardiovascular, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedad respiratoria crónica, 6,0% para hipertensión y 5,6% para el cáncer (140).

En una cohorte retrospectiva de 191 pacientes en dos hospitales de China, en los que fallecieron 54 personas, se analizan los factores asociados a la mortalidad. Se tuvieron en cuenta los siguientes posibles factores de riesgo: edad, sexo, fumador en el momento del ingreso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión arterial, carcinoma, enfermedad renal crónica y otras comorbilidades. En el estudio univariante, quedaron asociadas significativamente a una mayor mortalidad: la edad, la enfermedad coronaria, la diabetes y la HTA. Tras ajustar las variables, en el modelo de regresión logística multivariable, sólo resultó asociada de forma significativa a la mortalidad la edad (OR: 1,10; IC95%: 1,03–1,17 por cada año de incremento; p=0,0043). En este estudio se encontró también que algunos parámetros medidos en el momento del ingreso, también pueden predecir la mortalidad: el índice SOFA (por sus siglas en inglés de Sequential Organ Failure Assessment (OR: 5,65; IC95%: 2,61–12,23; p<0·0001), y el dímero D mayor de 1 µg/mL (OR: 18,42; IC95%: 2,64–128,55; p=0,0033) (198).

3.4. COVID-19 en distintos grupos de personas

Según los datos expuestos anteriormente, los grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID son personas con:

- mayor edad
- enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial
- diabetes
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- cáncer
- inmunodepresión
- embarazo
- otras enfermedades crónicas

También se consideran más vulnerables las personas que viven o trabajan en instituciones cerradas, con especial atención a las personas mayores que viven en residencias. Otras personas, como las que fuman o las que tiene obesidad, también parecen tener mayor riesgo de tener una enfermedad grave. Otros grupos como los niños y adolescentes y las personas con enfermedades mentales también se describen en este apartado.

3.4.1. Personas mayores

La mayor parte de los casos hospitalizados y las defunciones se concentran en las personas de mayor edad (Figura 10). No se puede establecer un umbral a partir del cual el riesgo está aumentado, puesto que hay otros factores que pueden contribuir a aumentar este riesgo, los más importantes de los cuales son la presencia de comorbilidades y la vida en residencias cerradas.

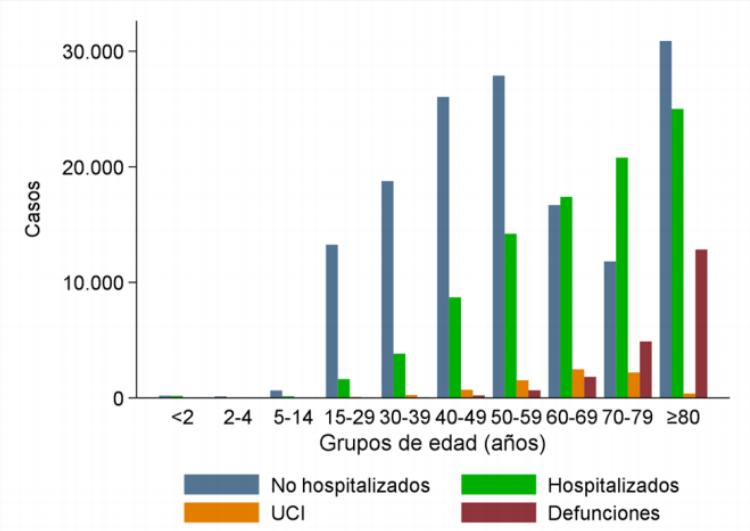
3.4.2. Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial

Las personas con enfermedades cardiovasculares e hipertensión (HTA) constituyen un grupo de mayor riesgo para desarrollar síntomas graves por COVID-19.

Los niveles de ACE2 pueden estar aumentados en personas con enfermedad cardiovascular. Se ha observado que los tratamientos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensiba (IECA) y antagonistas de la Angiotensina II (ARA II) utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardiaca, aumentan la expresión y actividad de la ECA2 (199). Esto podría explicar la hipótesis de una mayor predisposición de estas personas a infectarse por SARS-CoV-2, aunque esto aún no se conoce con seguridad.

Por otra parte, la reducción de los receptores ACE2 y los altos niveles de Angiotensina II se relacionan con la insuficiencia respiratoria y el distress respiratorio agudo (113). En los casos graves de COVID-19, se han observado mayores niveles de Angiotensina II, lo que puede estar en relación con la inhibición por parte del virus de la ACE2 (115). Este efecto ya observado en otras infecciones que usan el mismo receptor, el SARS-CoV en 2003 y la encefalitis por virus de la fiebre del Nilo occidental (117,200) sugiere que el tratamiento con ARA II podría resultar beneficioso en los casos graves de COVID-19.

Figura 9. Distribución del número de casos de COVID-19 por grupos de edad y situación clínica en España (n=250.273 casos notificados) a 29 de mayo de 2020.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (167).

El SARS-CoV-2 al igual que el MERS-CoV, produce daño cardiaco agudo e insuficiencia cardiaca. El daño miocárdico se observó en 5 de 41 pacientes diagnosticados en Wuhan, en los que se detectó elevación de los niveles de la troponina I (hs-cTnI) (>28 pg/ml). Cuatro de los 5 pacientes tuvieron que ser atendidos en la UCI y se observó que los pacientes con peor evolución tenían la tensión arterial más elevada (presión media sistólica 145 mmHg versus 122 mmHg; p < 0,001)(3,122). En otra serie de 138 casos en Wuhan, 36 pacientes en estado crítico tenían una mayor elevación de los biomarcadores de daño miocárdico (medias de niveles de CK- MB 18 U/l versus 14 U/l, p < 0,001 y hs- cTnI 11,0 pg/ml versus 5,1 pg/ml, p = 0,004), lo que sugiere que el daño miocárdico es una complicación frecuente entre los pacientes más graves (68). Entre los fallecidos, 11,8% de personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, tenían un daño importante del tejido cardiaco, con elevación de cTnI o parada cardiaca durante el ingreso.

La alta incidencia observada de síntomas cardiovasculares parece relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica, el efecto de la desregulación de ACE2, así como de la propia disfunción pulmonar y la hipoxia. Todo ello resultaría en un daño agudo de las células miocárdicas (122,149,201).

En un estudio de 12 años de seguimiento de 25 casos recuperados de la infección por SARS-CoV, 68% desarrollaron alteraciones en el metabolismo de los lípidos, 44% alteraciones el sistema cardiovascular y 60% alteraciones del metabolismo de la glucosa (202). Se desconoce el mecanismo por el cual se han producido estas alteraciones, pero dado que el SARS-CoV-2 tiene una estructura similar, se supone que también podría provocar alteraciones crónicas del sistema cardiovascular.

3.4.3. Diabetes

Se ha descrito en diversos estudios realizados durante la epidemia de COVID-19 la presencia de diabetes mellitus como una de las comorbilidades más frecuentes presentes en aquellos pacientes que desarrollaron neumonía grave o fallecieron a causa de la enfermedad (198).

El motivo por el cual la diabetes supone un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave por COVID-19 no está bien establecido, pero también se sugiere que la sobreexpresión de ACE2 en pacientes diabéticos puede estar implicada en el proceso (203). La sobreexpresión de la ACE2 en diabéticos parece un mecanismo compensatorio para frenar el deterioro de la microvasculatura renal implicada en la nefropatía diabética a largo plazo, así como para limitar el daño cardiovascular a largo plazo en pacientes diabéticos mediante la activación del eje ACE2/Ang-(1–7)/MasR (204). Por otra parte, el grupo de antidiabéticos orales tiazolidinedionas también se han relacionado con una mayor expresión de la ACE2 (205,206).

3.4.4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Al igual que se observó en el brote de SARS-CoV-1, la representación de personas con EPOC/asma con COVID-19 en relación con la prevalencia poblacional es llamativamente baja (207,208). Sin embargo, en las series de casos el EPOC está asociado a un peor curso clínico y una mayor mortalidad por COVID-19. En una revisión sistemática para analizar los síntomas y comorbilidades predictoras de una peor evolución clínica, se encontró una prevalencia muy baja de EPOC en casos graves y críticos (4,5% y 9,7%, respectivamente), y sin embargo fue la condición que se asoció de forma más significativa con la enfermedad grave (OR 6,42, IC95% 2,44 – 16,9) y el ingreso en UCI (OR 17,8, IC 95% 6,56 – 48,2) (209). En otra revisión sistemática, los resultados fueron similares, observándose peor evolución en los casos con EPOC (OR 5,3; CI 95% 2,6-10,8) (178). En otra serie de 1590 casos confirmados en China, el efecto de EPOC en la peor evolución se mantuvo tras ajustar por edad y tabaco (HR 2,7, IC 95% 1,4–5) (210).

3.4.5. Cáncer

En China se observó que COVID-19 era más frecuente en personas con cáncer (1% de personas con COVID-19 tenían cáncer, frente a 0,29% de la población general en China) (211). Este efecto no se ha podido observar en España en los casos de COVID-19, aunque sí se observa una mayor proporción de personas con cáncer en los casos fallecidos (Tabla 5).

Se ha observado que personas con cáncer e infección por SARS-CoV-2 un peor pronóstico. Estas personas tienen mayor riesgo de evolucionar a complicaciones respiratorias graves que requieran ingreso en UCI que las personas sin cáncer (39% vs 8%, respectivamente; p=0,0003). El riesgo aumenta en estos casos si en el mes previo a la infección la persona fue sometida a una cirugía o recibió quimioterapia (odds ratio 5,34, IC 95% 1,80–16,18; p=0,0026). Finalmente, los pacientes con cáncer se deterioran más rápidamente que los que no tienen cáncer (tiempo mediano de desarrollar enfermedad grave 13 días) (211).

3.4.6. Inmunodepresión

La inmunosupresión, tanto por causas intrínsecas como extrínsecas, tiene efectos en la respuesta ante virus respiratorios como la gripe o el virus sincitial respiratorio (VRS), aumentando el riesgo de infección grave (212).

En personas con tratamiento crónico con glucocorticoides se ha observado que la infección se puede manifestar con sintomatología atípica (213). Sin embargo, en las personas inmunodeprimidas tras un trasplante, no existe mucha evidencia y los datos resultan contradictorios. En receptores de trasplante en China e Italia, la evolución de los pacientes fue muy desigual, pudiendo estar más relacionada con otras comorbilidades ya identificadas como factores de riesgo (214,215). En una serie de 6 casos trasplantados renales en China presentaron clínica leve y evolucionaron favorablemente incluso manteniendo terapia inmunosupresora (214). En otra serie de 200 receptores pediátricos de trasplante hepático en un hospital de Bérgamo, incluidos 10 hospitalizados, ninguno desarrolló enfermedad pulmonar por COVID-19, aunque tres fueron positivos (216).

