MINISTERIO DE SANIDAD

SECRETARIA DE ESTADO DE SANIDAD

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, 12 de noviembre 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:

Información epidemiológica: transmisión animal-humano; Transmisión mediante gotas y aerosoles; transmisión vertical; periodo de incubación

Información microbiológica: Variantes y filogenia

Curso clínico: Reinfecciones; Co-infecciones; secuelas

COVID-19 en distintos grupos de personas: mujeres embarazadas y neonatos; afectación de la pandemia en la salud mental

Desarrollo de vacunas frente SARS-CoV-2

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 7

1.3.3. Inactivación de SARS-CoV-2 14

1.3.4. Periodo de incubación e intervalo serial 14

1.3.6. Tasa de ataque secundario 16

1.3.7. Número básico (R0) y efectivo (Re) de reproducción 16

1.3.8. Periodo infectivo: aproximación desde las diversas técnicas de laboratorio y la epidemiología. 18

1.3.9. Generación de inmunidad. Anticuerpos neutralizantes, inmunidad celular y técnicas serológicas. 20

1.4. Distribución por edad y sexo 23

1.5. Gravedad 24

1.6. Letalidad 25

2. Información microbiológica 27

2.1 Características generales de los coronavirus 27

2.2. Características de SARS-CoV-2 28

2.3. Variantes y filogenia 28

2.4. Fisiopatología 32

2.4.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona 32

2.4.2 Interacción con el sistema inmunitario 33

2.4.2 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular 33

2.5. Estacionalidad 34

3. Información sobre la enfermedad 35

3.1 Casos asintomáticos 35

3.2. Sintomatología 35

3.2.1. Características clínicas de los casos hospitalizados 36

3.3. Evolución clínica 36

3.3.1. Curso clínico 36

3.3.2. Comorbilidades 38

3.3.3. Marcadores de gravedad 39

3.3.4. Complicaciones clínicas 41

3.3.5. Reinfecciones 41

3.3.6. Co-infecciones 42

3.3.7. Secuelas 44

3.3.7. Factores asociados con la mortalidad 46

3.4. COVID-19 en distintos grupos de personas 47

3.4.1. Personas mayores 47

3.4.2. Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial 47

3.4.3. Diabetes 49

3.4.4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 49

3.4.5. Cáncer 49

3.4.6. Inmunodepresión 49

3.4.7. Mujeres embarazadas y neonatos 50

3.4.8. Otras enfermedades crónicas 51

3.4.9. Fumadores 51

3.4.10. Obesidad 52

3.4.11. Niños y adolescentes 53

3.4.12. Personas con enfermedades mentales y afectación de la pandemia en la salud mental 54

3.5. Transmisión de SARS-CoV-2 en diferentes entornos 56

3.5.1. Centros socio-sanitarios de mayores 56

3.5.2. Entornos laborales 57

3.5.3. Centros sanitarios..... 58

3.5.4. Escuelas 59

3.5.5. Población socialmente vulnerable 60

4. Desarrollo de vacunas frente a SARS-CoV-2 61

4.1. Moderna, Inc. mRNA-1273..... 62

4.2 Pfizer/BioNTech. BNT162b2 62

4.3. Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19. AZD1222 63

4.4. Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson. Ad26.COV2.S..... 63

4.5 Novavax. NVX-CoV2373 63

5. Bibliografía 65

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 hasta la fecha de este informe se han alcanzado más de 50 millones de casos notificados en todo el mundo y más de 1,5 millones de 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 (9,10). 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 (11). 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 (12). 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). Recientemente se ha producido otro brote importante en Dinamarca en otras granjas de visones en las que además se ha detectado una cepa de SARS- CoV-2 con mutaciones en la proteína Spike que han hecho temer por la propagación teórica de cepas con mayor capacidad de transmisibilidad o virulencia o un menor efecto de los anticuerpos neutralizantes frente a las cepas que ya han circulado, aunque ninguno de estos hechos ha podido ser constatado (13). Esto En España se ha detectado hasta el momento un caso de infección por SARS-CoV-2 en un gato, que convivía con personas con COVID-19 (14) y un brote importante en una explotación de visones con una posible transmisión desde los animales a dos trabajadores de la granja (15). 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 posible transmisión desde los animales a los humanos por lo que no parece que la enfermedad en animales tenga una gran contribución en la epidemia (16,17).

1.3.2. Mecanismo de transmisión humano-humano

Con la evidencia científica acumulada, se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados las secreciones respiratorias del enfermo con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible. La transmisión vertical a través de la placenta también es posible aunque poco frecuente. Otras vías de transmisión son muy improbables. Cada una de estas vías se discute a continuación.

1.3.2.1 Trasmisión por secreciones respiratorias: gotas y aerosoles

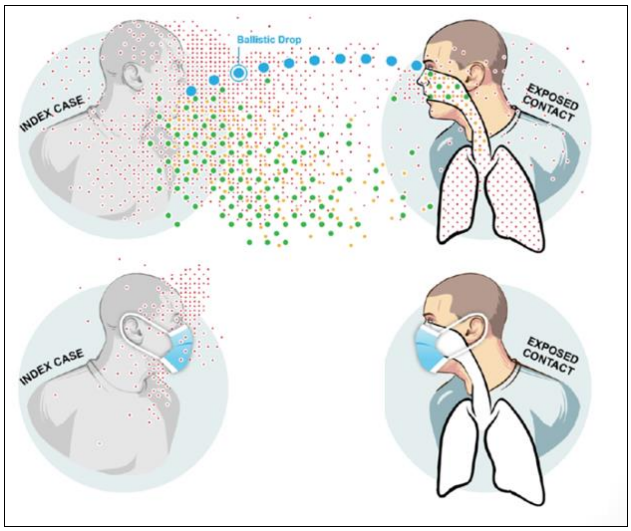
La evidencia actual y las publicaciones más recientes, en las que participan epidemiólogos e ingenieros expertos en aerosoles, indican que el paradigma clásico para los profesionales de la Salud Pública y el control de las enfermedades transmisibles, que clasifica las emisiones respiratorias en gotas (≥5 micras) y aerosoles (<5 micras), ha de ser revisado. Todas las personas, al hablar y respirar emiten aerosoles a partir de sus vías respiratorias de diferentes tamaños que oscilan desde nanómetros hasta cientos de micrómetros (18). Según los tamaños de estos aerosoles, el comportamiento aerodinámico es diferente. Se considera que tan sólo las gotas superiores a 100 micras tienen comportamiento "balístico" descendiendo al suelo en pocos segundos por efecto de la gravedad y pueden recorrer una distancia máxima de dos metros del emisor. Estas gotas podrían alcanzar a una persona susceptible que estuviera cerca impactando en algún lugar (ojos, boca, nariz) desde el cual podría causar la infección. Cualquier otra emisión respiratoria menor de 100 micras se considera un aerosol, puesto que queda suspendido en el aire por un tiempo (segundos hasta horas) en el que puede ser inhalado a una distancia superior a dos metros del emisor o incluso en ausencia de un emisor, si aún persisten suspendidas en el aire. En función de su tamaño, los aerosoles desde 15 micras hasta 100 micras alcanzan las vías respiratorias superiores, los aerosoles desde 5 micras hasta 15 micras pueden alcanzar la tráquea y bronquios principales y los aerosoles menores o iguales a 5 micras, con capacidad para llegar hasta los alveolos (Figura 1) (19–21).

Los aerosoles que se producen al respirar o hablar son en más de un 80-90% de tamaño muy pequeño (<2,5 micras), procedentes de los pulmones y como promedio se generan unos 500 por litro de aire espirado. Al toser se producen 3.000 partículas y al estornudar 40.000, mayoritariamente de pequeño tamaño (1-10 micras), procedentes de las vías respiratorias superiores (19,21).

De acuerdo con los criterios establecidos por Jones y Brosseau (22), las condiciones para demostrar la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles serían las siguientes:

1. Que los aerosoles generados contengan microorganismos viables;
2. Que los microorganismos contenidos en los aerosoles estén en cantidad suficiente y demuestren su capacidad de generar infección;
3. Que los tejidos diana a estos microorganismos sean accesibles

Figura 1. Emisión de gotas y aerosoles por parte del caso índice (emisor) a un contacto expuesto (receptor) a una distancia inferior a dos metros, con y sin mascarilla.



Puntos azules: gotas balísticas (≥ 100 µm); puntos verdes: aerosoles grandes (>15 µm hasta 100 µm); puntos naranjas: aerosoles intermedios (>5 µm hasta 15 µm); puntos rojos: aerosoles de pequeño tamaño (≤5 µm)

Fuente: Milton (19)

La primera condición de Jones y Broseau, que los aerosoles contengan virus viables, ha sido ya constatada en varios estudios. En un primer momento se demostró, 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) (23). Más recientemente se ha demostrado la viabilidad del virus en el aire, en condiciones experimentales, durante al menos 16 horas, en las que además se mantiene con la misma carga viral (24).

En condiciones "reales", también se pudo detectar el genoma de SARS-CoV-2 en muestras de aire tomadas en dos hospitales de Wuhan, en concentraciones muy bajas (hasta 42 copias de ARN/m^3), si bien la mayoría de las muestras que se analizaron fueron negativas y no se pudo demostrar la viabilidad de los virus analizados (25). En otro hospital en Nebraska se analizaron las muestras de aire y superficies en 13 habitaciones de enfermos de COVID-19, ingresados en aislamiento con presión negativa. Durante la toma de muestras no se registró ninguna situación en la que los pacientes tosieran. En las superficies cercanas al paciente se detectaron mayores cantidades de ARN viral, pero también se detectó en muestras tomadas a más de dos metros, atribuyendo esta contaminación de las superficies al depósito de los aerosoles siguiendo las corrientes de aire de la habitación. En todos los casos la cantidad detectada de ARN fue pequeña y el virus no se logró cultivar. Sin embargo, en un caso se detectó cierto efecto citopático que mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica se observó que los virus del cultivo parecían intactos y viables a los tres días. Este estudio concluye que si bien la viabilidad del virus en las superficies y el aire parece constatada, la cantidad detectada es muy pequeña, por lo que se desconoce si pudiera ser infectiva (26).

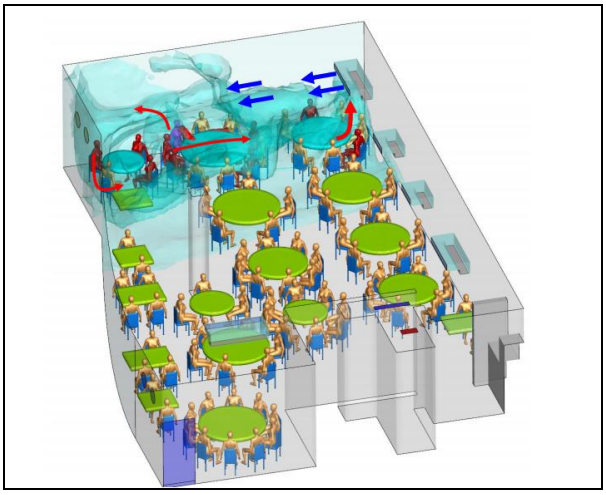
Existe una dificultad metodológica para captar virus del aire sin dañarlos, lo que puede explicar tanto las bajas concentraciones observadas en los muestreos como la imposibilidad de crecimiento en cultivos. En un estudio reciente utilizando un nuevo método con mantenimiento de la humedad, se logró detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire a distancias entre 2 y 4,8 metros de dos personas con COVID-19, en concentraciones estimadas entre 6 y 74 unidades de virus viable por cada litro (6.000 y 74.000 copias/m^3). En ninguno de estos casos se realizaron maniobras sobre la vía aérea generadoras de aerosoles, y la cantidad de virus detectada es claramente superior a la observada en estudios previos, lo que aumenta el riesgo teórico de su capacidad infectiva en condiciones reales sin protección (27).

La segunda condición para determinar si SARS-CoV-2 puede transmitirse por aerosoles, requiere la demostración de la capacidad infectiva de esta vía. Puesto que la infección puede transmitirse por otros mecanismos, sólo se puede demostrar esta capacidad si los demás modos de transmisión están controlados. En condiciones experimentales se han realizado varias investigaciones importantes con hurones y hámsteres. En un experimento con hurones se comparó la magnitud de la transmisión desde animales infectados a otros en la misma jaula o en jaulas separadas. Si bien se demostró la infección en algunos animales de la jaula separada, esta fue menos frecuente, en ningún animal se detectaron signos de infección y en pocos se pudo detectar ARN viral con una carga baja menor y en menos localizaciones que los infectados por contacto directo (17).