Algunos autores barajan la posibilidad de que la inmunosupresión pueda actuar como "protectora", en cierto grado, de la hiperrespuesta inmune con liberación de citoquinas que parece ser determinante en la evolución de la infección por SARS-CoV-2. Aunque los pacientes inmunodeprimidos tras trasplante de órgano sólido pueden ser más susceptibles a infección por SARS-CoV-2, el efecto antiinflamatorio de la inmunosupresión puede disminuir la expresión clínica de la enfermedad. La ciclosporina y el tacrolimus, los fármacos más utilizados como inmunosupresores en estos pacientes, reducen la producción de IL-2 e IL-17 (217).

Las personas infectadas con el virus VIH podrían tener un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave por SARS-CoV-2, especialmente aquellos con comorbilidades, número bajo de CD4 o carga viral RNA VIH no suprimida (218). Por otra parte, el uso de fármacos antirretrovirales, podría modificar el riesgo de infección y curso clínico (219,220). En una cohorte de 2873 personas con infección por VIH de un hospital de Madrid, 35 fueron casos confirmados de COVID-19 (edad media 53,3 años, 84% varones) de los que 55% requirieron ingreso hospitalario, 6 requirieron UCI (12%), dos de los cuales tenían CD4<200 y dos fallecieron (221). La incidencia acumulada por 100 personas en este grupo fue similar a la de la población general de Madrid: 1,2 (IC95% 0,8-1,79 en la cohorte VIH versus 0,92 (IC95% 0,91-0,93) en la población general. El contaje de CD4 en de los 51 casos confirmados y probables fue similar al resto de personas de la cohorte VIH (+) que se empleó como control. La presencia de comorbilidades fue significativamente superior en los casos con COVID-19 frente a los controles (hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática crónica) así como el índice de masa corporal (25,5 kg/m^2 [IQR 22,1–28,0] *vs* 23,7 kg/m^2 [21,5–26,0, p=0,021). Las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas fueron similares a las descritas para la población general. La duración mediana de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR fue de 18 días (IQR 7–28); la detección prolongada se asoció a casos con mayor tiempo desde el diagnóstico de VIH y con menores contajes de CD4, así como la presencia de enfermedad hepática o pulmonar crónica y un curso más grave de COVID-19 (221).

3.4.7. Mujeres embarazadas y neonatos

Las mujeres embarazadas experimentan cambios fisiológicos e inmunológicos que les hacen más susceptibles a cualquier infección viral y bacteriana. Las Infecciones por otros virus respiratorios como el virus de la gripe u otros tipos de coronavirus como el SARS o el MERS, se han asociado a complicaciones en el embarazo (161). Por todo ello, las embarazadas se han incluido entre los

grupos vulnerables frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y son uno de los grupos prioritarios de estudio.

En este sentido, a continuación, se resume la evidencia científica disponible hasta la fecha sobre algunas preguntas de investigación como la gravedad de la enfermedad de COVID-19 en las embarazadas, el riesgo de las complicaciones durante el embarazo y en el neonato, la probabilidad de transmisión vertical y/o afectación fetal y durante la lactancia o el contacto piel con piel de las primeras horas madre-hijo/a.

Algunas evidencias sugieren que la mayoría de las embarazadas podrían pasar la enfermedad de forma leve o asintomática (222,223). Un estudio realizado en dos hospitales de Nueva York que incluyó 43 mujeres con infección confirmada por SARS-CoV-2 mostró que la proporción de embarazadas con enfermedad gravedad eran similares a los de la población general adulta: 86% leves, 9% graves y 5% críticos (224). En otro estudio también en Nueva York con 215 embarazadas que acudieron al hospital a dar a luz entre el 22 de marzo y el 4 de abril, encontraron que la mayoría eran asintomáticas. Del total de mujeres 33/215 (15%) fueron positivas. El 29/33 (87,9%) de las positivas eran asintomáticas (225). Esos datos subrayan que las mujeres embarazadas podrían pasar la enfermedad de forma leve o asintomática como sucede en alrededor del 80% de la población general, y que el screening universal en estas mujeres, que se ha empezado a realizar en todo el mundo, podría constituir una buena población centinela para conocer la prevalencia de la infección en la población general.

En una serie de 38 casos de COVID-19 en embarazadas en el tercer trimestre del embarazo se describieron las características clínicas en este grupo: en el 92,1% de las ocasiones se realizó cesárea (35/38 mujeres). Las manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio presentadas en esta cohorte fueron fiebre (19), tos (17), disnea (5), diarrea (4), mialgias (3), dolor de garganta (2), linfopenia (5), elevación de la proteína C reactiva (6) y elevación de las transaminasas (3). Se evidenció neumonía con pruebas de imagen en 13 de ellas. Ninguna embarazada tuvo neumonía grave y no se produjo ningún fallecimiento (30). Estos datos sugieren que las manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas no parecen diferir de las que se producen en la población general, tal y como ya se evidenció en la serie de 147 mujeres embarazadas estudiada por la misión de la OMS en China con el 8% de los casos de enfermedad grave y 1% de enfermedad critica (4).

Se han observado complicaciones en el desarrollo del embarazo, el parto o en el feto. En la serie descrita de 38 mujeres, se observaron estas complicaciones en 35 casos (92,1%). En relación con el embarazo se observaron: diabetes gestacional (3), pre-eclampsia (2), rotura uterina (2), hipertensión gestacional (1) e hipotiroidismo (1). En relación al parto, el feto o el neonato: nacimientos pretérmino (14), distrés fetal (10), rotura prematura de membranas (8), alteraciones del cordón umbilical (2), placenta previa (1), corioamnionitis (1), oligo y polihidramnios (1) y alteración del líquido meconial (1) (30). Aunque estas observaciones sugerirían un mayor riesgo en el curso del embarazo y el parto, varios autores que comparan estos eventos con los que ocurren en mujeres sin COVID-19, concluyen que la frecuencia de complicaciones son similares y que, por tanto, no serían atribuibles a la infección (226,227).

Recientemente se han evidenciado alteraciones de la coagulación en las personas que ingresan con COVID-19. Dado que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad, COVID-19 se asociaría con un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso en el embarazo, que además se incrementaría por la situación de inmovilidad por el confinamiento (228).

Se han observado también alteraciones clínicas en los neonatos hijos de mujeres con COVID-19. En una serie de 10 neonatos de 9 embarazadas con COVID19 descrita por Zhu et al, 4 de ellos fueron a término, 6 prematuros, 2 pequeños y 1 grande para edad gestacional, 6 desarrollaron síndrome de distrés respiratorio, 2 de tuvieron fiebre, 2 trombocitopenia y alteración de enzimas hepáticas. Al momento de la publicación, 5 recibieron el alta domiciliaria, 4 estaban hospitalizados estables, 1 falleció. En todos los casos, el resultado de la PCR de las muestras nasofaríngeas de los neonatos fueron negativas para el SARS-CoV-2 (229). En otra serie se compararon 10 neonatos hijos de mujeres con COVID-19 con un grupo control y no se encontraron diferencias significativas en las complicaciones observadas (226).

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se produce mayoritariamente por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento (27). La transmisión vertical del SARS-CoV-2, en principio sería poco probable, dado que no es posible encontrar el virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna (30,31), aunque recientemente se han observado algunos casos, por lo que en este momento, se considera que sería posible (28,29). Dong describe las características de un recién nacido de una mujer con COVID-19, en el que se objetivan anticuerpos IgM al nacimiento. En este caso, la fecha de inicio de síntomas de la madre fue en la semana 24 de gestación y al quinto día desde el inicio de síntomas ingresó por neumonía. Se le realizó una cesárea en la semana 37 dando a luz a una niña normopeso (3120 gr) y con buena valoración APGAR (9 puntos). Durante la cesárea la madre llevaba mascarilla N95 y no cogió al bebé tras el alumbramiento. La bebé estaba asintomática al nacimiento e inmediatamente se procedió a la cuarentena. Se midió el título de anticuerpos de la bebé a las 2 horas presentando altos niveles tanto de IgG como de IgM. La bioquímica mostraba parámetros de inflamación y lesión hepática, también presentaba citoquinas y leucocitosis, con radiografía normal. Se le realizaron 5 PCR diagnosticas frente al SAR-CoV-2 desde las 2 horas del nacimiento hasta los 16 días de edad que fueron todas negativas. Los IgG e IgM permanecieron elevados a los 14 días del nacimiento. Este estudio sugiere posible trasmisión vertical tras exposición del feto al virus durante los 23 días intraútero previos al parto, dada la elevación del título de IgM del neonato a las 2 horas del alumbramiento, ya que este tipo de anticuerpos no son capaces de atravesar la placenta y suelen aparecer a partir de los 2-3 días tras la infección. Aunque no se puede descartar la transmisión durante el parto, el estricto control de la infección realizado durante y después del parto y el análisis de la muestra vaginal negativa podrían disminuir las probabilidades de esta vía. Otros indicadores indirectos de la infección intraútero serían los parámetros bioquímicos indicadores de inflamación y lesión hepática (28). El segundo artículo publicado en este sentido se trata de una serie de 6 mujeres embarazadas enfermas de COVID 19 ingresadas en el momento del parto en un hospital de Wuhan. A las seis mujeres se les recogió muestras de suero en el momento del alumbramiento y también se recogió suero y muestra nasofaríngea a los bebes al nacimiento. Se llevó un estricto control de la infección durante la cesárea y tras el nacimiento los neonatos fueron aislados. Las muestras nasofaríngeas y de suero

de los neonatos fueron negativas para la RT-PCR. Todos los 6 neonatos tuvieron anticuerpos en suero y dos de ellos tuvieron IgG e IgM elevados tras la cesárea. Las madres de estos bebés también tenían estos anticuerpos elevados. Ninguno de los bebés presentó síntomas (29).