En otro estudio con hurones se registró contagio tanto por contacto directo como indirecto por aire y se detectó el mismo nivel de replicación viral en todos los animales infectados, sin diferencias entre una vía u otra de contagio. En ambos grupos la respuesta inmunitaria fue similar (28). En otro experimento similar con hámsteres se observó un porcentaje elevado de infección en jaulas contiguas en las que se generó una corriente de aire desde la jaula con animales infectados hasta la de animales expuestos (10 de 15 animales, 66,7%). Esta transmisión se redujo en un 50% (se infectaron 2 de 12 animales) poniendo un material igual al de las mascarillas quirúrgicas en la jaula del caso índice y en un 33,4% (se infectaron 4 de 12 animales) cuando la mascarilla se puso en el lado de los hámsteres expuestos. Los que se infectaron a pesar de la mascarilla, tuvieron una clínica más leve, con pocas lesiones tisulares, menor carga viral (aunque sin diferencias significativas) así como ausencia de respuesta inmune detectable al 7º día (29).

La demostración de la participación de los aerosoles inhalados a distancias mayores de 2 metros, en situaciones reales de transmisión interhumana es más complicada, debido a que a menudo no se puede descartar el contacto directo y en la mayoría de los brotes estudiados se ha constatado que hubo contacto cercano sin medidas de protección. Del mismo modo, la dificultad en la demostración de las vías de transmisión en casos reales existe también para la vía de contacto y de gotas respiratorias, no habiendo para estas más evidencias de las que hay para la vía de aerosoles. No obstante, se han descrito una serie de brotes en los que el contacto indirecto por vía inhalatoria parece el modo más plausible de contagio. Así, por ejemplo, en un restaurante de Guangzhou, China, se estudió un brote entre los comensales de diferentes familias que participaron en una cena en el mes de enero de 2020.

Figura 2. Brote en el restaurante de Guangzhou. Simulación de la dispersión de los aerosoles desde al caso índice (color magenta) siguiendo la corriente generada por aire acondicionado hasta los extractores del baño. Los casos que resultaron secundariamente infectados se representan en color rojo y el resto de comensales en color dorado.

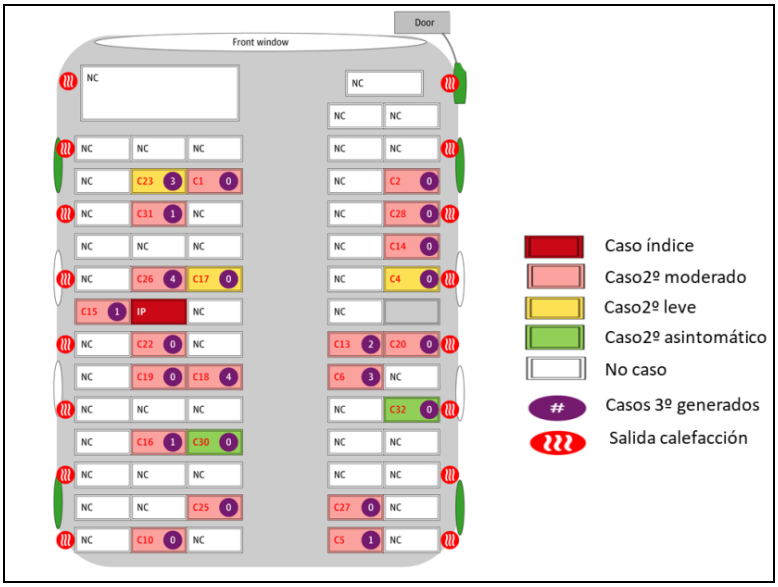


Fuente: original de Li et al (30)

El caso índice estaba asintomático, por lo que se deduce que las emisiones respiratorias que producía eran mayoritariamente de muy pequeño tamaño. Se pudo constatar con los vídeos de seguridad del restaurante que no hubo contacto físico entre los asistentes de las otras mesas y que el aire acondicionado junto con la presencia de los comensales y el calor de los platos, entre otros factores, generaron una corriente entre las mesas donde se produjeron los casos secundarios (Figura 2) (30,31). Otro ejemplo es el brote del ensayo del coro del valle de Skagit, en una estancia cerrada durante 2, 5 horas en el mes de marzo, con una tasa de ataque entre 53% (32 casos confirmados) y 87% (54 confirmados + probables) entre 60 participantes. En este ensayo se habían tomado medidas específicas de distanciamiento (0,75 metros entre ellos y 1,50 entre filas) y todos estaban asintomáticos, aunque no llevaban mascarillas. Hubo tres personas que desarrollaron síntomas en pocos días que se supone que podían ser los casos índices en periodo presintomático. Este evento de superdiseminación puede ser explicado por la gran cantidad de aerosoles que se generan durante el canto (32), y la capacidad de los mismos para generar infección a una distancia mayor de 2 metros (33).

En varios brotes ocurridos en transportes públicos, en los que las personas viajaron sin mascarilla y casi no se movieron de los asientos o sus camarotes, también parece clara la contribución de la transmisión por aerosoles a distancias mayores de 2 metros, si bien no se pudieron descartar otras vías de transmisión (34,35). En Zheijiang, se investigó en profundidad un brote ocurrido en enero de 2020, antes del uso generalizado de mascarillas, entre los 293 participantes a un evento religioso, en el que 126 personas se desplazaron en dos autobuses similares, durante 100 minutos, con las ventanas cerradas y un sistema de calefacción en modo de recirculación del aire.

Figura 3. Transmisión por aerosoles en el autobús de Zhejiang.

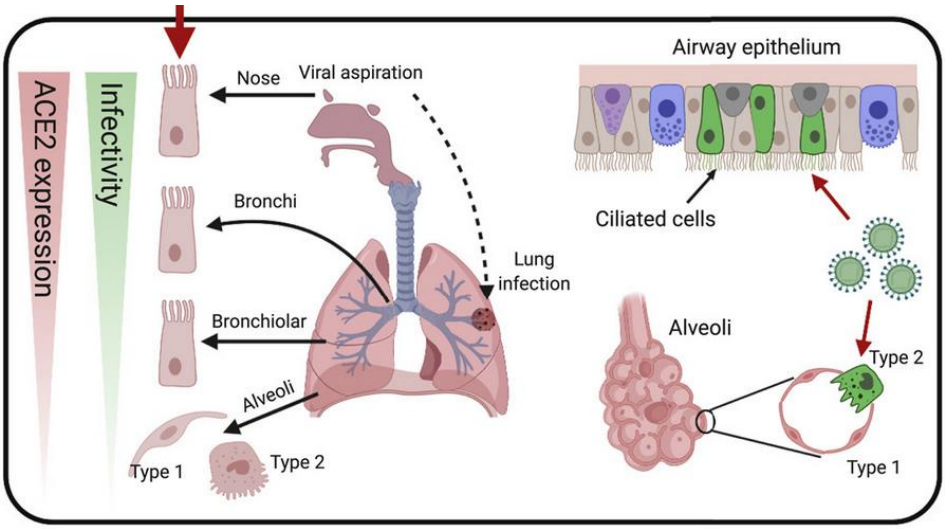


Fuente: modificada a partir del original de Shen (36).

Sólo se infectaron las personas que viajaron en el mismo autobús que el caso índice que en ese momento estaba asintomático (28 de 68, 35,3%) y no hubo ningún caso entre los viajeros del otro autobús ni el resto de los asistentes, pese a que el evento duró 180 minutos (150 minutos la misa y 30 minutos una comida). El riesgo de contagio en las personas que viajaron en el mismo autobús del caso índice fue 11,4 veces mayor (IC95% 5,1-25,4) que en el resto de asistentes. Dentro del autobús, el riesgo fue similar para los que se sentaron próximos al caso índice que para los que se sentaron más lejos, sugiriendo transmisión por aerosoles debida a la re-circulación del aire por todo el espacio cerrado (Figura 3)(36) .

Por último, la tercera premisa para la demostración de que la infección por SARS-CoV-2 mediante aerosoles inhalados es que los tejidos diana estén accesibles, es decir en la vía respiratoria. Ya es bien conocido el hecho de que el virus se une a los receptores ACE2 para entrar en las células humanas para lo cual también requiere a la enzima TMPRSS. Si bien se ha demostrado la presencia de receptores ACE 2 y TMPRSS en todo al tracto respiratorio, (37–39) la expresión de los mismos no es homogénea. De este modo, se conoce que la mayor concentración de receptores y TMPRSS se encuentran en las células ciliadas de la mucosa nasal, y es un 80% menor en tráquea, bronquios y el tejido pulmonar. El gradiente de expresión de receptores se ha correlacionado de forma directa con la capacidad de SARS-CoV-2 de infectar las células a lo largo del tracto respiratorio (Figura 4) (37,40,41).

Figura 4. Gradiente de distribución en la expresión de los receptores ACE 2 en el tracto respiratorio y su correlación posible con la infectividad de SARS-CoV-2, mediante partículas inhaladas o aspiradas.



Fuente: Hou (40)

A la vista de las evidencias encontradas hasta la fecha, se pueden establecer que:

- Los aerosoles generados contienen virus viables.
- Los virus contenidos en los aerosoles tienen capacidad de generar infección sobre todo en determinadas circunstancias: en proximidad al caso índice durante tiempo prolongado y en espacios cerrados y mal ventilados. En estas condiciones pueden coexistir varios mecanismos de transmisión.
- Los tejidos diana son accesibles, para aerosoles de cualquier tamaño con puertas de entrada en cualquier lugar del tracto respiratorio

Por todo lo anterior se concluye que en el estado actual del conocimiento científico existen evidencias científicas consistentes que permiten afirmar que la transmisión del virus SARS-CoV-2 por aerosoles debe considerarse una vía de transmisión adicional a las ya reconocidas con anterioridad (contacto con secreciones respiratorias, fómites). Estos aerosoles podrían tanto impactar y depositarse en las conjuntivas y la mucosa del tracto respiratorio superior, como ser inhalados llegando a cualquier tramo del tracto respiratorio. El riesgo de esta transmisión aumenta en la distancia corta, en entornos cerrados y concurridos, especialmente mal ventilados, y si se realizan actividades que aumenten la generación de aerosoles como hacer ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar.

1.3.2.2 Trasmisión por fómites

En estudios experimentales con altos inóculos (10^4-10^7 copias de RNA viral) de SARS-CoV-2 (mucho mayores de lo que contiene una gota de secreción respiratoria tras la tos o el estornudo), se pudo identificar virus viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico a las 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente a 21-23 ºC y con 40% de humedad relativa (39). En otro

experimento similar, 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 (42). No existen estudios experimentales que traten de emular las condiciones naturales utilizando un inóculo similar al que se encuentra en las gotas respiratorias (por similitud con el virus de Influenza se calcula del orden de 10-100 copias de RNA), por lo que realmente se desconoce el tiempo en el que las superficies permanecerán contaminadas tras haber estado en contacto con las secreciones respiratorias de un enfermo (43,44). Hasta el momento no se ha descrito ningún caso por transmisión exclusiva a través de fómites (45).

1.3.2.3 Trasmisión vertical

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se considera que se produce por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento (46). Recientemente se ha observado en 15 casos en los que el recién nacido presentaba síntomas de COVID-19 con detección de RNA de SARS-CoV-2, una expresión importante de las proteínas S y N del virus en la placenta, así como en las células fetales mononucleares, lo que demuestra la transmisión vertical del virus (47). Otros autores han observado en la placenta la expresión, aunque en cantidades mínimas, de los receptores ACE2, así como la enzima TMPRSS, necesarios para la entrada y replicación del virus (48). El hallazgo contrasta con otras infecciones con transmisión vertical muy importante como el Zika o el Citomegalovirus cuyos receptores se expresan de forma intensa en la placenta. Estas observaciones junto a las epidemiológicas sugieren que si bien la vía de transmisión vertical es posible, la transmisión se produciría fundamentalmente tras el nacimiento por el contacto del bebé con las secreciones respiratorias de la madre (49). Respecto a la transmisión a través de la leche materna, sólo se ha podido detectar RNA en la leche, no virus viables y en los casos detectados no se ha podido descartar la transmisión por contacto (50).

1.3.2.4 Otras posibles vías de transmisión

Aunque a menudo se ha detectado el genoma y algunas veces el virus infectivo en heces y orina de personas enfermas, la trasmisión a través de las heces y orina es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha (4,45,51,52). Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes, no son demasiado frecuentes en los casos de COVID-19 (53), lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia. 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 (54–56). 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. Se considera que el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través de la sangre o hemoderivados es muy bajo. Por un parte, la carga viral de las personas con viremia es muy baja, y por otro, hasta el momento no se ha documentado ningún caso (45).

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 (44,57). 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 (58). 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 (59) .

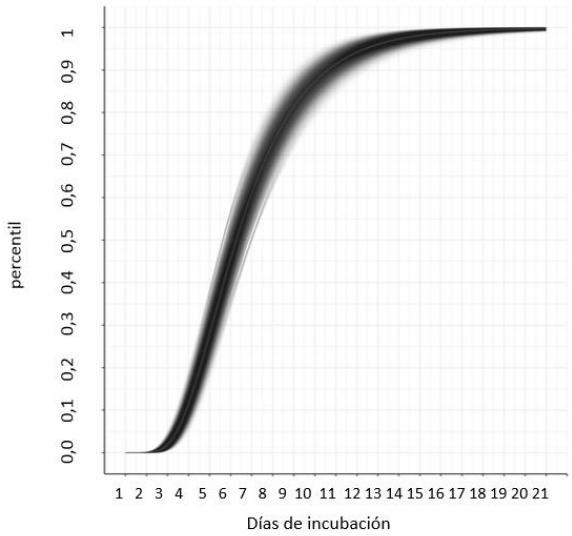
Se ha demostrado la termolabilidad del virus *in vitro*. Cuando se mantiene en un medio líquido (a una concentración de $10^{6.8}$ DITC50), SARS-CoV-2 es muy estable a 4ºC (tras 14 días de incubación sólo baja 10 veces el título). Se obtiene una reducción de 1000 veces en el título tras 7 días, 1 día, 10 minutos y un minuto a temperaturas de incubación de 22ºC, 37ºC, 56ºC y 70ºC, respectivamente (58).

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 (58)

1.3.4. Periodo de incubación e intervalo serial

El periodo de incubación mediano es de mediano es de 5,1 días (IC 95% 4,5 a 5,8). A los 11,7 días (IC95% 9,7 a 14,2) el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas (Figura 5) (4,60–62). Este parámetro se utiliza para calcular el tiempo de cuarentena que un contacto de un caso debe realizar para evitar la transmisión de la infección a otras personas.

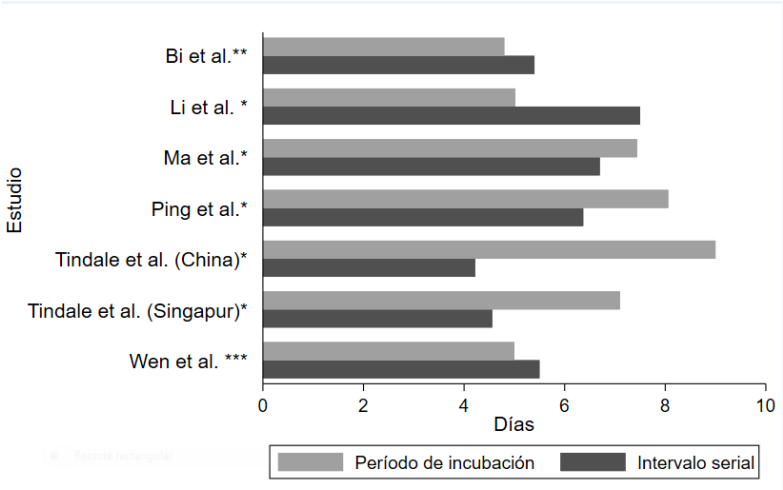
Figura 5. Función de probabilidad del periodo de incubación, realizada mediante metaanálisis



Fuente: Mc Aloon (62)

El intervalo serial medio en numerosas observaciones epidemiológicas ha resultado menor que el periodo de incubación (Figura 6). Sobre la base de estas observaciones y los casos detectados en los estudios exhaustivos de contactos (27, 29, 30–33), inicialmente se pudo conocer que la transmisión de la infección comenzaba 1-2 días antes del inicio de síntomas (67,68).

Figura 6. 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 (9,69–73).

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 (69). En un estudio en Francia con 120 casos de personas que requirieron ingreso por COVID-19, a los 110 días después del alta hospitalaria, la mayoría refirieron algún síntoma, siendo los más frecuentes: cansancio (55%), disnea (42%), pérdida de memoria (34%), trastornos de la concentración y del sueño (28% y 30,8%, respectivamente) y alopecia (20%). Si bien la persistencia de síntomas parece la norma, la mayoría de las personas (alrededor del 70%) habían podido incorporarse a sus puestos de trabajo o practicar el deporte que practicaban antes del ingreso(74). Otro estudio en Italia, evaluó a 143 pacientes que habían sido dados de alta del hospital, a los 60 días desde el inicio de síntomas con resultados similares. Sólo 18 (12,6%) estaban completamente libres de cualquier síntoma relacionado con COVID-19, mientras que el 32% tenía 1 o 2 síntomas y el 55% tenía 3 o más. Los síntomas más comunes fueron cansancio(53,1%), disnea (43,4%), dolor en articulaciones (27,3%) y dolor torácico (21,7%) (75).

Finalmente, una encuesta online con una participación de 21.359 personas en Estados Unidos, observó que el 42,3% de 233 personas COVID-19 positivo tenían al menos 1 síntoma después de 30 días de inicio de síntomas en comparación con el 13,3% de los que tenían pruebas negativas y 8,6% de los que no tenían pruebas realizadas. A los 60 y 90 días, estas cifras fueron 33,8% y 24,1% para los casos de COVID-19 +, 9,7% y 8,0% para los controles COVID-19- y 8,6% y 6,0% para aquellos sin pruebas. Los síntomas más comunes entre los pacientes COVID+ fueron disnea, dolor torácico, mareos, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, anosmia/ageusia, además de taquicardia y palpitaciones (76)

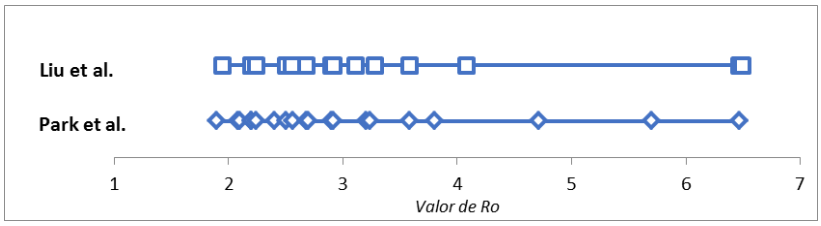
1.3.6. Tasa de ataque secundario

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 (77). 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 (78). 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) (79). 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 (72,80). 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 7). En Italia la R0 se ha estimado en el mismo rango de valores (81,82) y se ha observado como las medidas de salud pública y de distanciamiento físico tomadas tanto en China (83–85) como en Italia (81,86) han tenido un impacto directo en la disminución de R0.

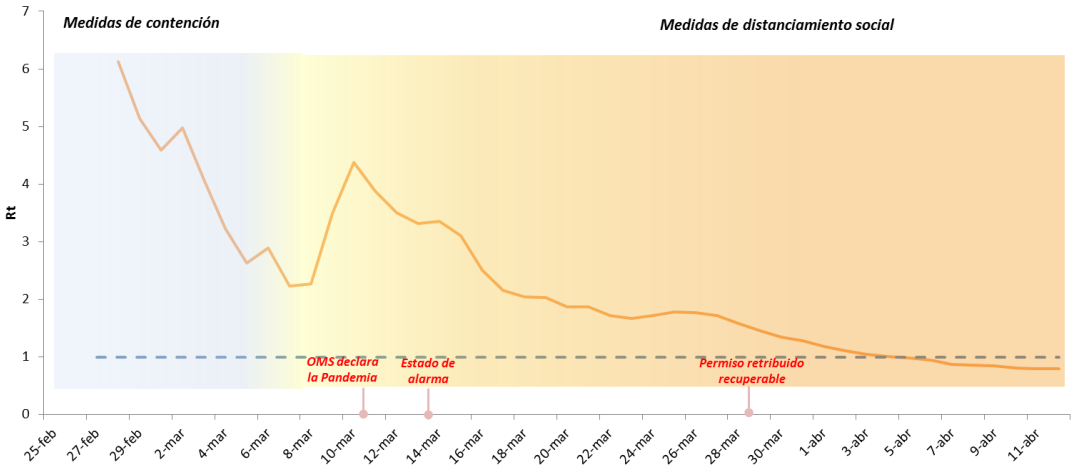
Figura 7. Número de reproducción básico (R0) durante la epidemia de COVID-19 en Wuhan



Fuente: Elaboración propia, con datos de dos revisiones sistemáticas realizadas por Liu et al (86) y Park et al (87).

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 8 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.

Figura 8. 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

Si bien estos parámetros son de mucha utilidad para cuantificar y predecir el curso de la epidemia, en el caso de SARS-CoV-2, los eventos llamados "superdiseminadores" pueden afectar notablemente las estimaciones. Así, en esta pandemia, algunos autores calculan que el 10-20% de los infectados son responsables del 80% de las infecciones secundarias (79,88,89).

1.3.8. 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 (63,90–92). 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 (92,93).

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%) (94). 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 (95).

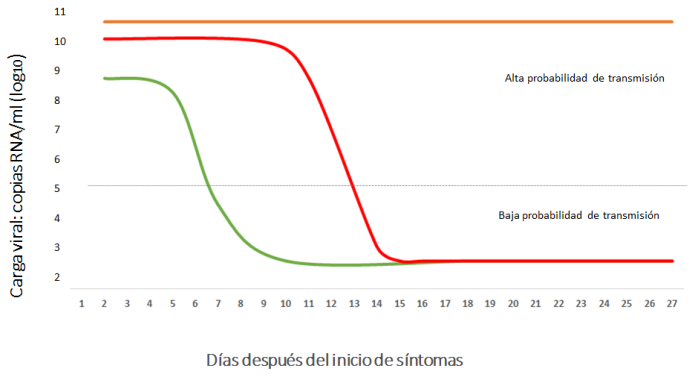
En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve y la carga viral elevada puede ser más duradera (96). En un estudio realizado en el hospital 12 de Octubre de Madrid con 105 pacientes (50 leves (no hospitalizados) y 55 hospitalizados 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 (97). 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 (98).

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 (95).

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 (99).

Figura 9. Dinámica de reducción de la carga viral, en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja).



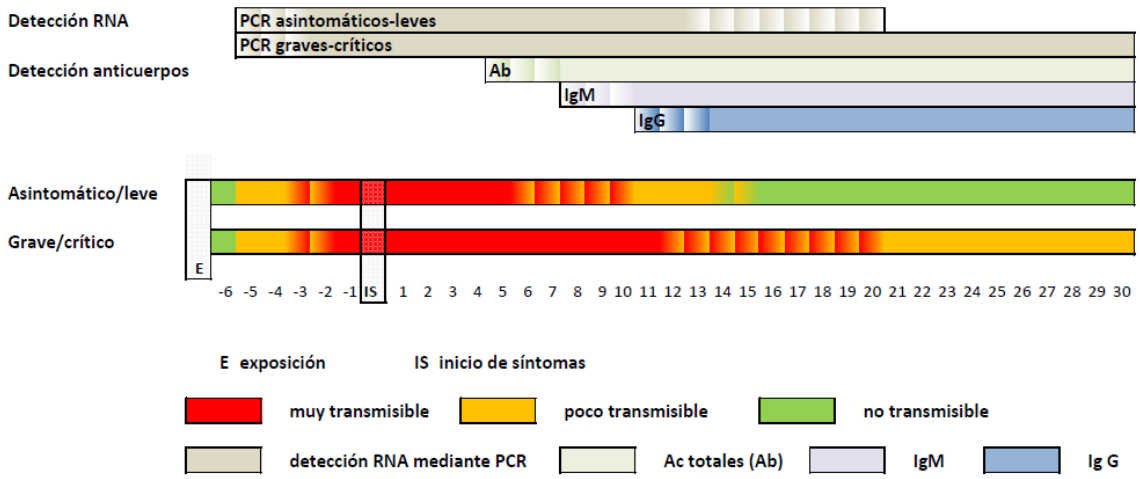
Fuente: elaboración propia de acuerdo con toda la información recopilada en este informe.

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.

En un porcentaje de casos se observa un fenómeno de 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 (100–102). 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 (102). 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 (103).

Figura 10. 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.

1.3.9. Generación de inmunidad. Anticuerpos neutralizantes, inmunidad celular y técnicas serológicas.

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 (72,104,105), así como en casos humanos recuperados de COVID-19, tanto leves como hospitalizados (98,106,107). 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)(108–110). 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 (108–110). 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 (111).