Por último, se sabe que la lactancia proporciona la forma más completa de nutrición para los recién nacidos ya que les proporciona anticuerpos que aún no se han desarrollado en los bebés y que son muy necesarios para defenderse de infecciones respiratorias en los primeros meses de vida, como puede ser frente a este nuevo coronavirus. La OMS recomienda la lactancia exclusiva los primeros 6 meses de vida incluso en el caso de que la madre presente la infección activa (230). En general, este virus no se detecta en la leche materna (28,30,223), aunque en alguna ocasión se ha detectado RNA viral en muestras de leche sin que se haya logrado recuperar en cultivo, por lo que se plantea la duda de que esta detección sea de un virus viable, con capacidad infectiva (32).

Con toda esta información científica disponible por el momento, con la máxima precaución, dado el número limitado de casos estudiados, se podría concluir que:

- La mayoría de las embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 pasarán la enfermedad de forma leve o asintomática. La neumonía en las pacientes embarazadas no parece ser más grave que en el resto de grupos de población.
- La infección madre-hijo se produce de forma mayoritaria por contacto directo, pero hay evidencias de transmisión vertical, lo que hace que esta vía sea también posible.
- Se han observado complicaciones durante el embarazo en mujeres que presentaban infección por SARS-CoV-2 pero no se ha podido discernir si se debían a la presencia del virus o a complicaciones propias del embarazo.
- La infección perinatal por SARS-CoV-2 puede estar acompañada de efectos adversos sobre los recién nacidos, pero tampoco está claro si estos efectos son diferentes a los observados en la población general.
- Parece muy poco probable que la infección se transmita a través de la leche materna, pero durante la lactancia sí se transmite por el contacto piel con piel.

3.4.8. Otras enfermedades crónicas

Cualquier condición crónica en la que exista un deterioro del estado general o las personas que requieren de mucha medicación para mantener el buen estado de salud y bienestar, pueden presentar un mayor riesgo ante una infección por SARS-CoV-2.

En un metaanálisis que analizó 22 estudios con 5.595 casos de COVID-19 en personas con enfermedad hepática o renal crónica se encontró una elevada proporción de casos graves y de letalidad. Así en personas con enfermedad hepática crónica observaron un 57,33% de casos graves y una letalidad de 17,65%. En casos de enfermedad renal crónica se observó un 83,93% de casos graves y una letalidad de 53,33% (231).

3.4.9. Centros socio-sanitarios de mayores

Existe una creciente evidencia internacional de que las personas que viven en centros socio-sanitarios son particularmente vulnerables a las infecciones graves por SARS-CoV-2 y están

experimentando altas tasas de mortalidad. La edad avanzada y las comorbilidades que presentan los residentes son factores de riesgo de gravedad y el entorno cerrado con estrecho contacto con otros residentes y el personal que los atiende que favorece la transmisión, ha hecho que los efectos de la emergencia sanitaria COVID-19 estén siendo particularmente graves en este colectivo (232,233). En los brotes detectados en residencias de mayores las tasas de ataque secundario son muy elevadas entre los residentes, sus visitantes, generalmente de edad avanzada, y los trabajadores. La mortalidad es muy elevada entre los residentes y sus visitantes, mientras que los trabajadores en general tienen un curso leve (234). Otros factores que contribuyen a la extrema vulnerabilidad de estos centros son: los menores recursos diagnósticos con los que cuentan, la alta carga de trabajo, la falta de preparación del personal en cuanto a medidas de prevención y control de la infección, la movilidad de los trabajadores de una residencia a otra y el número de bajas en los trabajadores por enfermedad que está ocasionando esta pandemia, que implica una mayor carga de trabajo a los presentes con el consiguiente riesgo (234). Se ha observado que en varias residencias de mayores es que un alto porcentaje de residentes están asintomáticos teniendo cargas virales altas y virus viable en cultivos, efecto que se ha observado hasta 6 días antes del desarrollo de los síntomas (47,235). La transmisión a partir de asintomáticos o presintomáticos, constatada en esta infección, podría ser aún mayor en estos entornos, ya que la detección de síntomas en los mayores es especialmente compleja por varios motivos: la respuesta inmune alterada asociada al envejecimiento, la alta prevalencia de comorbilidad, el deterioro cognitivo y la frecuencia de tos crónica. Las estrategias basadas en la presencia de síntomas en los ancianos puede ser ineficaz, llevando a un retraso del diagnóstico y de la aplicación de las medidas de prevención (236).

La vigilancia de los centros socio-sanitarios puede tener alguna complicación metodológica. Lo que se entiende por centros socio-sanitarios es diferente en la mayoría de los países. En general, el término “hogares de cuidado” (traducción del inglés “*care homes*”) hace referencia a todos los centros residenciales no agudos que albergan a personas con algún tipo de necesidad de cuidado a largo plazo. Estas consideraciones pueden dificultar la comparabilidad de los datos (232). Una alta proporción de estos centros, en Europa y en todo el mundo, ha informado de importantes brotes de COVID-19, con altas tasas de morbi-mortalidad en los residentes y de bajas laborales del personal afectado (232,233,237,238). En algunos países de la UE, la proporción de fallecimientos de casos COVID-19 en centros socio-sanitarios, residencias de ancianos en su mayoría, ha sido superior el 50%. La falta de sistemas de vigilancia establecidos en muchos países en estos centros junto con la variabilidad en las estrategias y capacidades de hacer pruebas que tienen los diferentes países hace que la carga y la mortalidad en estos centros puedan subestimarse (233). Algunos países, sólo registran el lugar de la muerte, mientras que otros también informan de las muertes hospitalarias asociadas a la estancia previa en residencias de mayores. También puede haber diferencias en la estrategia utilizada para medir las muertes en relación con COVID-19: muertes de casos confirmados (antes o después de su muerte), muertes de casos sospechosos (según los síntomas) o muertes en exceso (comparación total número de muertes con las de las mismas semanas en años anteriores) (232).

3.4.10. Tabaco

Se ha observado en personas que fuman una mayor expresión de la ACE 2, lo que ha sugerido que fumar podría estar en relación con un mayor riesgo de infectarse por SARS-CoV-2 (239).

En una investigación sistemática realizada por investigadores de EEUU y Grecia se ha evaluado el efecto del tabaco sobre COVID-19 (240). De 71 estudios seleccionados excluyeron 66. Revisaron 4 series de Wuhan y 1 de China continental. En tres series con 191, 140 y 41 casos en las que se analiza el tabaco (fumar en el momento del diagnóstico) con la gravedad de la enfermedad (necesidad de UCI o fallecimiento), no se encontraron diferencias significativas. En las otras dos series sí se observó una relación del tabaco con una peor evolución:

Serie de Guan (1.099 casos): 11,8% de los casos leves, 16,9% de los graves y 25% de los críticos fumaban en el momento del diagnóstico. Los autores de la revisión calcularon un riesgo de enfermedad grave 1,4 veces mayor en fumadores (RR=1,4, IC 95%: 0,98–2,00) y de ser ingresados en UCI o necesitar ventilación mecánica 2,4 veces mayor (RR=2,4, IC 95%: 1,43–4,04) respecto a los no fumadores (38).

Serie de Liu (75 casos): el tabaco (historia de tabaquismo) se asoció a una peor evolución. Analizado junto a otros factores fue un factor independiente de progresión de la enfermedad (OR=14,28; IC 95%: 1,58–25,00; p= 0,018) (241).

En conclusión, aunque el tabaquismo no parece ser el factor de riesgo más importante para la infección por SARS-CoV-2 ni en la mala evolución del COVID-19, estos estudios indican que los fumadores pueden ser también un grupo más vulnerable que los no fumadores.

3.4.11. Obesidad

En los primeros estudios que evaluaban factores de riesgo para enfermedad grave y/o fallecimiento por COVID-19, no se consideraba el posible papel de la obesidad. En este momento, se considera que uno de los factores que pueden influir en las diferencias de mortalidad observadas en China (242). Por analogía con otras enfermedades respiratorias, la obesidad puede jugar un rol importante en la infección por COVID-19 (243). Hay varios factores que podrían influir en el mayor riesgo de infección y complicaciones por COVID-19 en los pacientes con obesidad, el primero de los cuales sería la asociación de la obesidad con otras comorbilidades y con una mayor predisposición a los fenómenos tromboembólicos que la población general, factores que ya se han asociado con una peor evolución de COVID-19 (244). Por otro lado, se ha observado que la expresión de ECA2 en las células adiposas podría ser importante, lo pondría a las personas obesas en un mayor riesgo de contraer la infección (245).

En un análisis retrospectivo de 112 pacientes ingresados en Wuhan por COVID-19, el IMC de los pacientes críticos fue significativamente superior al del grupo general (25,5 versus 22,0). La prevalencia de obesidad (IMC>25) entre los que fallecieron fue del 84,8% frente al 18,9% en pacientes que superaron la enfermedad. En estos pacientes los fenómenos tromboembólicos fueron una casusa importante de agravamiento (246).

Un análisis retrospectivo del IMC estratificado por edad en 3.615 pacientes COVID-19 en la urgencia de un hospital de Nueva York encontró una prevalencia de IMC>30 en casos de COVID-19 similar a la población general. Sin embargo, se observó que los pacientes menores de 60 años con un IMC de entre 30 y 34 tenían 2 y 1,8 veces más probabilidades de ingresar en la

hospitalización general y la UCI respectivamente, comparados con los pacientes no obesos. Este efecto no se observó en los mayores de 60 años (247).

En un análisis de 124 pacientes consecutivos ingresados en UCI por COVID-19 en un hospital de Francia, se encontró que el 47,5% de los pacientes en UCI eran obesos (IMC>30). Se comparó con la serie histórica de ingresados en esa misma UCI en los años previos por patología respiratoria que era 25,8%, similar a la prevalencia general de obesidad en Francia. En este estudio además se observó una necesidad de ventilación mecánica mayor en función del IMC, alcanzando el 90% con IMC>35. En el análisis multivariante, la obesidad fue factor de riesgo independiente de la edad, la diabetes y la hipertensión (248).

En un informe del ICNARC (centro de investigación de cuidados intensivos de Reino Unido) que incluye 2.621 pacientes en las UCIs con COVID-19, un 30,7% presentaban un IMC 30-40 y un 7% >40. En pacientes con neumonía no COVID ingresados en el periodo 2017-2019, las prevalencias fueron 23,4% y 7,1% respectivamente. También se encontró que entre los pacientes COVID-19, aquellos con IMC>30 precisaban ventilación mecánica con mayor frecuencia que aquellos con un IMC<30, en consonancia con los datos del estudio francés. Respecto al pronóstico, la posibilidad de supervivencia era mayor en pacientes con BMI<30 (249).