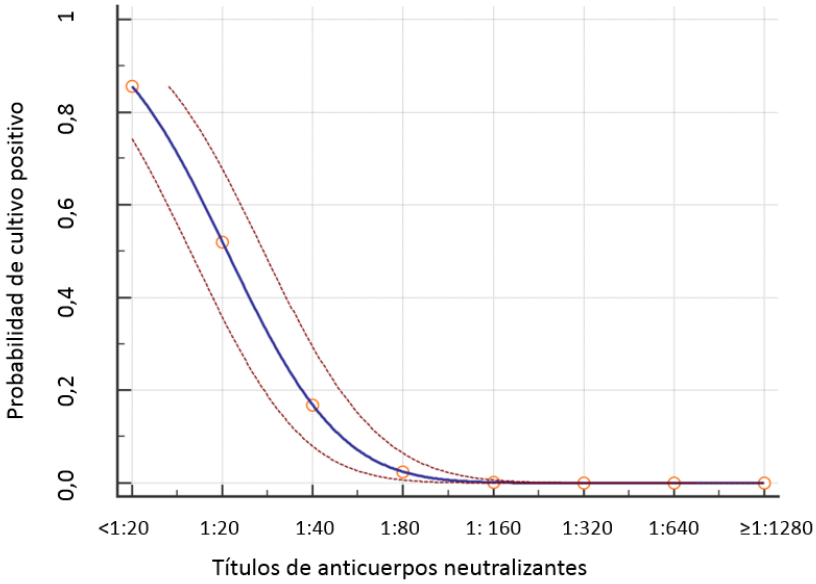
En modelos animales se ha podido demostrar la eficacia del suero humano de convaleciente de COVID-19, lo que indica que la respuesta humoral por sí sola puede ser eficaz frente al virus, de forma independiente de la respuesta celular (112). En series clínicas se ha observado la correlación inversa de la carga viral y la viabilidad del virus en cultivo con el aumento de títulos de anticuerpos neutralizantes (98)(Figura 11).

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 (113,114). Por otra parte, hay estudios recientes que han observado la presencia de células CD4+ que reconocen la proteína S del SARS-CoV2 en sujetos que no se han infectado por SARS-CoV-2 y que provienen de una infección previa por coronavirus humanos endémicos circulantes (CHC). La infección con estos virus genera pequeños péptidos de la proteína S que estimulan células CD4+ que quedan como células de memoria en el sujeto. Dada la homología de ciertas regiones de la proteína S del SARS-CoV-2 con la de los CHC cuando se buscan *in vitro* células CD4+ usando péptidos de la proteína S del SARS-CoV-2 lo que se detecta en realidad son las CD4 de memoria que se generaron en la infección frente a los CHC. A fecha de hoy se desconoce qué papel juega la presencia de estas células T cuando estos sujetos se infectan por SARS-CoV-2, y se especula que podría tener un cierto papel protector, explicando la clínica más leve o asintomática de algunas personas (114).

La efectividad *in vivo* de la respuesta inmune natural ha podido ser demostrada de forma experimental en macacos Rhesus inoculados con el virus tras haber superado la infección. En este experimento ninguno de los macacos re-inoculados tuvo síntomas ni replicación viral en las vías respiratorias superiores, lo que sugiere que la primera infección les protegía tanto de tener un segundo episodio como de transmitir la infección aun siendo asintomáticos (115). Recientemente, se ha descrito un brote importante a bordo de un barco pesquero con una tasa de ataque de 85,2% en la que se pudo identificar una cepa común. De los 122 tripulantes, 120 fueron analizados con PCR y serología antes y después de una travesía de 32,5 días (rango 18,8-50,5). Al inicio sólo tres tripulantes tuvieron serología positiva, en la que se identificaron anticuerpos neutralizantes. Al regreso 104 tripulantes tenían PCR positiva con Ct <35 o habían seroconvertido. Los tres tripulantes en los que se habían identificado los anticuerpos previos al embarque, no tuvieron ningún síntoma de enfermedad, ni se detectó en ellos presencia de RNA viral, lo que sugiere que estaban protegidos frente a la infección (116).

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).

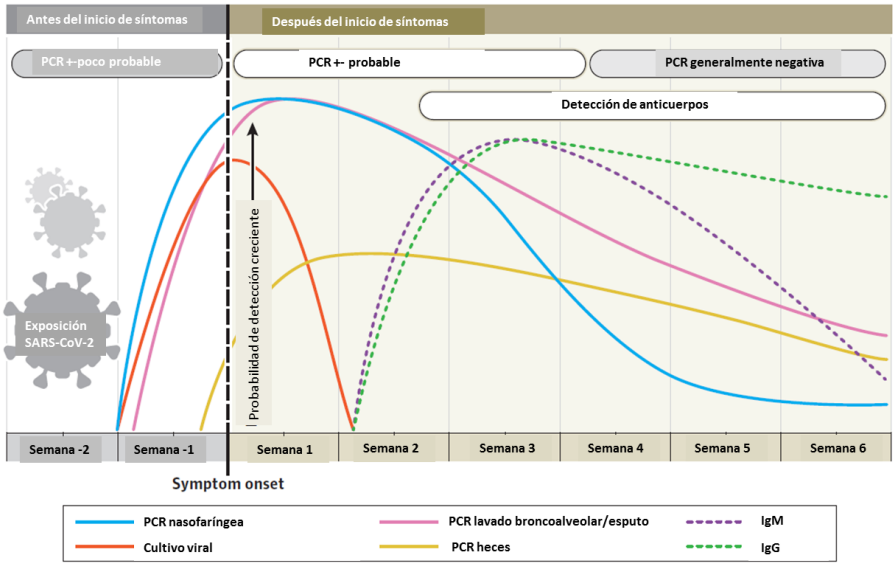
Figura 11. Probabilidad de obtener virus viable en un cultivo celular en relación con los títulos de anticuerpos neutralizantes en pacientes hospitalizados.



Fuente: Kampen et al. (98)

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 diagnóstica 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 (90–92,96,104). 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 (106,117). Por otra parte, la capacidad de detección de anticuerpos con las pruebas comerciales de diagnóstico serológico puede descender de forma significativa a lo largo del tiempo, por descender los títulos de anticuerpos por debajo del umbral de detección de la prueba. Este efecto puede ser mayor en personas sin síntomas o con síntomas leves, las cuales de forma característica tienen una respuesta inmune menor. Así, en una serie publicada en la revista Nature, en la convalecencia temprana (8 semanas tras el diagnóstico) la negativización de la prueba serológica por quimioluminiscencia fue del 40% en asintomáticos y 13 % en personas con síntomas (111). Como ocurre en otras infecciones, la ausencia de detección de anticuerpos mediante técnicas serológicas, no implica la ausencia de inmunidad protectora en el individuo y por tanto, la eficaz prevención de futuras infecciones.

Figura 12. Detección del virus mediante cultivo, el RNA viral mediante PCR, y los anticuerpos mediante técnicas comerciales de tipo ELISA



Fuente: Sethuraman et al (118)

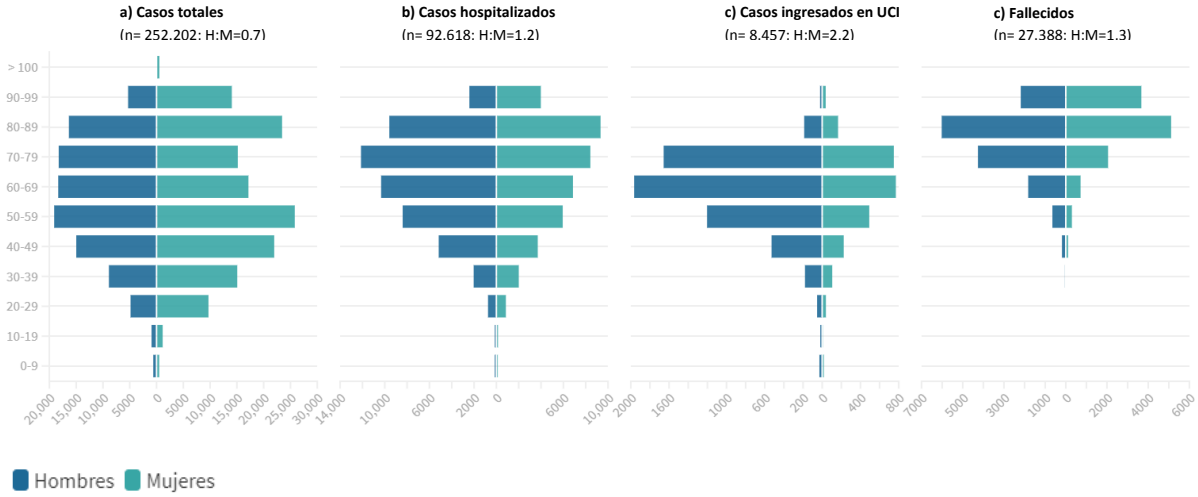
1.4. Distribución por edad y sexo

A fecha de 24 de agosto de 2020, se habían notificado 412.553 casos confirmados de COVID-19 a la red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España, de los cuales 377.291 tenían información completa para las variables de sexo edad y fecha de diagnóstico. Desde el inicio de la pandemia, la franja de edad más afectada ha sido la comprendida entre 50 y 59 años con 60.314 casos confirmados (16%) a lo largo de todo el periodo siendo el 55% del total de casos son mujeres. Los casos hospitalizados, sin embargo son en un 55% hombres y el 21% tienen una edad entre 70 y 79 años. La diferencia más importante entre hombres y mujeres se observa los casos ingresados en UCI con un ratio hombre mujer de 2,2 (69% hombres). Durante todo el periodo, se han registrado (con las variables sexo y edad completas) 27.776 casos confirmado de COVID-19 que han fallecido, 55,6% fueron hombres y 11.279 (40%) se encontraban en la franja de edad entre 80 y 89 años.

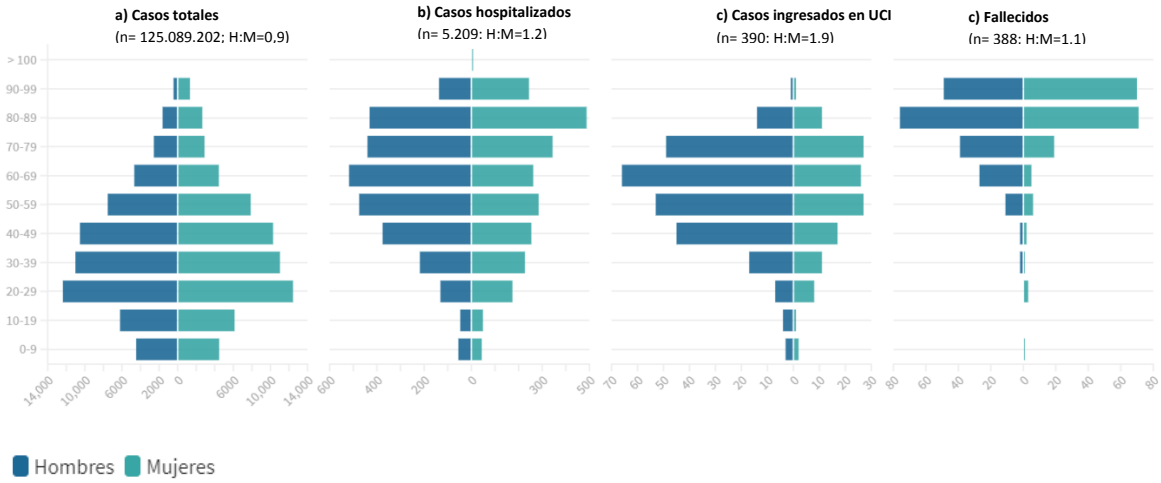
Se ha observado un cambio en la distribución por edad de los casos a lo largo de los últimos meses. En el periodo enero-mayo, el 18% de los casos tenían entre 50 y 59 años y el 69% eran mayores de 50 años. En un segundo periodo, entre junio y agosto, ha habido una disminución en la edad de los casos, siendo el grupo de edad entre 20 y 29 el más afectado con un 20% del total de casos notificados, seguido del grupo entre 30 y 39 años con un 18% de los casos. La edad de los pacientes ingresados en hospital y en UCI también ha disminuido si comparamos el primer periodo con el segundo. Sin embargo, entre los fallecidos se observan menos diferencias entre los dos periodos (Figura 13)

Figura 13. Distribución por sexo y edad de los casos por fecha de diagnóstico, hospitalizados, ingresados en UCI y fallecidos en un primer periodo (enero-mayo) comparado con un segundo periodo (junio-agosto)

Periodo 1. enero-mayo 2020



Periodo 2. junio-agosto 2020



Fuente: elaboración propia con datos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, a fecha 24 de agosto 2020*

** Estos datos pueden tener pequeñas discrepancias con los datos diarios publicados por el Ministerio de Sanidad debido a información incompleta en las variables analizadas (sexo, edad, fecha de diagnóstico).*

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 (53,60). 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 14).