3.4.12. Niños y adolescentes

El impacto de la infección por SARS-CoV-2 en niños es claramente diferente al que se observa en adultos. En el brote de China se observó una incidencia muy baja en menores de 18 años. Entre 44.672 casos confirmados en China, sólo 416 se detectaron en niños de 0 a 9 años (0,9%) y 549 en niños de 10-19 años (1,2%)(4). En España, los datos son superponibles: con 113.407 casos analizados, 168 (0,1%) tenían <2 año, 64 (0,1%) entre 2-4 años y 303 (0,3%) entre 5 y 14 años (250).

La mayor probabilidad de contagio entre los niños ocurre en sus hogares (251). Varios estudios epidemiológicos observan que las tasas de ataque secundario son inferiores en niños que en adultos. En China en un estudio de la transmisión en convivientes familiares, en la estratificación por edades, la tasa de ataque secundario fue de 4,7% en niños comparado con el 17,1% en adultos (>20años) (252). El riesgo estimado en otro estudio similar en China fue 0,26 (IC 95%: 0,13-0,54) en niños comparado con adultos mayores de 60 años (253). En otro estudio poblacional de Islandia se observó el mismo efecto. En los grupos poblacionales diana (que habían realizado algún viaje internacional), 6,7% de los niños menores de 10 años tuvieron un test positivo frente a 13,7% de los mayores de 10 años. En el grupo de población general el efecto fue similar, con 0 casos de 848 menores de 10 años frente a 0,8% (IC95% 0,7-1) en mayores de 10 años (254). Sin embargo, en otro contexto con baja transmisión comunitaria, en el que se realizó un estudio de 1.286 contactos con PCRs seriadas independientemente de los síntomas, se observó que los niños eran tan susceptibles a la infección como los adultos: las tasas de ataque en niños de 0-9 años y 10-19 años fueron de 7,4 y 7,1% respectivamente, comparados con tasas de 6% y 4,9% en los grupos de 30-39 años y 40- 49 años, sin que existan diferencias significativas entre los grupos (51). Una posible explicación a la posible menor susceptibilidad de los niños a la infección por el SARS-CoV-2 sería la menor madurez y funcionalidad de la ACE2 en la población infantil. También podrían estar menos expuestos por estar más protegidos frente al contacto con personas enfermas al estar cuidados en casa, sobre todo durante el confinamiento (255).

En todas las series los niños desarrollan un curso clínico mucho más leve: en China sólo 2,5% y 0,2% de los menores detectados desarrollaron enfermedad grave o crítica (4). La clínica leve o ausencia de síntomas en niños se observa incluso con carga viral alta (157,256,257) e incluso en presencia de alteraciones radiológicas importantes (157). En relación al tipo de manifestaciones clínicas de la población infantil con COVID-19, una revisión sistemática que incluye 38 estudios con 1.117 pacientes observan diferencias con las series de adultos y así, solamente un 47,5% presentaron fiebre y alrededor de la mitad fueron leves o asintomáticos. Algunos síntomas son más específicos en la población infantil y adolescente, como la acrocianosis (258). La clínica más leve y las diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas, plantea una cuestión sobre la vigilancia en la población infantil, ya que podría llevar a una infraestimación de casos porque algunos no cumplirían las definiciones de caso para la realización de pruebas diagnósticas (259). Entre los aspectos que se discuten como posibles factores que podrían hacer que la clínica en la población infantil sea más leve está la suposición de que la respuesta inmune en niños es diferente a adultos, y que esta respuesta inmune sea parte de la patogenicidad observada en los mayores. Por el contrario, la mayor exposición de los niños a infecciones respiratorias durante el invierno, podría hacer que esta población estuviera más protegida, por tener mayores niveles de anticuerpos frente a virus que los adultos (255).
Aunque en menor proporción que los adultos, también los niños pueden tener un curso grave de la enfermedad. En España, en una serie de 365 niños con sospecha de infección por SARS-CoV-2, que acudieron a 30 hospitales de la Comunidad de Madrid, la mediana de edad entre los positivos fue 1 año (0,35-8,5). El 60% de los casos confirmados requirieron hospitalización, 10% ingresaron en la UCI y 10% necesitaron soporte respiratorio (260). Últimamente muchos países de Europa y EEUU con transmisión comunitaria intensa, han notificado casos graves con un síndrome inflamatorio sistémico, con características del síndrome de Kawasaki y el shock tóxico. En total se han notificado 150 casos en la Unión Europea y Reino Unido con 1 fallecimiento (186).

Por último se especula sobre la capacidad de los menores de transmitir la infección a otras personas. Atendiendo a la presencia de virus viable en muestras nasofaríngeas, se han observado cargas virales de RNA del mismo orden que las que se detectan en adultos, incluso en neonatos; además este virus es viable en cultivo celular (155). Sin embargo, la clínica más leve con ausencia de tos disminuiría la capacidad de transmisión. En estudios de casos y contactos, en el informe de la Misión de la OMS en China no se encontró en ningún caso que el caso índice fuera un niño (4) y posteriormente se han detectado pocos casos, lo que apuntaría a la menor capacidad de transmitir la infección en los primeros años de vida.

3.4.13. Personas con enfermedades mentales

Las repercusiones en la salud mental de la pandemia por COVID-19 son directos por la propia enfermedad y también derivados de la situación que la propia pandemia ha generado. Los grupos especialmente vulnerables son los hospitalizados, las personas con enfermedad mental previa, con situaciones difíciles provocadas por el aislamiento y la crisis económica y los trabajadores sanitarios, aunque los efectos psicológicos afectan a toda la población.

En personas hospitalizadas por COVID-19, un estudio evaluó las comorbilidades psicológicas de 41 pacientes: 43,9% referían algún síntoma psiquiátrico, 12,2% tenían trastorno por estrés post-

traumático (TEPT) y 26,8% tenían ansiedad o depresión. Estos síntomas eran más frecuentes en pacientes con dificultades de afrontamiento y que referían estar estigmatizados. El apoyo social percibido fue el factor protector más importante (261).

Las personas con enfermedad mental previa son especialmente susceptibles. En un estudio de 76 pacientes psiquiátricos y 109 controles en China, las puntuaciones en las escalas de ansiedad y depresión fueron significativamente mayores en pacientes psiquiátricos. Las preocupaciones sobre su salud, impulsividad e ideación suicida fueron también mayores. Un tercio cumplían criterios de TEPT, y un cuarto de insomnio (262). Además, las personas con enfermedades mentales pre-existentes pueden tener un mayor riesgo de recaída debido al estrés asociado con la pandemia de COVID-19 (263). Por otra parte, las personas con trastorno mental pueden ser un colectivo de riesgo para enfermedad por COVID-19. Un estudio encontró un mayor riesgo de neumonía en pacientes psiquiátricos (264). Algunos de los factores que se sugieren que pueden aumentar el riesgo son la presencia de más comorbilidades que la población general, la vida dentro de las instituciones cerradas o las barreras de acceso a la atención sanitaria. Así, en Wuhan se detectó un agrupamiento de 50 infectados por coronavirus en una institución psiquiátrica (265).

Tanto la mayor prevalencia de la sintomatología citada anteriormente como muchas de las situaciones provocadas por la epidemia (aislamiento, dificultades económicas, miedo, consumo de alcohol) pueden influir en el riesgo de suicidio (266). Un modelo analizó cómo influiría el desempleo asociado a la COVID-19 con el suicidio usando datos de 63 países tomando una estimación de empleos perdidos por la crisis facilitado por la Organización Internacional del Trabajo (entre 5,3 millones a 24,7 millones). Estimaron que el número de suicidios causados por el desempleo estaría entre 2.135 y 9.570 por año (267). Por otra parte, se ha observado que los suicidios consumados disminuyen en tiempos de guerra en población general, probablemente por la sensación de "deber" social. Uno de los modelos explicativos de suicidio más aceptados, la teoría interpersonal, expone que los factores psicológicos fundamentales para realizar un suicidio son el sentimiento de falta de pertenencia y de carga para otras personas. En situaciones donde se necesita la colaboración de todos, se refuerza el sentimiento de comunidad y esto puede ejercer un cierto papel protector (268,269). Aunque este último factor pueda influir, el efecto conjunto del resto de consecuencias psicológicas de una epidemia probablemente tiene un peso mayor. Inmediatamente después de la epidemia del SARS se encontró que entre la población mayor (la que tiene más riesgo de suicidio consumado de base) se produjo un exceso de mortalidad por suicidio (270,271).

Los trabajadores sanitarios son un grupo especialmente expuesto a padecer problemas de salud mental debido al estrés y la sobrecarga a la que están sometidos. En una encuesta realizada a 1.257 trabajadores sanitarios en China durante la epidemia de SARS-CoV-2, el 50,4% refería síntomas de depresión, el 44,6% de ansiedad y el 34% de insomnio. En el análisis multivariante, se encontró que ser mujer, personal de enfermería, residente de Wuhan, o trabajador de primera línea aumentaba el riesgo de la aparición de dichos síntomas (272). En otra encuesta también en China se encontró que los trabajadores sanitarios tenían una prevalencia significativamente mayor respecto a la población general de insomnio (38,4 vs 30,5), ansiedad (13 vs 8,5), depresión

(12,2 vs 9,5), somatización (1,6 vs 0,4) y síntomas de trastorno obsesivo-compulsivo (5,3 vs 2,2) (273). En un tercer estudio, la incidencia de ansiedad entre el personal sanitario fue del 23,04%, siendo mayor en mujeres (25,67% vs. 11,63 en hombres) y en el personal de enfermería (26,88% vs. 14,29% en médicos)(274) .

En una encuesta realizada en población general en China en la que participaron 1.210 personas, el 53,8% clasificó el impacto psicológico de la pandemia como moderado o grave, 16,5% refirieron sintomatología depresiva moderada a grave y 28,8% ansiedad moderada a grave. Las mujeres, los estudiantes y el peor estado de salud percibido se relacionaron con mayores niveles de estrés, ansiedad y depresión (275). En Italia se objetivaron niveles elevados de estrés en comparación con los niveles basales recogidos en estadísticas europeas. También se encontraron mayores niveles de ansiedad en las mujeres y en las personas jóvenes, así como en las personas que tenían algún familiar o conocido diagnosticado (276).

4. Desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2

Las vacunas han demostrado ser medicamentos muy eficaces para el control de enfermedades infecciosas. Por ello, desde el inicio de la aparición del virus SARS-CoV-2 en humanos se han puesto en marcha muchas iniciativas con la intención de desarrollar, lo más rápidamente posible, vacunas seguras y eficaces. Experimentación previa en modelos animales realizadas con vacunas frente a los virus SARS y MERS ha mostrado que vacunas basada en la proteína S inducen anticuerpos que previenen una infección posterior por el correspondiente virus salvaje (277,278). Alguna de las vacunas experimentales frente a SARS y MERS se ensayaron posteriormente en humanos en ensayos clínicos fase I (279–281), que son ensayos que incluyen menos de 50 personas y sólo permiten aportar datos iniciales de seguridad. Ninguna de estas vacunas entró posteriormente en ensayos de fases 2 y 3, que hubieran permitido valorar la respuesta inmune inducida y la protección conferida frente a la enfermedad, y por eso el desarrollo de ensayos clínicos en humanos frente al virus SARS-CoV-2 empieza prácticamente desde cero.

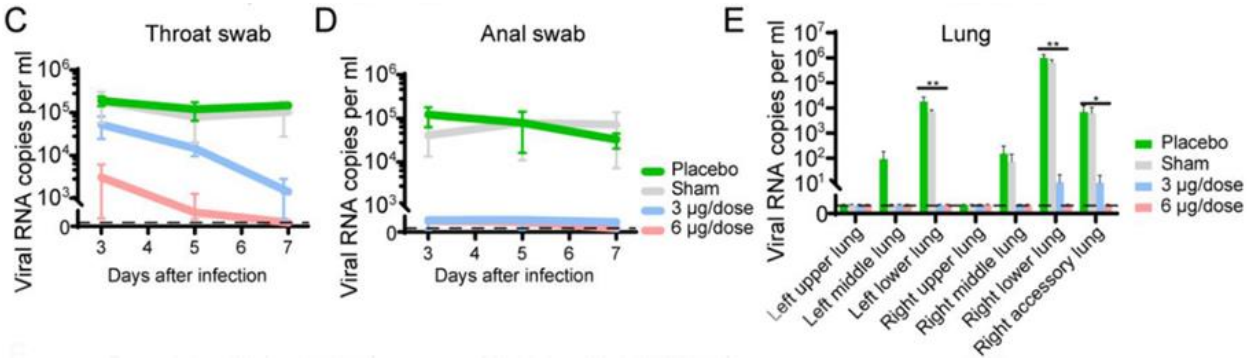
Basados en la experimentación con los virus SARS y MERS, la mayoría de las vacunas que se están desarrollando frente al SARS-CoV-2 están basadas en la proteína S, que es la proteína que se une al receptor celular y media la actividad de fusión de membranas. Entre las aproximaciones en estudio están vacunas basadas en: 1) proteína S recombinante purificada, bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión; 2) proteína S expresada *in vivo* a partir de un virus recombinante, en una aproximación similar a la utilizada con las vacunas frente Ébola (282), en los cuales las proteína del virus Ébola se expresan a partir de un virus de la estomatitis vesicular (VSV Ervebo®) (283), un adenovirus humano (Ad3, Ad5 y Ad26) o de chimpancé (ChAd3), o un virus vacunal recombinante (cepa MVA), y 3) proteína S expresada a partir de una vacuna basada en ácidos nucleicos (mRNAs o DNA) (284,285).

En este momento hay 110 vacunas candidatas de diferentes laboratorios, de las cuales 102 están en fase preclínica y 8 en fase clínica. Recientemente, se ha publicado el primer estudio de immunogenicidad de una vacuna (PiCoVacc) frente a SARS-CoV-2 en primates (286). El principio activo de PiCoVacc son viriones completos de SARS-CoV-2 crecidos en cultivos de células Vero, inactivados con β-propiolactona (que es un agente utilizado en la inactivación de vacunas

inactivadas de gripe) y adyuvada con hidróxido de aluminio. Tras crecer en células, el virus se inactivó y se purificó exhaustivamente. La experimentación preclínica se llevó a cabo en ratones, ratas y macacos, en los que se probaron distintas dosis de antígeno y de adyuvante. En ratones inmunizados con dos dosis se demostró que la vacuna es capaz de inducir una respuesta inmune específica medida por ELISA y con capacidad de generar anticuerpos neutralizantes. Los anticuerpos generados en los roedores estaban en su mayoría dirigidos a la proteína S (spike) completa o a su dominio de unión al receptor (RBD) y en menor medida a la proteína N del virus. Se compararon además los anticuerpos obtenidos en ratones vacunados

Para estudiar la eficacia protectora de la vacuna se utilizaron macacos como modelo animal de la enfermedad COVID-19 humana. Los macacos sufren síntomas muy similares a los humanos aunque no llegan a producirse muertes por enfermedad grave. Para el ensayo de protección, se vacunaron macacos con una pauta de 3 dosis (0, 7 y 14 días), y se les administró o bien una dosis alta de vacuna adyuvada (6 µg), una dosis baja de vacuna adyuvada (3 µg), el adyuvante sin antígeno (sham) o placebo (solución salina). Una semana tras la última vacunación, se inoculó a todos los macacos con una dosis alta de virus SARS-CoV-2 por vía intratraqueal. Tras la inoculación, se demostró que los macacos vacunados con la dosis alta no presentaban manifestaciones clínicas de la enfermedad y el virus no se detectó en los órganos analizados (garganta, muestra anal y pulmón) (con la excepción de una baja carga viral en garganta en los primeros días tras la inoculación). Los vacunados con dosis media de la vacuna presentaron algunos síntomas y se pudo detectar virus en algunos de sus órganos, mientras que los macacos vacunados con el adyuvante (sham) y con la solución salina (placebo) tuvieron cargas virales altas en todos los órganos analizados y presentaron neumonía intersticial severa.

Figura 11. Eficacia protectora de PiCoVacc en primates no humanos.



Carga viral en garganta (**C**), ano (**D**) y en varios tejidos pulmonares (E) de muestras recolectadas en los días 3, 5 y 7 tras la inoculación intratraqueal de virus SARS-CoV-2 en macacos inmunizados (con dosis de antígeno de 3 o 6 microgramos) y no inmunizados (administración de adyuvante sham o placebo).

Fuente: Gao et al (286).

También muy recientemente en un artículo en pre-publicación se describen los resultados de experimentación en animales con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, basada en un vector adenoviral de chimpancé no replicativo que expresa la proteína S del SARS-CoV-2. Esta vacuna también una induce una respuesta inmune específica en ratones y en macacos, tanto a nivel de anticuerpos

neutralizantes como a nivel de respuesta celular. Además, se realizaron experimentos en macacos inmunizados con una única dosis de esta vacuna, y a los que 28 días después se les inoculó virus SARS-CoV-2. Se observó que, en contraste con los animales infectados con un placebo, en los vacunados se evitaba el daño pulmonar tras la exposición y se reducía significativamente la carga y la replicación viral en el tracto respiratorio inferior. Es llamativo que sin embargo, no hubo una reducción en la carga y replicación viral en el tracto respiratorio superior. Como se indica en la publicación ya se han iniciado ensayos de Fase 1 en humanos con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, en los que ya se han reclutado más de 1000 voluntarios (287)

Si bien el número de monos analizado fue pequeño, en ninguno de los dos estudios con estas vacunas se observó el daño inmunopatológico con eosinofilia en los pulmones que se había visto previamente en animales vacunados frente a SARS y MERS (209–212).

Los resultados del primer ensayo en fase 1 en humanos se ha publicado recientemente. Se trata de una vacuna que emplea como vector el Adenovirus tipo 5 y expresa la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 con el gen del péptido de señal del activador tisular del plasminógeno, desarrollada por el Instituto de Biotecnología de Beijing y Cansino Biologics. Se ensayaron tres dosis (alta, media y baja). El resultado principal evaluado fue la aparición de efectos adversos y la producción de anticuerpos específicos con ELISA, y las respuestas de anticuerpos neutralizantes y la respuesta inmune celular. El 81% de los participantes presentó algún evento adverso y el 9% un evento adverso grado 3 (considerado como grave que no supone una amenaza para la vida) siendo estos últimos fiebre de más de 38,5º 8%; fatiga 2%; dolor articular 1% y disnea 1%. Todas las reacciones adversas detectadas ocurrieron en las primeras 24 horas y no duraron más de 48. El efecto adverso más frecuentemente observado en los primeros 7 días fue el dolor, referido en aproximadamente el 50% de los participantes de todos los grupos (dosis baja, media y alta). Alrededor del 45% de los casos presentaron fiebre en los 7 primeros días (siendo mayor en el grupo de dosis alta: 14%), el 44% fatiga y el 39% cefalea. Sólo se detectaron eventos adversos en un 0,9% de los participantes entre los 7 y 28 días, y ninguno de ellos fue grave. Aquellos con títulos altos preexistentes de anticuerpos frente Ad5 presentaron menores eventos adversos (OR 0,3 IC95% 0,1-0,6). Se observaron respuestas de anticuerpos frente el dominio de unión del receptor en los tres grupos de dosis baja, media y alta a partir del día 14 con un incremento de 4 veces los títulos basales en el 44%, 50% y 61% respectivamente y al día 28 en el 97%, 94% y 100% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2 en los tres grupos (dosis baja, media y alta) a partir del día 14 con un incremento de 4 veces los títulos basales en el 28%, 31% y 42% respectivamente (sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos) y al día 28 en el 50%, 50% y 75% respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Se detectó una reactogenicidad mayor en el grupo de dosis alta con presencia de eventos adversos graves autolimitados, relacionados con la viremia por Ad5. No se encontraron anomalías de laboratorio clínicamente relevantes. Se encontró una alta correlación positiva entre los títulos de anticuerpos de unión y anticuerpos neutralizantes y así como una alta proporción de participantes en todos los grupos con respuestas positivas de células T. Sin embargo, tanto la

respuesta de anticuerpos como de células T inducidas por la vacunación se ven parcialmente disminuidas por la presencia de inmunidad anti-Ad5 preexistente (288) .

En resumen, los datos de protección en modelos animales y en humanos con estas vacunas indican que el desarrollo de una vacuna eficaz y segura para humanos es posible, si bien aún queda un largo camino por recorrer para disponer de ella.

4. Bibliografía

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3

2. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports

3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815

4. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf

5. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. marzo de 2020;579(7797):18-9.

6. Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature [Internet]. 26 de marzo de 2020 [citado 7 de abril de 2020];1-6. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2169-0

7. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/

8. Institué auprès de l'Agence Fédérale pourla Sécurité de la Chaîne Alimentaire. Risque zoonotique du SARS-CoV2 (Covid-19) associé aux animaux de compagnie : infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal [Internet]. Bélgica; 2020 mar. Disponible en: http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/_documents/Conseilurgentprovisoire04-2020_SciCom2020-07_Covid-19petitsanimauxdomestiques_27-03-20_001.pdf

9. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science. 8 de abril de 2020;

10. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. bioRxiv [Internet]. 3 de abril de 2020 [citado 7 de abril de 2020];2020.04.01.021196. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.021196v1

11. Organización Mundial de Sanidad Animal. Preguntas y respuestas sobre COVID-19 (actualización 26.05.2020) [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/E_Q%26A_COVID-19.pdf

12. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Comunicación de un caso positivo a SARS-CoV-2 en un gato en España (11/05/2020) [Internet]. Disponible en: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/Nota_Gato%20SARS-CoC-2_spain.pdf

13. Organización Mundial de Sanidad Animal. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19)(última actualización: 1/04/2020) [Internet]. Disponible en: https://www.oie.int/es/nuestra-experiencia-cientifica/informaciones-especificas-y-recomendaciones/preguntas-y-respuestas-del-nuevo-coronavirus-2019/

14. Kim Y-I, Kim S-G, Kim S-M, Kim E-H, Park S-J, Yu K-M, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. Cell Host Microbe [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 16 de abril de 2020]; Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312820301876

15. Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? J R Soc Med [Internet]. agosto de 2003 [citado 6 de febrero de 2020];96(8):374-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539564/

16. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 12 de febrero de 2020;

17. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 16 de 2020;382(16):1564-7.

18. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2

19. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];2020.03.09.20033217. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033217v2

20. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. bioRxiv [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 25 de marzo de 2020];2020.03.08.982637. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.08.982637v1

21. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 4 de marzo de 2020;

22. Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. Infect Control Hosp Epidemiol. 5 de marzo de 2020;1-24.

23. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Hong L, Liang P, et al. Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. medRxiv [Internet]. 22 de abril de 2020 [citado 6 de mayo de 2020];2020.04.16.20067728. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067728v1

24. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? Lancet Gastroenterol Hepatol. 19 de febrero de 2020;

25. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191

26. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Lond Engl. 30 de enero de 2020;

27. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 26 de marzo de 2020;

28. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 26 de marzo de 2020;

29. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. JAMA. 26 de marzo de 2020;

30. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med. 17 de marzo de 2020;

31. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet [Internet]. 12 de febrero de 2020 [citado 13 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/abstract

32. Groß. Detection of SARS-CoV-2 in Human Breastmilk. Lancet (London, England) [Internet]. 21 de mayo de 2020 [citado 26 de mayo de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446324/?from_single_result=Detection+of+SARS-CoV-2+in+human+breastmilk&expanded_search_query=Detection+of+SARS-CoV-2+in+human+breastmilk

33. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Fertil Steril [Internet]. junio de 2020 [citado 24 de junio de 2020];113(6):1135-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164916/

34. Paoli. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. J Endocrinol Invest [Internet]. 23 de abril de 2020 [citado 24 de junio de 2020];1-4. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179792/

35. Li, Jin, Bao, Zhao, Zhang. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 24 de junio de 2020];3(5). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7206502/

36. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect. 6 de febrero de 2020;

37. World health Organization. Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331305/WHO-2019-NcOV-IPC_WASH-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

38. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032

39. 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. Ann Intern Med. 10 de marzo de 2020;

40. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 19 de febrero de 2020;

41. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. Lancet Infect Dis. 28 de febrero de 2020;

42. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA [Internet]. 21 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028

43. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China. Emerg Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 17 de marzo de 2020];26. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/20-0198_article

44. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? The Lancet [Internet]. 9 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30567-5/abstract

45. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. Lancet Glob Health. 28 de febrero de 2020;

46. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1

47. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 24 de abril de 2020;

48. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. medRxiv [Internet]. 8 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020];2020.03.05.20031815. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20031815v1

49. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 15 de abril de 2020;

50. Hayes G. Revealed: the long-term severe effects of Covid-19 that could go on for months. The Telegraph [Internet]. 21 de mayo de 2020 [citado 12 de junio de 2020]; Disponible en: https://www.telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/revealed-long-term-severe-effects-covid-19-can-go-months/

51. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. medRxiv [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020];2020.03.03.20028423. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20028423v1

52. Ma S, Zhang J, Zeng M, Yun Q, Guo W, Zheng Y, et al. Epidemiological parameters of coronavirus disease 2019: a pooled analysis of publicly reported individual data of 1155 cases from seven countries. medRxiv [Internet]. 24 de marzo de 2020 [citado 13 de abril de 2020];2020.03.21.20040329. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040329v1

53. Transmission interval estimates suggest pre-symptomatic spread of COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 13 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20029983v1

54. 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. N Engl J Med. 26 de 2020;382(13):1199-207.

55. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. 27 de abril de 2020 [citado 3 de julio de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30287-5/abstract

56. Li X. Epidemiological Characteristics of Confirmed COVID-19 in Guizhou Province, China [Internet]. Disaster medicine and public health preparedness. 2020 [citado 3 de julio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367793/

57. Burke RM. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 — United States, January–February 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 4 de marzo de 2020];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6909e1.htm

58. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: Summary of 2,370 Contact Investigations of the First 30 Cases in the Republic of Korea. Osong Public Health Res Perspect. abril de 2020;11(2):81-4.

59. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. Lancet Lond Engl. 27 de febrero de 2020;

60. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. The Lancet [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30260-9/abstract

61. A study of SARS-CoV-2 evolution in Italy: from early days to secondary effects after social distancing | medRxiv [Internet]. [citado 16 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20055392v1

62. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic | medRxiv [Internet]. [citado 16 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20056861v1

63. Huang LL, Shen SP, Yu P, Wei YY. [Dynamic basic reproduction number based evaluation for current prevention and control of COVID-19 outbreak in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi. 1 de marzo de 2020;41(4):466-9.

64. Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 22 de febrero de 2020;

65. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. JAMA. 10 de abril de 2020;

66. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med. 13 de 2020;27(2).

67. Park M. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. J Clin Med [Internet]. 2020 [citado 16 de abril de 2020];9(4):E967. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32244365

68. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 7 de febrero de 2020;

69. The Lancet null. COVID-19: protecting health-care workers. Lancet Lond Engl. 21 de 2020;395(10228):922.

70. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Análisis de los casos de COVID-19 en personal sanitario notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/COVID-19%20en%20personal%20sanitario%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf

71. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España: informe 33 [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2033.%20An%C3%A1lisis%20de%20los%20casos%20de%20COVID-19%20hasta%20el%2010%20de%20mayo%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf

72. SARS-CoV-2 infection in Health Care Workers in a large public hospital in Madrid, Spain, during March 2020 | medRxiv [Internet]. [citado 16 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20055723v1

73. Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, Guinovart C, Jimenez A, et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. medRxiv [Internet]. 2 de mayo de 2020 [citado 14 de mayo de 2020];2020.04.27.20082289. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082289v1

74. Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID19: primera ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe preliminar. [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/13.05130520204528614.pdf

75. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en personal sanitario en España [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a.%20Situaci%C3%B3n%20en%20Sanitarios%20a%2007%20de%20mayo%20de%202020.pdf

76. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis. 24 de febrero de 2020;

77. 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. Lancet Infect Dis. 23 de marzo de 2020;

78. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 1 de abril de 2020;

79. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 27 de abril de 2020 [citado 28 de mayo de 2020];1-3. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185831/

80. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. JAMA Intern Med. 1 de mayo de 2020;

81. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 19 de marzo de 2020;

82. Persistent SARS-CoV-2 replication in severe COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 22 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20127837v1

83. Kampen JJA van, Vijver DAMC van de, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. medRxiv [Internet]. 9 de junio de 2020 [citado 19 de junio de 2020];2020.06.08.20125310. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.08.20125310v1

84. Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review. medRxiv [Internet]. 5 de mayo de 2020 [citado 6 de mayo de 2020];2020.04.17.20069526. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.20069526v3

85. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.001628v1

86. GeurtsvanKessel CH, Okba NMA, Igloi Z, Embregts CWE, Laksono BM, Leijten L, et al. Towards the next phase: evaluation of serological assays for diagnostics and exposure assessment. medRxiv [Internet]. 5 de mayo de 2020 [citado 19 de junio de 2020];2020.04.23.20077156. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20077156v2

87. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 14 de abril de 2020];2020.03.30.20047365. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v1

88. Pjm B, Tg C, K van der S, Jl S, Y A, S B, et al. Potent Neutralizing Antibodies From COVID-19 Patients Define Multiple Targets of Vulnerability [Internet]. Science (New York, N.Y.). 2020 [citado 19 de junio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540902/?from_single_result=Potent+neutralizing+antibodies+from+COVID-19+patients+define+multiple+targets+of+vulnerability

89. Baum. Antibody Cocktail to SARS-CoV-2 Spike Protein Prevents Rapid Mutational Escape Seen With Individual Antibodies [Internet]. Science (New York, N.Y.). 2020 [citado 19 de junio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540904/?from_single_result=Antibody+cocktail+to+SARS-CoV-2+spike+protein+prevents+rapid+mutational+escape+seen+with+individual+antibodies

90. Hansen. Studies in Humanized Mice and Convalescent Humans Yield a SARS-CoV-2 Antibody Cocktail. Science (New York, NY) [Internet]. 15 de junio de 2020 [citado 19 de junio de 2020];

Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540901/?from_single_result=Studies+in+humanized+mice+and+convalescent+humans+yield+a+SARS-CoV-2+antibody+cocktail

91. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med [Internet]. 18 de junio de 2020 [citado 30 de junio de 2020];1-5. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6

92. Thomas F et al. Isolation of Potent SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies and Protection From Disease in a Small Animal Model [Internet]. Science (New York, N.Y.). 2020 [citado 19 de junio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540903/?from_single_result=Isolation+of+potent+SARS-CoV-2+neutralizing+antibodies+and+protection+from+disease+in+a+small+animal+model

93. Grifoni A et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans With COVID-19 Disease and Unexposed Individuals [Internet]. Cell. 2020 [citado 22 de junio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473127/?from_single_result=Targets+of+T+cell+responses+to+SARS-CoV-2+coronavirus+in+humans+with+COVID-19+disease+and+unexposed+individuals

94. Sethuraman, Jeremiah, Ryo. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA [Internet]. 5 de junio de 2020 [citado 22 de junio de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374370/

95. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 14 [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología; 2020 mar. 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

96. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA. 23 de enero de 2020;

97. Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Longitudinal active sampling for respiratory viral infections across age groups. Influenza Other Respir Viruses. 2019;13(3):226-32.

98. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2018;101:52-6.

99. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet Lond Engl. 30 de enero de 2020;

100. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B

[Internet]. 27 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520302999

101. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. Infect Genet Evol [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 7 de febrero de 2020];79:104212. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820300447

102. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. N Engl J Med. 24 de enero de 2020;

103. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 3 de febrero de 2020;

104. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/03/science.abb2762

105. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science [Internet]. 19 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: https://science.sciencemag.org/content/early/2020/02/19/science.abb2507

106. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science. 10 de abril de 2020;

107. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α-ketoamide inhibitors. Science. 24 de 2020;368(6489):409-12.

108. Discovery of a 382-nt deletion during the early evolution of SARS-CoV-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987222v1

109. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. Int J Pept. 2012;2012:256294.

110. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. Exp Physiol. mayo de 2008;93(5):613-21.

111. Stewart JA, Lazartigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? Circ Res. 21 de noviembre de 2008;103(11):1197-9.

112. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. Circ Heart Fail. septiembre de 2009;2(5):446-55.

113. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 7 de julio de 2005;436(7047):112-6.

114. KEEG. Renin-angiotensin system - Homo sapiens (human) [Internet]. Disponible en: https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?select_scale=0.82&query=&map=hsa04614&scale=0.82&orgs=&auto_image=&show_description=hide&multi_query=

115. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. marzo de 2020;63(3):364-74.

116. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 27 de noviembre de 2003;426(6965):450-4.

117. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. agosto de 2005;11(8):875-9.

118. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. marzo de 2020;395(10229):1033-4.

119. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect. diciembre de 2020;9(1):727-32.

120. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424-32.

121. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. bioRxiv [Internet]. 20 de febrero de 2020 [citado 17 de abril de 2020];2020.02.12.945576. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1

122. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet Lond Engl. 24 de enero de 2020;

123. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis. 12 de marzo de 2020;43(3):203-8.

124. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 14 de 2020;34(2).

125. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. Nat Rev Immunol. julio de 2017;17(7):407-20.

126. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 11 de marzo de 2020;

127. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 19 de febrero de 2020;

128. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 10 de julio de 2014;124(2):188-95.

129. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:323-35.

130. Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi. 5 de marzo de 2020;41(0):E002.

131. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature. 19 de diciembre de 2002;420(6917):885-91.

132. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis. 3 de abril de 2020;

133. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy. 2016;8(8):959-70.

134. Jiang H, Liu L, Guo T, Wu Y, Ai L, Deng J, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. Ann Hematol. julio de 2019;98(7):1721-32.

135. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 16 de marzo de 2020;

136. Wang J, Tang K, Feng K, Lv W. High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19 [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 mar [citado 25 de marzo de 2020]. Report No.: ID 3551767. Disponible en: https://papers.ssrn.com/abstract=3551767

137. Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. Temperature, Humidity and Latitude Analysis to Predict Potential Spread and Seasonality for COVID-19 [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 mar [citado 25 de marzo de 2020]. Report No.: ID 3550308. Disponible en: https://papers.ssrn.com/abstract=3560621

138. Preliminary evidence that higher temperatures are associated with lower incidence of COVID-19, for cases reported globally up to 29th February 2020 | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20036731v1.article-info

139. Seasonality of SARS-CoV-2: Will COVID-19 go away on its own in warmer weather? – Center for Communicable Disease Dynamics [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: https://ccdd.hsph.harvard.edu/will-covid-19-go-away-on-its-own-in-warmer-weather/

140. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China CDC Wkly [Internet]. febrero de 2020; Disponible en: http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51

141. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis. 19 de febrero de 2020;

142. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update [Internet]. [citado 4 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html

143. 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. Eurosurveillance [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];25(10):2000180. Disponible en: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

144. Estudio ENE-COVID19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe preliminar. [Internet]. 2020 jun. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf

145. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci. 4 de marzo de 2020;

146. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update [Internet]. European Center for Disease Control and Prevention; 2020 mar. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf

147. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol [Internet]. junio de 2020 [citado 1 de julio de 2020];77(6):1-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362/

148. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet Lond Engl. 29 de febrero de 2016;

149. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];1-2. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5

150. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study | medRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1

151. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg. 6 de abril de 2020;

152. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv [Internet]. 25 de febrero de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.02.22.20026500. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1

153. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med. 11 de mayo de 2020;

154. Haehner A, Draf J, Draeger S, With K de, Hummel T. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. medRxiv [Internet]. 3 de mayo de 2020 [citado 13 de mayo de 2020];2020.04.27.20081356. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20081356v1

155. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents | medRxiv [Internet]. [citado 13 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20076778v1

156. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/abstract

157. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet Lond Engl. 24 de enero de 2020;

158. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. CNE. SiVies. CNM (ISCIII); 2020 mar.

159. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. | medRxiv [Internet]. [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.24.20111971v1.article-metrics

160. IHME. Global burden of Disease [Internet]. 2017. Disponible en: http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool

161. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. Hypertens Dallas Tex 1979. octubre de 2012;60(4):898-905.

162. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y Población [Internet]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710990

163. Morales Suárez-Varela M, Mohino Chocano Mª C, Soler Quiles C, Llopis-Morales A, Peraita-Costa I, Llopis-González A. [Prevalence of arterial hypertension and its association with anthropometry and diet in children (6 to 9 years old): ANIVA study]. Nutr Hosp. 7 de marzo de 2019;36(1):133-41.

164. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MÁ, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, Vidal Pérez R, et al. [Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study]. Semergen. agosto de 2019;45(5):311-22.

165. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España Informe 21 [Internet]. 2020 abr. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx

166. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España. Informe 13 [Internet]. 2020 mar. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx

167. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España. Informe 33 [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2033.%20An%C3%A1lisis%20de%20los%20casos%20de%20COVID-19%20hasta%20el%2010%20de%20mayo%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf

168. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017;39(5):529-39.

169. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev MMBR. marzo de 2012;76(1):16-32.

170. Retrospective Analysis of Clinical Features in 101 Death Cases with COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033068v2

171. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost [Internet]. [citado 13 de abril de 2020];n/a(n/a). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14810

172. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost JTH. 27 de marzo de 2020;

173. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 13 de marzo de 2020;

174. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.23.20026963v1

175. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Non-severe vs severe symptomatic COVID-19: 104 cases from the outbreak on the cruise ship "Diamond Princess" in Japan. medRxiv [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.18.20038125. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038125v1

176. Ma K-L, Liu Z-H, Cao C, Liu M-K, Liao J, Zou J-B, et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors： An Adult Cohort Study. medRxiv [Internet]. 23 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.19.20034124. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1

177. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 3 de marzo de 2020;

178. Zhao X, Zhang B, Li P, Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.17.20037572. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1

179. Arentz. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State [Internet]. JAMA. 2020 [citado 1 de julio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191259/

180. Cao J, Tu W-J, Cheng W, Yu L, Liu Y-K, Hu X, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 2 de abril de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184479/

181. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. Jacc Case Rep [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164919/

182. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med [Internet]. 26 de mayo de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/

183. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]. agosto de 2020 [citado 1 de julio de 2020];29(8):104941. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214348/

184. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet Lond Engl. 28 de 2020;395(10229):1033-4.

185. Toscano. Guillain-Barré Syndrome Associated With SARS-CoV-2 [Internet]. The New England journal of medicine. 2020 [citado 1 de julio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302082/?from_single_result=32302082&show_create_notification_links=False

186. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatryc inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic

187. Rawson. Bacterial and Fungal Co-Infection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing [Internet]. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020 [citado 1 de julio de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954/?from_single_result=Bacterial+and+fungal+co-infection+in+individuals+with+coronavirus%3A+A+rapid+review+to+support+COVID-19+antimicrobial+prescribing.

188. Koehler. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. Mycoses. junio de 2020;63(6):528-34.

189. Puelles. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. The New England journal of medicine [Internet]. 13 de mayo de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402155/

190. Wichmann. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Annals of internal medicine [Internet]. 5 de junio de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374815/?from_single_result=Autopsy+Findings+and+Venous+Thromboembolism+in+Patients+With+COVID-1

191. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Internet]. [citado 11 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1

192. Xing Y, Mo P, Xiao Y, Zhao O, Zhang Y, Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. Eurosurveillance [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 25 de marzo de 2020];25(10):2000191. Disponible en: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191

193. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA. 27 de febrero de 2020;

194. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 3 de marzo de 2020;

195. CDC Korea. Findings from investigation and analysis of re-positive cases [Internet]. 2020 may. Disponible en: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=&bid=0030#

196. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. Bone Res [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 1 de julio de 2020];8(1). Disponible en: https://covid19.elsevierpure.com/es/publications/long-term-bone-and-lung-consequences-associated-with-hospital-acq

197. Spagnolo. Pulmonary Fibrosis Secondary to COVID-19: A Call to Arms? The Lancet Respiratory medicine [Internet]. 15 de mayo de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422177/?from_single_result=Pulmonary+fibrosis+secondary+to+COVID-19%3A+a+call+to+arms

198. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 11 de marzo de 2020;

199. Ferrario Carlos M., Jessup Jewell, Chappell Mark C., Averill David B., Brosnihan K. Bridget, Tallant E. Ann, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. Circulation [Internet]. 24 de mayo de 2005 [citado 17 de marzo de 2020];111(20):2605-10. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461

200. Moskowitz DW, Johnson FE. The central role of angiotensin I-converting enzyme in vertebrate pathophysiology. [Internet]. undefined. 2004 [citado 16 de marzo de 2020]. Disponible en: /paper/The-central-role-of-angiotensin-I-converting-enzyme-Moskowitz-Johnson/11ad6b23adfb8f141983dccc9883ff6de060b2cd

201. Wong CK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol [Internet]. abril de 2004;136(1):95-103. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1808997/

202. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. Sci Rep [Internet]. 22 de agosto de 2017 [citado 16 de marzo de 2020];7(1):1-12. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-017-09536-z

203. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 11 de marzo de 2020;

204. Patel VB, Parajuli N, Oudit GY. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. Clin Sci Lond Engl 1979. abril de 2014;126(7):471-82.