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%**

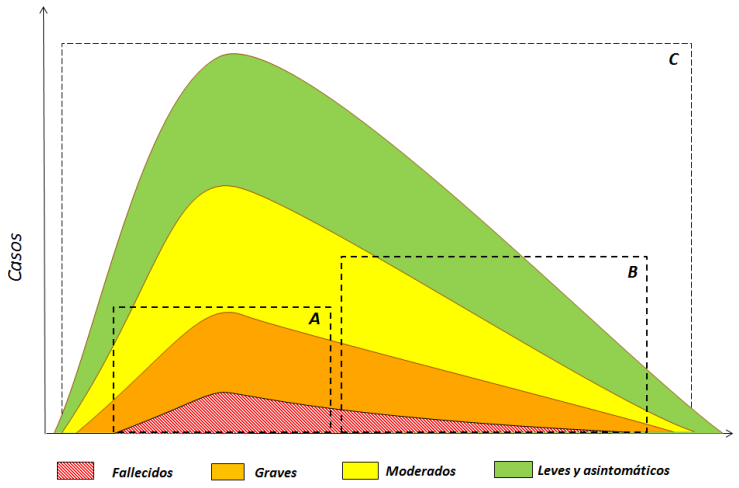
*Actualización nº 105. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 14.05.2020, Ministerio de Sanidad. Se han excluido los casos en los que en la notificación no figuraba el dato de la edad.

**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 (119).

Del mismo modo que en España puede haber dificultades para comparar parámetros obtenidos en diferentes momentos de la epidemia, a nivel mundial, las comparaciones 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 14. Estimación de la gravedad y la letalidad en distintos momentos de la primera ola de la epidemia: febrero a mayo de 2020



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 (120–122). 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 (123,124).

2.2. Características de SARS-CoV-2

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 pescado y marisco se vendían otros animales vivos). Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín bien de forma directa o indirecta, a través de otra especie, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva (1,2,).

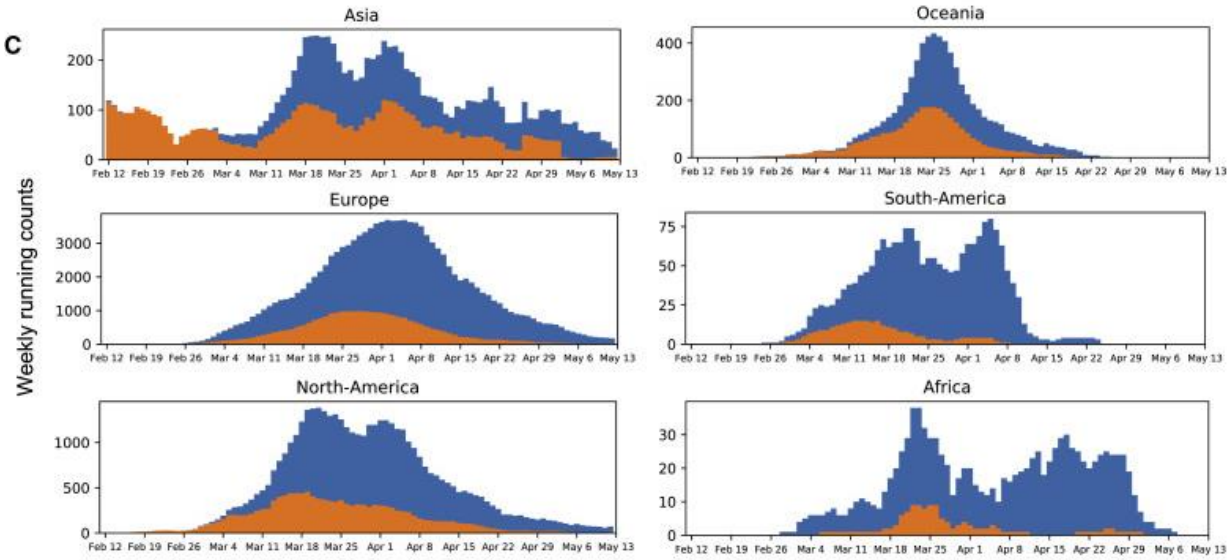
El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuham (China) fue aislado y secuenciado (38). En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de 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 del SARS (79%) y el virus del 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 (127). Además, dos estudios por crioelectro-microscopia electrónica han determinado la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2 (128,129). Se han determinado las estructuras tridimensionales de dos proteínas del virus: la RNA polimerasa del virus (130) y la proteasa principal del virus (denominada Mpro o 3CLpro) (131).

2.3. Variantes y filogenia

Pese a que existe una gran homología entre los genomas completos de SARS-CoV-2, se han detectado varias mutaciones respecto a la considerada secuencia de referencia. La identificación con una mayor frecuencia de determinadas homoplasias (mutaciones repetidas surgidas de

manera independiente) podría considerarse un indicio de que el virus se encuentra en fase de adaptación a un nuevo huésped (132). En este sentido, la mutación que más ha centrado la atención de los investigadores es la mutación D614G en la proteína S que ha sido relacionada con una mayor capacidad de transmisión (133–138). Consecuentemente con esta ventaja adaptativa, esta variante se ha impuesto a las cepas que no presentan esta mutación a nivel global (Figura 15)

Figura 15. La transición global de la forma D614 original a la variante G614. Promedio de recuentos semanales de secuencias muestreadas que exhiben las variantes D614 (naranja) y G614 (azul) en diferentes continentes entre el 12 de enero y el 12 de mayo de 2020.



Fuente: Korber et al (133).

La posible relación entre esta y otras mutaciones con la severidad no está claramente establecida. Algunos estudios han relacionado la mutación D614G con una mayor letalidad (139,140), mientras que otros no han encontrado diferencias (133).

Dado que afecta al RBD (dominio de unión al receptor) de la proteína S, principal objetivo de las posibles vacunas en desarrollo, cabría la posibilidad de que esta mutación tuviera algún impacto sobre la efectividad de las vacunas. En este sentido, un estudio que analiza la capacidad in vitro de neutralización de sueros humanos, de primates no humanos y de ratones inmunizados con una vacuna mRNA frente a pseudovirus que presentaban bien la variante 614D o la variante 614G demostró que los pseudovirus con la variante 614 G eran moderadamente más sensibles a la neutralización (141). También se han publicado algunos ensayos en los que se enfrentó la variante 614G a sueros humanos obtenidos de pacientes convalecientes: uno de ellos, que analizó cuatro sueros monoclonales frente al dominio RBD, no apreció ninguna disminución en la sensibilidad del virus mientras que otros ensayos encontraron una disminución en la capacidad de neutralización en un 7% de los sueros estudiados (41 en uno de los estudios y 70 en el otro) (135,142).

Otro grupo de mutaciones destacadas son las delecciones que afectan a la región ORF 8. Entre ellas, la mejor estudiada ha sido la variante Δ382, detectada en un brote en Singapur en enero y

febrero de 2020. Una delección en esta misma región en SARS-CoV (responsable de la epidemia de SARS de 2002-2003) se relacionó con una menor capacidad de replicación y se propuso la hipótesis, no demostrada, de que implicara una atenuación de la severidad. Recientemente, un estudio confirmó una sintomatología más leve y una menor liberación de mediadores proinflamatorios en pacientes infectados con la variante Δ382 (143).

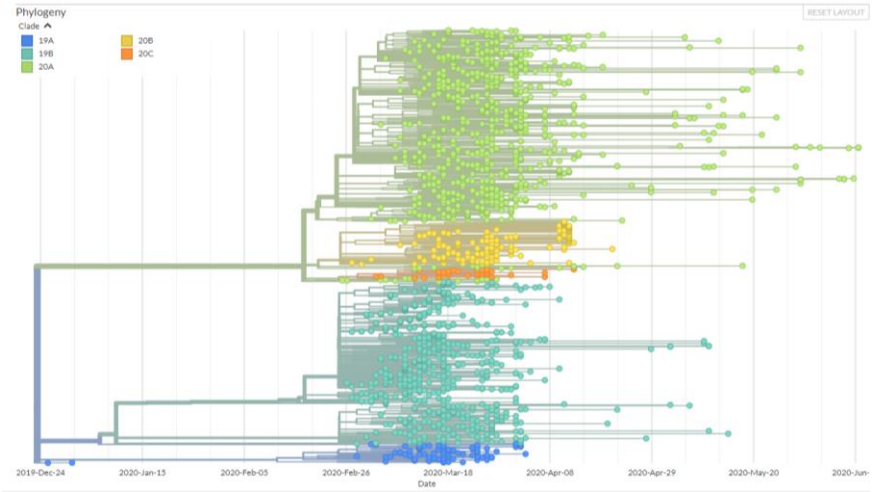
Otro motivo de preocupación relacionado con las mutaciones es la falta de alineación de los cebadores diseñados para la realización de PCR con la secuencia de algunas de las nuevas variantes lo que supondría una pérdida de sensibilidad de la técnica. En este sentido se han comunicado pequeños grados de variabilidad en la mayoría de las regiones reconocidas por los cebadores incluidos en el listado de la OMS. Aunque se considera que la mayoría de las mutaciones detectadas no tienen un impacto relevante, determinados cebadores se han visto afectados por una mayor frecuencia de falta de emparejamiento subrayando la importancia de la vigilancia de la variabilidad y la conveniencia del uso de más de una diana en los ensayos diagnósticos (144,145).

La iniciativa GISAID, que promueve el rápido intercambio de información respecto a los virus influenza y el coronavirus causante de la COVID, alberga en su plataforma más de 83000 secuencias de SARS-CoV-2 en estos momentos (132) Las distintas variantes del genoma del virus pueden clasificarse filogenéticamente en diferentes clados, que son grupos de variantes que comparten un antepasado común. Existen varias nomenclaturas para designar a los posibles clados. La propuesta por GISAID reconoce 6 clados en los que es posible clasificar el 95% de las secuencias almacenadas en su plataforma (132). Cada uno de ellos es nombrado con una letra representativa de alguna de las mutaciones que definen el clado:

S: C8782T,T28144C incluye NS8-L84S
L: C241,C3037,A23403,C8782,G11083,G25563,G26144,T28144,G28882 (WIV04-secuencia de referencia)
V: G11083T,G26144T NSP6-L37F + NS3-G251V
G: C241T,C3037T,A23403G incluye S-D614G
GH: C241T,C3037T,A23403G,G25563T incluye S-D614G + NS3-Q57H
GR: C241T,C3037T,A23403G,G28882A incluye S-D614G + N-G204R

Estos clados se corresponden aproximadamente con los definidos por Hodcroft et al. (146) siguiendo una nomenclatura de tipo año-letra según el siguiente esquema: S-19B, L y V-19A, G-20A, GH-20C, GR-20B. La distribución geográfica en las primeras fases de la pandemia mostraba una mezcla más homogénea de los diferentes clados y se correspondía en buena medida con la secuencia temporal de aparición de las nuevas variantes a lo largo de la expansión del virus. Los clados 19A y 19B surgieron en Wuhan y dominaron al principio del brote. El clado 20A deriva del 19A y dominó la expansión en Europa en el mes de marzo. Los clados 20B y 20C son subclados derivados de 20A. A medida que los diferentes países fueron implementando restricciones a los viajes internacionales se fue afianzando la distribución geográfica de algunas variantes reflejando una mayor relevancia de la transmisión local. En los últimos meses en España predomina el clado 20 A (incluye la mutación S-D614G) (Figura 16).

Figura 16. Evolución temporal de los clados predominates en España, desde diciembre de 2019 a junio de 2020: azul 19A, turquesa 19B, verde: 20A, amarillo 20B, naranja 20C.



Fuente: Nexstrain.org (146).

Según el informe del proyecto COV20/00140 "Una perspectiva genómica de la pandemia: lecciones en salud pública" (147), la epidemia en España no fue iniciada por un único paciente (o paciente 0) sino que ha sido el resultado de múltiples entradas del virus en un periodo corto (probablemente desde China o Italia) asociados a eventos superdispersadores y que ha habido un gran intercambio de casos con países de nuestro entorno.