205. Zhang W, Xu Y-Z, Liu B, Wu R, Yang Y-Y, Xiao X-Q, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. ScientificWorldJournal. 2014;2014:603409.

206. Chodavarapu H, Grobe N, Somineni HK, Salem ESB, Madhu M, Elased KM. Rosiglitazone treatment of type 2 diabetic db/db mice attenuates urinary albumin and angiotensin converting enzyme 2 excretion. PloS One. 2013;8(4):e62833.

207. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? - The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30167-3/fulltext

208. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. J Glob Antimicrob Resist. 7 de marzo de 2020;21:22-7.

209. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection | medRxiv [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20035360v1

210. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Respir J [Internet]. 26 de marzo de 2020 [citado 7 de abril de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098485/

211. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020;21(3):335-7.

212. Martin-Loeches I, Lemiale V, Geoghegan P, McMahon MA, Pickkers P, Soares M, et al. Influenza and associated co-infections in critically ill immunosuppressed patients. Crit Care Lond Engl. 02 de 2019;23(1):152.

213. Han Y, Jiang M, Xia D, He L, Lv X, Liao X, et al. COVID-19 in a patient with long-term use of glucocorticoids: A study of a familial cluster. Clin Immunol Orlando Fla. 8 de abril de 2020;214:108413.

214. Wang J, Li X, Cao G, Wu X, Wang Z, Yan T. COVID-19 in a Kidney Transplant Patient. Eur Urol. 6 de abril de 2020;

215. Seminari E, Colaneri M, Sambo M, Gallazzi I, Di Matteo A, Silvia R, et al. SARS Cov2 infection in a renal transplanted patients. A case report. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 3 de abril de 2020;

216. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 20 de marzo de 2020;

217. Antonio R, Silvia M. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: a therapeutical hypothesis. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 3 de abril de 2020;

218. Zhu. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a Patient in Wuhan City, China. Journal of medical virology [Internet]. junio de 2020 [citado 1 de julio de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160316/

219. Guo W, Ming F, Dong Y, Zhang Q, Zhang X, Mo P, et al. A Survey for COVID-19 Among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan, China [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 mar [citado 1 de julio de 2020]. Report No.: ID 3550029. Disponible en: https://papers.ssrn.com/abstract=3550029

220. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. Life Sci [Internet]. 15 de julio de 2020 [citado 1 de julio de 2020];253:117592. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102646/

221. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. Lancet HIV [Internet]. 28 de mayo de 2020 [citado 1 de julio de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(20)30164-8/abstract

222. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Coronavirus COVID-19 infection in pregnacy. Information for healthcare professionals. Version 7 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-09-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf

223. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). Front Pediatr. 2020;8:104.

224. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. Am J Obstet Gynecol MFM. 9 de abril de 2020;100118.

225. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. N Engl J Med. 13 de abril de 2020;

226. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. [Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 7 de marzo de 2020;55(0):E009.

227. Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Liu K, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 30 de marzo de 2020;

228. ThrombosisUK. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 [Internet]. Disponible en: https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php

229. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. febrero de 2020;9(1):51-60.

230. World health Organization. COVID-19 and breastfeeding - Position paper (2020). [Internet]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/437788/breastfeeding-COVID-19.pdf?ua=1

231. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Infect Dis [Internet]. junio de 2020 [citado 2 de julio de 2020];5(2):80. Disponible en: https://www.mdpi.com/2414-6366/5/2/80

232. Adelinacohe. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence [Internet]. Resources to support community and institutional Long-Term Care responses to COVID-19. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/

233. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – ninth update [Internet]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-ninth-update

234. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med. 27 de marzo de 2020;

235. Kimball A. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2020];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e1.htm

236. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. N Engl J Med. 24 de abril de 2020;

237. Gardner W, States D, Bagley N. The Coronavirus and the Risks to the Elderly in Long-Term Care. J Aging Soc Policy. 3 de abril de 2020;1-6.

238. Ontario Takes Immediate Steps to Further Protect Long-Term Care Residents and Staff During COVID-19 Outbreak [Internet]. news.ontario.ca. [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: https://news.ontario.ca/opo/en/2020/04/ontario-takes-immediate-steps-to-further-protect-long-term-care-residents-and-staff-during-covid-19.html

239. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. medRxiv [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 13 de abril de 2020];2020.02.05.20020107. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020107v3

240. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob Induc Dis. 2020;18:20.

241. Liu W, Tao Z-W, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J (Engl). 28 de febrero de 2020;

242. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. Obesity [Internet]. [citado 14 de abril de 2020];n/a(n/a). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/oby.22818

243. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, et al. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. J Infect Dis. 22 de 2018;218(9):1378-82.

244. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30770232

245. Jia X, Yin C, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J, et al. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. 23 de febrero de 2020 [citado 14 de abril de 2020]; Disponible en: https://www.preprints.org/manuscript/202002.0315/v1

246. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2 de marzo de 2020;48(0):E004.

247. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 9 de abril de 2020;

248. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obes Silver Spring Md. 9 de abril de 2020;

249. INARC. Report on 2249 patients critically ill with COVID-19 [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.icnarc.org/About/Latest-News/2020/04/04/Report-On-2249-Patients-Critically-Ill-With-Covid-19

250. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España. Informe 22 [Internet]. 2020 abr. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2022.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2013%20de%20abril%20de%202020.pdf

251. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(5):355-68.

252. Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Cao P, et al. The characteristics of household transmission of COVID-19. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 17 de abril de 2020;

253. Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants | medRxiv [Internet]. [citado 11 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20056010v1

254. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. N Engl J Med. 14 de abril de 2020;

255. Fang F, Luo XP. [Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives]. Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr. 2 de febrero de 2020;58(2):81-5.

256. Cai JH, Wang XS, Ge YL, Xia AM, Chang HL, Tian H, et al. [First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai]. Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr. 4 de febrero de 2020;58(0):E002.

257. Kam K-Q, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 de febrero de 2020;

258. Academia Española de Dermatología y Venereología. El estudio Covid-Piel analizará las manifestaciones cutáneas de Covid-19 en España [Internet]. Disponible en: https://aedv.es/wp-content/uploads/2020/04/NP-Primer-Estudio-Nacional-Covid-Piel.pdf

259. Souza T. Clinical Manifestations of Children with COVID-19: a Systematic Review. Disponible en: https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049833

260. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 8 de abril de 2020;

261. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors | medRxiv [Internet]. [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.20031666v1

262. Hao F, Tan W, Jiang L, Zhang L, Zhao X, Zou Y, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. Brain Behav Immun. 27 de abril de 2020;

263. Yao H, Chen J-H, Xu Y-F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. Lancet Psychiatry. 2020;7(4):e21.

264. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies. Thorax. febrero de 2013;68(2):171-6.

265. Collective infections of coronavirus among 50 patients and 30 health workers in one psychiatric hospital in Wuhan (título original en chino: **武**汉精神卫生中心院内感染，约80**名医患确**诊新冠肺炎--**上**观) [Internet]. [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.jfdaily.com/news/detail?id=208584

266. Stuckler D, Basu S, Suhrcke M, Coutts A, McKee M. The public health effect of economic crises and alternative policy responses in Europe: an empirical analysis. Lancet Lond Engl. 25 de julio de 2009;374(9686):315-23.

267. Nordt C, Warnke I, Seifritz E, Kawohl W. Modelling suicide and unemployment: a longitudinal analysis covering 63 countries, 2000-11. Lancet Psychiatry. marzo de 2015;2(3):239-45.

268. Wasserman IM. The impact of epidemic, war, prohibition and media on suicide: United States, 1910-1920. Suicide Life Threat Behav. 1992;22(2):240-54.

269. Chu C, Buchman-Schmitt JM, Stanley IH, Hom MA, Tucker RP, Hagan CR, et al. The interpersonal theory of suicide: A systematic review and meta-analysis of a decade of cross-national research. Psychol Bull. diciembre de 2017;143(12):1313-45.

270. Chan SMS, Chiu FKH, Lam CWL, Leung PYV, Conwell Y. Elderly suicide and the 2003 SARS epidemic in Hong Kong. Int J Geriatr Psychiatry. febrero de 2006;21(2):113-8.

271. Cheung YT, Chau PH, Yip PSF. A revisit on older adults suicides and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) epidemic in Hong Kong. Int J Geriatr Psychiatry. diciembre de 2008;23(12):1231-8.

272. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 02 de 2020;3(3):e203976.

273. Zhang W-R, Wang K, Yin L, Zhao W-F, Xue Q, Peng M, et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. Psychother Psychosom. 9 de abril de 2020;1-9.

274. Huang JZ, Han MF, Luo TD, Ren AK, Zhou XP. [Mental health survey of 230 medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin J Ind Hyg Occup Dis. 4 de marzo de 2020;38(0):E001.

275. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. Int J Environ Res Public Health. 06 de 2020;17(5).

276. Mazza C, Ricci E, Biondi S, Colasanti M, Ferracuti S, Napoli C, et al. A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors. Int J Environ Res Public Health. 02 de 2020;17(9).

277. Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng B-H, Tseng C-TK, Petrovsky N. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. J Virol. marzo de 2015;89(6):2995-3007.

278. Deng Y, Lan J, Bao L, Huang B, Ye F, Chen Y, et al. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. Emerg Microbes Infect. 4 de abril de 2018;7(1):60.

279. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. Lancet Infect Dis. septiembre de 2019;19(9):1013-22.

280. Lin J-T, Zhang J-S, Su N, Xu J-G, Wang N, Chen J-T, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. Antivir Ther. 2007;12(7):1107-13.

281. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. Vaccine. 25 de noviembre de 2008;26(50):6338-43.

282. Matz KM, Marzi A, Feldmann H. Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity. Expert Rev Vaccines. diciembre de 2019;18(12):1229-42.

283. Agencia Europea del Medicamento (EMA). ERVEBBO. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ervebo-epar-product-information_es.pdf

284. World health Organization. R&D Blueprint [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/.

285. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). [Internet]. Disponible en: https://cepi.net/

286. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science. 6 de mayo de 2020;

287. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques | bioRxiv [Internet]. [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.093195v1

288. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. The Lancet [Internet]. 13 de junio de 2020 [citado 2 de julio de 2020];395(10240):1845-54. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31208-3/abstract