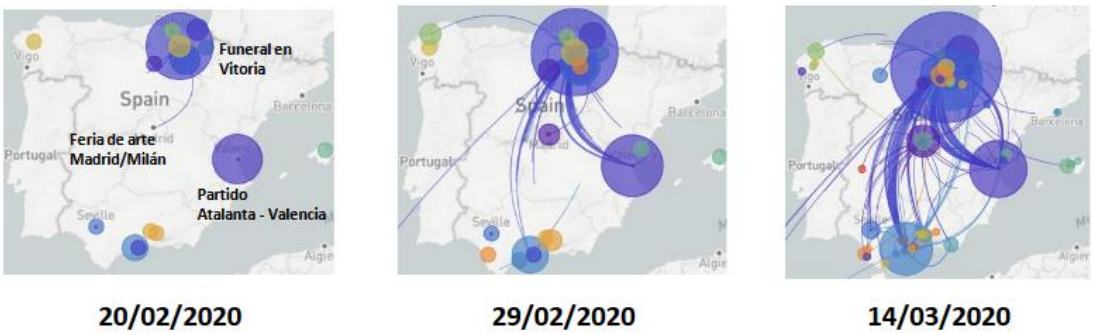
La diversidad genética del virus respecto a los países de nuestro entorno es única, debido a la introducción temprana a través de Italia de linajes originados en China, al principio de la pandemia, representación que no presentan los países de nuestro entorno, y que suponen los mayores motores de la epidemia inicial. El 40% proviene de linajes A, originarios de China, mientras que, en el resto de Europa (salvo supuestamente Italia) predominan los linajes B. Se han podido determinar al menos 519 introducciones diferentes del virus a partir de los genomas secuenciados hasta el 14 de marzo, fecha del confinamiento. Solo dos secuencias (denominadas SEC 7 y SEC 8) acaparan el 40% de las muestras secuenciadas en España (se han secuenciado 4.019 genomas) y son responsables del mayor número de casos secundarios, es decir de los contagios. Su relativo éxito de expansión se deba probablemente a que se produjeron múltiples entradas, inicialmente en Madrid, País Vasco y Valencia y desde allí, a través de eventos superdispersadores y de la movilidad interna, al resto del país. Los SEC de mayor expansión fueron aquellos que llegaron pronto y por múltiples vías. Por tanto, el control de fronteras y la limitación de la movilidad parecen fundamentales para el control de la epidemia.

En los datos disponibles hasta el momento de la segunda ola, se aprecia que el SEC 8 apenas es responsable de los casos, lo que prueba la eficacia del confinamiento como medida de control.

A pesar de ser un virus ARN, el SARS-CoV-2 evoluciona más lentamente que otros virus ARN conocidos como el de la gripe o el VIH. Su tasa de evolución se sitúa aproximadamente en dos cambios de nucleótidos cada mes por lo que no se espera una evolución similar al virus de la gripe

y la introducción de la vacuna genera varios interrogantes, entre ellos la posibilidad de que el virus desaparezca por la presión de la vacuna o que se produzcan mutaciones de escape a la misma que se comporten de forma más leve.

Figura 17. Eventos relacionados con la diseminación de la secuencia SEC 8, en el inicio de la pandemia en España: casos procedentes de Italia que participaron en la feria de Arco de Madrid y en el partido de fútbol del club Atalanta de Bérgamo-Valencia, así como un brote asociado a un funeral en Vitoria.



Fuente: Comas (147). Mapa del movimiento predicho de las cepas pertenecientes al SEC8 de acuerdo a NextSpain (http://seqcovid.csic.es/nextspain/)

2.4. Fisiopatología

2.4.1 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 (148). 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 (149–152). 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 (153).

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 (154). Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003 (155,156)

2.4.2 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 (157–159).

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 (160). Otros estudios han observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave (161–163). 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 (164). 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 (165,166).

El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (167). 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)(168). 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. (169).

2.4.2 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 (170).

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 (171).

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 (169,172). 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 (173).

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 (169). 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 (174).

2.5. Estacionalidad

En el inicio de la epidemia, se teorizó acerca de si el SARS-CoV-2 tendría 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 (175). Del mismo modo, investigadores de EEUU e Irán observaron 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 produjo del mismo modo, lo que apoyó la hipótesis del patrón estacional (176). Otro grupo observó la correlación inversa de la trasmisión del SARS-CoV-2 con la temperatura, ajustando por la capacidad de vigilancia de los países (177). 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 (178). Del mismo modo, durante los meses fríos, la temperatura no es el único factor que influye en la mayor transmisión, sino también las actividades en espacios cerrados con poca ventilación y el hacinamiento. Durante estos meses, las enfermedades

respiratorias, típicamente se amplifican a partir de la transmisión en centros de trabajo, escolares, celebraciones y reuniones en domicilio.

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 (179). Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares (4,64,65,180) 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 (181). Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18% (IC95%: 15,5-20,2)(182). En el estudio de seroprevalencia de España, se calculó que 33% de los casos eran asintomáticos (183).

Algunos estudios muestran que los casos asintomáticos son más frecuentes en niños (181). 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 (64,111,184). 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 (111).

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%) (185). 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%) (186). También se han descritos casos de síndrome de Guillain-Barré (187).

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 (188).
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) (189).
Otorrinolaringológicos: los síntomas más frecuentes son dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto (190). 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 (186,190–192). 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 (191). 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 (193).
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 (169).

3.2.1. Características clínicas de los casos hospitalizados

Las primeras series que se encuentran publicadas corresponden a los casos hospitalizados en China (31,43,80, 134,152, 167,168, . Posteriormente se han añadido otras en el resto del mundo. Los síntomas más frecuentes que presentaban los pacientes en el momento del ingreso en todas las series son la fiebre, la astenia y la tos. Sin embargo, en algunas series la fiebre no suele estar presente (194). El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar (Tabla 2).

3.3. Evolución clínica

3.3.1. Curso clínico

Como se comentó en los apartados de gravedad y la letalidad, el curso clínico de la enfermedad se ve afectado por la capacidad diagnóstica y de vigilancia en distintos momentos de la epidemia. Según la experiencia del brote de China, 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología entre leve y 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).

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) %	Berenguer (n=4.035) %
	China	**España**	**España**
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
Fiebre al ingreso	43,1	86,2	40,9
Tos	67,8	76,5	71,8
Astenia	38,1	47,5	64
Anorexia	ND	22,4	
Mialgias	14,9	-	24,9
Disnea	18,7	57,6	49,1
Expectoración	33,7	-	24,1
Dolor de garganta	13,9	-	30,8
Diarrea	3,8	22,5	12
Náuseas/vómito	5,0	-	12,4
Mareo	ND	-	
Cefalea	13,6	-	11,4
Escalofríos	11,5	-	
Hipotensión			18,8
Taquipnea marcada			10,9
Anosmia		6,3	1,8
Hallazgos radiológicos			
Infiltrados alveolares unilateral	ND	23,1	22,28
Infiltrados alveolares bilaterales	51,8	63,5	55,32
Infiltrados intersticiales	14,7	-	-

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Guan, Casas y Berenguer (60,197,198).

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, el 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 necesidad de 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 con curso leve, que en el pico de la epidemia no eran detectadas. Con datos del día 26 de agosto (actualización 193, Ministerio de Sanidad), en los 7 días previos se habían diagnosticado en España 41.287 nuevos casos, de los cuales alrededor del 37% eran asintomáticos. En este período, precisaron ingreso hospitalario 1.514 (3,7%) personas, y 102 (0,3%) 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. Una vez que la transmisión se vio reducida a brotes y agrupaciones de casos que eran controlables, en población mayoritariamente joven y sana, el curso clínico se tornó aún más benigno. Aunque en las últimas semanas se ha incrementado el número de diagnósticos diarios no parece estar aumentando la gravedad en la misma magnitud. Que esta situación se mantenga 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 4).

En las series de casos hospitalizados publicadas, la presencia de comorbilidades osciló entre un 23,2% y un 51%; 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 3).

Tabla 3. Comorbilidades de los casos confirmados de COVID-19, en series de casos hospitalizados y generales

	Series hospitalarias				**Series generales**	
Comorbilidades	**China (n=1.099) %**	**Alemania- (10.021) %**	**España (n=6.422) %**	**España (n=4.035) %**	**China-CDC (n=44.672) %**	**España-CNE (n=250.273) %**
Cualquiera	23,7		-		26	65
EPC	1,1	13,6	15,5	17,9	2,4	11
Diabetes	7,4	27,9	18,7	21,8	5,3	16,2
E. cardiovascular	2,5	26,9	20,7	23,3	4,2	29
HTA	15	55,6	50,2	51,2	12,8	21,3

E. cerebrovascular	1,4		-	9,3*	ND	ND
Cáncer	0,9		10,7	6,7**	0,5	ND
IRC	0,7	22,8	6,1	5	ND	ND
Inmunosupre-sión	0,2		-	ND	ND	ND
Enfermedad digestiva	ND		-	1,3***	ND	ND
Obesidad		5,9		13,8		

EPC: enfermedad pulmonar crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; * Incluye Enfermedad cerebrovascular, ND: sin datos; * enfermedad neurológica crónica; **cánceres sólidos (hematológicos: 2,3%); ***cirrosis

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Guan, Casas, Berenguer, Karagiannidis

CDC-China, CNE España (60,179,197,198,211,212)

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 (157,199,200) 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 (201). 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 (202). 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)(203). Los parámetros de laboratorio que podrían ser considerados marcadores de gravedad de los casos de COVID-19 se describen en la Tabla 5.

Tabla 4. 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 (204), [b] Estimación propia con datos de Banegas, Morales y el INE (205–207) [c] Estudio IBERICAN (Identificación de la poBlación Española de RIesgo CArdiovascular y reNal) (208); [d] Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. ISCIII. Informe nº 21 (209) [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 (210).

Tabla 5. 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 (213); Cao (214); Huang (161); Guan (60); Tabata (215); Ma (216); Ruan(217); Zhao (218);

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, el tiempo entre el inicio de la enfermedad hasta que se presenta disnea es de 5 días, para precisar hospitalización, 7 días y entre el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA, 8 días (104).

●Cardíacas: arritmias, lesión cardiaca aguda, shock , cardiomiopatía (104,219,220)

●Tromboembólicas: tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular (incluso en <50 años sin factores de riesgo) (221–224).

●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 (161,225).

●Otras complicaciones inflamatorias: síndrome de Guillain-Barré a los 5-10 días del inicio de los síntomas (226). En niños se ha descrito un síndrome inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki y un síndrome de shock tóxico (227).

●Infecciones secundarias: no parecen complicaciones comunes pero se han descrito en algunas series (228). En pacientes inmunodeprimidos con SDRA se han descrito casos de aspergilosis invasiva sin que se conozca la frecuencia de esta complicación (229).

Las complicaciones más frecuentes de los casos hospitalizados se resumen en la Tabla 6.

3.3.5. Reinfecciones

Recientemente se han publicado los primeros 4 casos de posibles reinfecciones sintomáticas bien documentadas (232–235). En la actualidad no hay criterios para definir la reinfección, por lo que resulta difícil de determinar si realmente estos casos lo son. El denominador común de todos ellos es un periodo largo con PCR negativa y libres de síntomas (entre 63 y 142 días), tras el cual volvieron a experimentar clínica y se realizó una nueva PCR de SARS-CoV-2 que resultó positiva con una secuencia genética considerada suficientemente diferente de la primera. En tres casos las cepas fueron muy diferentes por pertenecer a distintos linajes y distintos clados, mientras que en el caso de Nevada la diferencia fue de sólo 7 nucleótidos perteneciendo la cepa al mismo claro. En este caso se consideró que se trataba de otra cepa por exceder con mucho la frecuencia esperada de mutación de los clados presentes en la zona. El segundo episodio fue clínicamente más grave en 3 casos y más leve en otro de ellos. No en todos los casos se realizó un estudio serológico, pero en dos de ellos se observó una respuesta específica compatible con infección aguda en la segunda infección (IgM e IgG positivas), mientras que en otro caso no se detectaron anticuerpos en el primer episodio (tabla 7).

Tabla 6. Complicaciones de los casos de COVID-19 hospitalizados en algunas de las series de casos más largas, comparados con datos de España.

Complicaciones	Chen (n=99) %	Wang (n=138) %	Guan (n=1.099) %	Richardson (n=5.700) %	Berenguer (n=4.035) %	España CNE* (n=18.609) %
SDRA	17	16	3	17,3**		4,8
Fallo renal	3	7	0,5	22,2		0,7
Fallo multiorgánico	4	8	1			ND
Ventilación mecánica	17	12	6,1	12,2	15,5	ND
Diálisis	9	1	0,8	3,2	3	ND
Circulación extracorpórea	3	3	0,5		0,4	ND
Muerte	11	4	1,4	21	28	3,6

SDRA: distrés respiratorio del adulto; *43% hospitalizados; **disnea

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Chen, Wang , Guan, Richardson, Berenguer y el CNE (53,60,104,198,230,231).

Tabla 7. Características de los casos de reinfección publicados en la literatura científica

Localización (ref)	Sexo, edad	Primer episodio		Intervalo libre	Segundo episodio	
		Clínica (CT)	Ac	(días)	Clínica (CT)	Ac
Hong Kong (232)	H, 33	Leve (ND)	-	142	Moderada (27)	IgG +
Nevada (233)	H,25	Moderada (35)	ND	48	Grave (35)	IgM+ IgG+
Bélgica (234)	M, 51	Leve (26-27)	ND	93	Más leve (33)	IgG+
Ecuador (235)	H, 46	Leve (37)	IgM- IgG-	63	Peor (ND)	IgM+ IgG+

Ac: anticuerpos; CT: ciclo de la PCR en el que el RNA de SARS-CoV-2 es detectado; H: hombre; M: mujer; ND: no disponible

A pesar de que en estos momentos se puede afirmar que la re-infección por SARS-CoV-2 es posible, el escaso número de casos detectados hasta ahora, hace suponer que se trata de una posibilidad poco frecuente, si bien habrá que seguir expectantes la evolución de los acontecimientos (236,237)

3.3.6. Co-infecciones

La pandemia de SARS-CoV-2 convive con la circulación de otros microorganismos respiratorios, entre ellos, el virus Influenza (A y B) causante de la gripe humana, que sigue diferentes patrones estacionales según la ubicación geográfica. Es importante detectar todos los microorganismos que

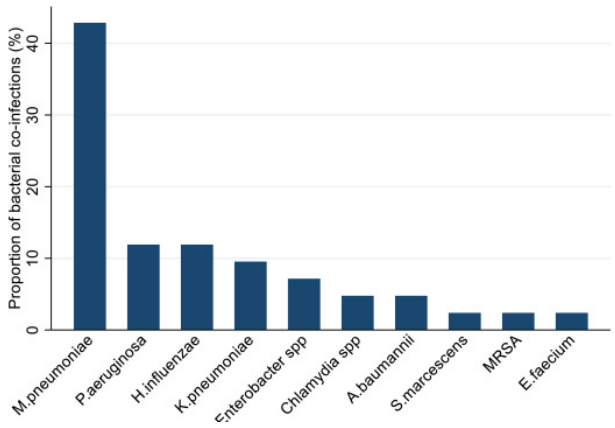
coinfectan junto al SARS-CoV-2, para poder asegurar un tratamiento óptimo y para poder conocer si la coinfección condiciona un peor pronóstico, lo que tendría implicaciones de salud pública, por ejemplo a la hora de recomendar y diseñar campañas de vacunación frente a gripe estacional o neumococo.

Hay publicadas series de casos en relación con la coinfección de SARS-CoV-2 y otros microorganismos respiratorios con resultados diversos, que han podido ser analizadas en conjunto de forma sistemática por varios autores (238,239). Los principales resultados de estos dos metaanálisis se resumen en la tabla 8 y las figuras 18 y 19, en la que se dan resultados de prevalencia y de frecuencia de coinfección con distintos patógenos. La pregunta acerca del pronóstico no queda contestada por estos autores, pero Lansbury analiza la prevalencia de coinfección en casos ingresados en el hospital y la UCI, observando una mayor prevalencia en UCI. Los resultados están sesgados, puesto que muchas de las infecciones descritas son típicamente de adquisición nosocomial. Es llamativo como en los dos metaanálisis predominan las bacterias causantes de neumonías atípicas, lo que hace pensar en que la coinfección se produjo en la comunidad.

Tabla 8. Resultados principales de dos metaanálisis sobre coinfección de SARS-CoV-2 con otros patógenos.

Autor (año) (ref)	**Lansbury *et al*. (2020)**(238)	**Davis *et al*. (2020)**(239)
Coinfección bacterias	7% (IC 95% 3-12), n=2.183	Bacterias atípicas: 7,9% (IC95% 2,3-16,5), n=1.210
Coinfección virus	3% (IC 95% 1-6), n=1.014	7% (IC 95% 3,8-11,1), n=1.469 (los patógenos más frecuentes variarían dependiendo de si es la temporada de gripe)
Pronóstico	Bacterianas: UCI: 14% (IC 95% 5-26), n=204 Víricas: UCI: 5% (IC 95% 1-14), n=42	ND

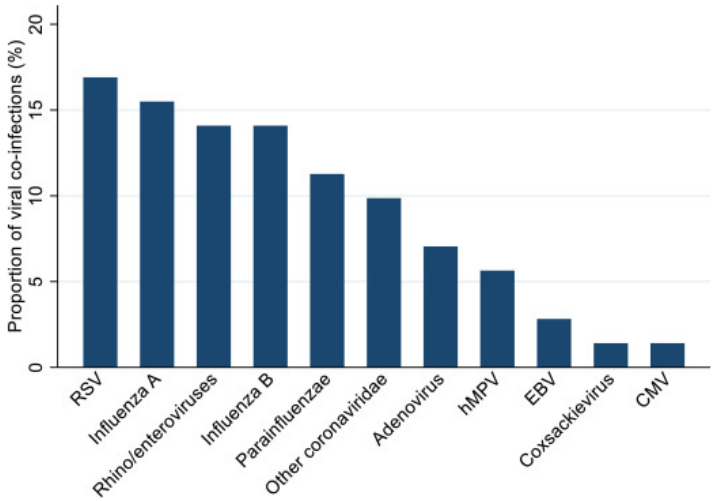
Figura 18. Bacterias detectadas en casos de coinfección en pacientes COVID-19.



Fuente: Lansbury *et al*. (2020)(238)

El hallazgo de la coinfección de SARS-CoV-2 con algún virus (figura 19) hay que ponerlo en relación con estacionalidad así como el efecto de las medidas impuestas para reducir la transmisión de SARS-CoV-2 que a nivel mundial han puesto de manifiesto una reducción en paralelo de la incidencia de gripe estacional (240).

Figura 19. Virus detectados en casos de coinfección en pacientes COVID-19.



Fuente: Lansbury *et al*. (2020) (238).

Aunque los metaanálisis no han analizado en conjunto el pronóstico de la coinfección, algunas series hospitalarias describen las características clínicas de estos casos. En general son series del inicio de la pandemia con una alta proporción de coinfectados con gripe. Así, en un estudio de 93 pacientes que fueron dados de alta de la UCI del hospital de Tonji (Wuhan), 46% presentaron coinfección con gripe. En los coinfectados que finalmente fallecieron el número de neutrófilos, el TNF-alfa, el Dímero D, fue significativamente mayor ($p<0,05$), pero sin embargo no hubo diferencias significativas en la mortalidad (241). Otro estudio similar en el mismo hospital de Tonji (Wuhan) analizó 307 casos de COVID-19 con curso clínico grave ingresados entre enero y febrero de 2020, en el que se evidenció una prevalencia de coinfección de influenza con el COVID-19 de más del 50% (Influenza A: 49,8%; Influenza B:7,5%). En el estudio se compararon tres grupos: COVID-19, COVID-19 + Influenza A, COVID-19 + Influenza B, y se encontró que el grupo de COVID-19 + Influenza B tuvo un mayor ratio de evolución desfavorable (curso clínico más grave y éxitus). Aunque no ajustaron por variables como la edad, el sexo, la gravedad clínica y las comorbilidades basales, no se encontraron diferencias en estas variables entre los tres grupos de estudio (242).

3.3.7. Secuelas

En esta etapa de la pandemia existen estudios que han analizado las secuelas a largo plazo secundarias a infección por COVID-19. Estudiar estas secuelas es fundamental para comprender la historia natural de la enfermedad, predecir el impacto que tiene más allá de la hospitalización y mortalidad, y determinar si se debe considerar rehabilitación posterior al alta (243).

Las secuelas y complicaciones se observaron en las epidemias previas de coronavirus causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en 2002 y del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) desde 2012 hasta nuestros días. En algunas personas afectadas, se observó reducción de la función pulmonar y capacidad de ejercicio, trastorno de estrés postraumático, depresión, ansiedad y una calidad de vida reducida, sugiriendo que es probable que SARS-Cov-2 pueda tener un impacto similar (244).

Durante el proceso fisiopatológico se genera una intensa respuesta inflamatoria afectando en primer lugar al tracto respiratorio y posteriormente al sistema cardiovascular, nervioso central y periférico, musculo esquelético, además de los efectos psiquiátricos y psicológicos que puede desencadenar (245).

La principal potencial secuela es el desarrollo de fibrosis pulmonar. El daño agudo favorece el depósito de material hialino en las membranas alveolares y en una fase posterior los pulmones presentan depósito de fibrina e infiltración de células inflamatorias y fibroblastos, para que, finalmente, el tejido se vuelva fibrótico. En diversos estudios se han observado lesiones residuales posteriores a la resolución del cuadro agudo mediante pruebas de imagen o autopsias (246,247). Dos estudios han observado la presencia de fibrosis tras COVID-19 en alrededor del 40% de los pacientes (39% y 44% respectivamente). En ambos estudios, los casos con fibrosis fueron los que tuvieron clínica más grave, mayor afectación pulmonar y edad avanzada (248,249). Sin embargo, es aún pronto para determinar si estos hallazgos se podrán resolver con el tiempo o si progresarán a fibrosis pulmonar crónica. En otra serie de 110 casos, se observó deterioro en las pruebas de función pulmonar, sobretodo en la capacidad de difusión del monóxido de carbono a las 4-6 semanas desde el inicio de síntomas que observaron en el 47% de los casos (250). En un estudio realizado en Italia, un 43% de una serie de 143 pacientes presentaban disnea residual un mes después del alta, aunque este síntoma se consideró de carácter multifactorial (afectación respiratoria, cardiaca y ansiedad, entre otras) (75).

Respecto a las secuelas neurológicas, estas lesiones se producen principalmente por la respuesta inmune generada por la liberación de citoquinas, a fenómenos de hipercoagulabilidad y a la presencia de receptores ACE2 para llegar al tejido cerebral, produciendo accidentes cerebrovasculares y deterioro cognitivo a largo plazo. Además, también se afecta el sistema nervioso periférico por la interacción con los receptores ACE2, generando miopatías y neuropatías (251). Por otro lado, existe evidencia de que la anosmia y ageusia son síntomas frecuentes que pueden mantenerse una vez resuelto el cuadro agudo, habiendo observado casos de hasta 95 días (252–254). Un estudio, donde se reclutaron 60 pacientes COVID-19 y 39 controles, analizó resonancias magnéticas cerebrales de los mismos y detectaron anomalías volumétricas y microestructurales en las cortezas olfativas centrales, sustancia blanca parcial en el hemisferio derecho en pacientes COVID-19 recuperados, generando evidencia del daño neurológico (255).

Hasta la fecha se han analizado las complicaciones cardiovasculares, encontrando cuadros de daño miocárdico agudo que implicaría un peor pronóstico a largo plazo desencadenando una potencial insuficiencia cardiaca (256). En China se realizó un estudio a 538 pacientes con más de tres meses de alta hospitalaria donde encontraron que el 13% tenía secuelas cardiovasculares,

siendo la más importante el aumento de la frecuencia cardiaca en reposo, y 7 pacientes informaron de un diagnóstico reciente de hipertensión (257). También se informó sobre un caso de miocarditis en un paciente de 31 años que se desarrolló tres semanas después de la recuperación de COVID-19 (258). En un estudio de cohortes se observó que 78 de 100 pacientes presentaban anomalías en resonancias magnéticas cardiacas con una mediana de 71 días después del diagnóstico y 36 de ellos reportaban disnea y fatiga una vez superado el cuadro agudo (259).

También se han descrito síntomas persistentes en el sistema musculo esquelético y la piel. En una serie de 538 pacientes se observó que 24 (4,5%) de ellos presentaban mialgias importantes y 41 (7,6%) de ellos artralgias. Además, documentaron casos de alopecia mayoritariamente en mujeres (hasta en 154 de los pacientes) que puede deberse a la inflamación asociada (257).

Finalmente, se han realizado diversos estudios referentes a las secuelas psiquiátricas y psicológicas, en donde confirman que la pandemia puede afectar a la salud mental de los pacientes afectados. No se ha podido evidenciar que la etiología esté asociada al proceso inflamatorio del virus de por si, a los efectos del estrés post-traumático o a los efectos del tratamiento utilizado. Los cuadros más frecuentes han sido la depresión y ansiedad (260).

En conclusión, las secuelas y complicaciones fundamentales son la fibrosis pulmonar, deterioro de la función pulmonar, neuropatías, afectación cardiaca y del sistema musculo esquelético. Es importante conocer tales secuelas para elaborar los planes de seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

3.3.7. Factores asociados con la mortalidad

Según la serie publicada por el CDC de China 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 (179).

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) (261).

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

Otras personas, como las que fuman o las que tiene obesidad, también parecen tener mayor riesgo de tener una enfermedad grave. La enfermedad en 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 20). 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.

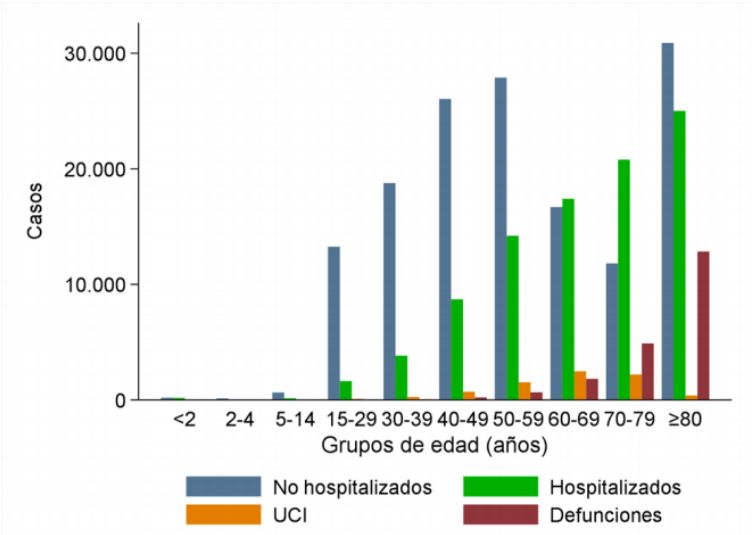
3.4.2. Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial

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 (262). 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 (152). 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 (154). 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 (156,263) sugiere que el tratamiento con ARA II podría resultar beneficioso en los casos graves de COVID-19.

Figura 20. 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 (211).

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; $p < 0,001$)(3,161). 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 (104). 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 (161,188,264).

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 (265). 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 (261).

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 (266). 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 (267). Por otra parte, el grupo de antidiabéticos orales tiazolidinedionas también se han relacionado con una mayor expresión de la ACE2 (268,269).

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 (270,271). 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) (272). 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) (218). 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) (273).

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) (274). 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 4).

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) (274).

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 (275).

En personas con tratamiento crónico con glucocorticoides se ha observado que la infección se puede manifestar con sintomatología atípica (276). 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 (277,278). En una serie de 6 casos trasplantados renales en China presentaron clínica leve y evolucionaron favorablemente incluso manteniendo terapia inmunosupresora (277). 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 (279).

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 (280).

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 (281). Por otra parte, el uso de fármacos antirretrovirales, podría modificar el riesgo de infección y curso clínico (282,283). 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 (284). 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 (284).

3.4.7. Mujeres embarazadas y neonatos

Al inicio de la pandemia se sugirió que la mayoría de las embarazadas podrían pasar la enfermedad de forma leve o asintomática (285–289). En un estudio realizado por el CDC en EE.UU. con más de 400.000 mujeres en edad fértil con COVID-19 sintomático, se comparó la evolución de 23.443 mujeres embarazadas frente a las no embarazadas. Tras ajustar por edad, grupo étnico y comorbilidades, las mujeres embarazadas tuvieron 3 veces más riesgo de ingresar

en UCI que las no embarazadas (IC95% 2,6-3,4) y 1, 7 veces mayor riesgo de morir (IC95% 1,2-2,4) El riesgo absoluto de complicaciones graves en el embarazo se calcula bajo, en relación con el conjunto de la población (290).

Teniendo en cuenta los análisis conjuntos de 77 estudios de cohortes de mujeres embarazadas con COVID-19 que requirieron ingreso, el riesgo de complicaciones graves fue del 13%. Los factores de riesgo asociados a un curso grave de la enfermedad según este estudio fueron: la mayor edad, el mayor índice de masa corporal, la hipertensión crónica, la diabetes preexistente y la pre-eclampsia. Se observó en mujeres embarazadas con COVID-19 una probabilidad 3 veces mayor de parto pretémino y 2 veces mayor de cesárea que las embarazadas no COVID-19 (291).

En una revisión sistemática, donde se incluyeron 44 neonatos con diagnostico COVID positivo, alrededor de la mitad de los recién nacidos tuvieron un contacto documentado con la madre infectada y uno de cada tres recién nacidos infectados fueron re-ingresados desde casa. Uno de cada cuatro estaba asintomático y el resto presentaba síntomas leves típicos de infecciones respiratorias agudas y / o síntomas gastrointestinales. La mayoría tuvieron un buen pronóstico después de una mediana de duración de la hospitalización de 10 días (292).

En conclusión, actualmente se considera que el embarazo es una situación de mayor riesgo de complicaciones del curso clínico de COVID-19, y también constituye un mayor riesgo para el propio curso del embarazo. Si bien la prematuridad es más frecuente, el curso clínico del COVID en neonatos tiene un pronóstico bueno.

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% (293).

3.4.9. Fumadores

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 (294).

En una investigación sistemática realizada por investigadores de EEUU y Grecia se ha evaluado el efecto del tabaco sobre COVID-19 (295). 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 (60).

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) (296).

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.

3.4.10. 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 (297). Por analogía con otras enfermedades respiratorias, la obesidad puede jugar un rol importante en la infección por COVID-19 (298). 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 (299). 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 (300).

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 (301).

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 (302).

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 (303).

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 (304).

3.4.11. 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 (305).

La mayor probabilidad de contagio entre los niños ocurre en sus hogares (306). 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) (307). 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 (308). 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 (309). 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 (310). 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 (311).
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 (195,312,313) e incluso en presencia de alteraciones radiológicas importantes (195). 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 (314). 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 (315). 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 (311).
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 (316). 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 (227).

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 (193). 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.

3.4.12. Personas con enfermedades mentales y afectación de la pandemia en la salud mental

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 (317).

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 (318). 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 (319). 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 (320). 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 (321).

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 (322). 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 (323). 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 (324,325). 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 (326,327).

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 (328). 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) (329). 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)(330) .

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 (331). 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 (332).

Se ha analizado la prevalencia de estrés post traumático, síndrome que engloba recuerdos intrusivos, evasión, cambios en el estado de ánimo y reacciones físicas y emocionales. En un estudio en China, se observó que el 96% de 714 casos con COVID-19 presentaron síntomas de estrés postraumático (333). Sin embargo, otras series han identificado prevalencias más bajas (entre 12 y 18%) (317,334,335).

Finalmente, la prevalencia en el consumo de alcohol y tabaco ha cambiado desde el inicio de la pandemia. En una serie de casos, el 34% de 885 personas de entre 30 y 50 años aumentó la ingesta de alcohol, mientras que el 30% de 1479 menores de 30 años disminuyó el consumo que se explica porque el consumo de alcohol en jóvenes suele producirse en contextos sociales (336). Por otro lado, un estudio identificó dos áreas donde las conductas adictivas aumentaron: (a) el 18,7% de 331 ex bebedores y el 25,3% de 190 ex fumadores habían recaído; (b) El 32,1% de 137 bebedores habituales y el 19,7% de 412 fumadores habituales informaron una mayor cantidad de consumo de alcohol o tabaquismo, así como a internet (337). En una encuesta realizada en Bélgica, las principales razones que motivaron al incremento en el consumo de sustancias fueron por aburrimiento, falta de contacto social, pérdida de la rutina diaria, recompensa tras la jornada laboral y soledad (338).

3.5. Transmisión de SARS-CoV-2 en diferentes entornos

En esta sección se describen los entornos con mayor vulnerabilidad para la transmisión de SARS-CoV-2.

3.5.1. 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 (339,340). 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 (341). 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 (341). 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 (342,343). 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 (344).

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 (339). 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 (339,340,345,346). 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 (340). 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) (339).

3.5.2. Entornos laborales

Uno de los entornos donde se produce mayor transmisión de SARS-CoV-2 son los entornos laborales cerrados y las actividades que suponen una mayor cantidad de contactos interpersonales. La población europea emplea >80% de su jornada laboral en entornos cerrados (347). Las situaciones laborales con concurrencia de personas trabajadoras, las reuniones de trabajo o compartir el espacio sin guardar la debida distancia de seguridad se consideran factores de riesgo para la transmisión de SARS-CoV-2 (348–350), así como el contacto durante los tiempos de descanso en la cafetería, el transporte colectivo o los vestuarios (349).

El "presentismo" consistente en ir al trabajo a pesar de estar sintomático o ser contacto de una persona diagnosticada de COVID-19, es un factor de riesgo evidente, que tiene que ver con el

miedo a perder el trabajo o a las pérdidas económicas en el negocio. En esto también influye la característica del propio trabajo, en el que no sea posible hacerlo a distancia (351).

Además del personal de los sectores sanitario y sociosanitario, que son los que conllevan un mayor riesgo de exposición al SARS-CoV-2, determinadas ocupaciones están más expuestas a personas y por tanto podrían tener un mayor riesgo frente a COVID-19, como por ejemplo los conductores de transporte público, vendedores, carteros, repartidores, limpiadores y personas que trabajan en servicios domésticos. Un estudio en Suecia que comparó los riesgos de las diferentes ocupaciones, encontró un riesgo relativo 4,8 superior (IC 95% 3,9-6) en los conductores de taxi frente a otras ocupaciones, seguido de los conductores de autobús (RR 4,3, 95% CI 3,6–5,1) (352).

3.5.3. Centros sanitarios

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) (60,104). 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). 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 (353). 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 (354). 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 (355). 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 joven y 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 (356). 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 (357). 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 (119). 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%) (358) corresponden a lo esperable para el conjunto de la población de la misma estructura de edad.

3.5.4. Escuelas

- **Transmisión niño-niño**: con la evidencia disponible, se puede decir que la transmisión entre niños es menos eficiente para SARS-CoV-2 que para otras infecciones respiratorias como la gripe (359). La evidencia de esta afirmación deriva de brotes escolares donde se detectaron los casos sintomáticos, lo que podría haber subestimado el total de infectados por no detectar los asintomáticos. En algunos de estos brotes en Francia, Irlanda y Finlandia, los niños enfermos no generaron ningún caso secundario (360–362). Del mismo modo, en Singapur no se identificó ningún caso secundario entre los 103 contactos de dos niños de prescolar y secundaria (363). Por el contrario en Israel, en una escuela de secundaria, diez días después de la reapertura de los colegios con medidas higiénicas de seguridad, se detectó un brote importante con una tasa de ataque de 13,2% entre los estudiantes y 16,5% entre los adultos (364).

- **Transmisión niño-adulto**: parece por la evidencia disponible que los niños no son los transmisores primarios a los adultos en el contexto escolar. Hasta el momento no se han detectado casos secundarios adultos de niños enfermos en este entorno (360).

- **Transmisión adulto-niño:** hay poca documentación al respecto, aunque se han descrito brotes en los que se demuestra que es posible. En Finlandia, 7 de 42 estudiantes expuestos a un profesor infectado tuvieron PCR o serología positiva en el

seguimiento(361). En otro brote en Irlanda ninguno entre 102 niños expuestos a un profesor infectado desarrollaron la enfermedad, aunque sólo se hizo PCR a aquellos niños que referían síntomas (360).

- **Transmisión adulto-adulto:** aunque hay pocos casos descritos, la evidencia parece indicar que el entorno escolar no tiene mayor riesgo para los adultos que otros entornos comunitarios o los domicilios (365).

3.5.5. Población socialmente vulnerable

La evidencia disponible a nivel internacional, así como los brotes vinculados a contextos de precariedad laboral y habitacional detectados en España, ponen de manifiesto que la pandemia de COVID-19 no afecta a todos los colectivos por igual e ilustran la retroalimentación entre la pandemia y la vulnerabilidad social.

La vulnerabilidad social se relaciona con la inseguridad y la indefensión que experimentan algunas comunidades y familias en sus condiciones de vida y con su capacidad para manejar recursos y para movilizar estrategias de afrontamiento (366). Estas personas, por su peor estado de salud de base, presentan un peor pronóstico de la enfermedad (367–369). La pandemia de COVID-19 y las medidas para su control han recrudecido o generado nuevos contextos de vulnerabilidad social debido al impacto socioeconómico desigual entre la población (367–370).

Además, la crisis sanitaria del COVID-19 ha puesto de manifiesto el peso de los determinantes sociales de la salud, es decir, de las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud, de tal forma que las personas en situaciones de vulnerabilidad social suelen soportar también una mayor vulnerabilidad epidemiológica por mayor exposición al contagio, mayores dificultades para el diagnóstico, seguimiento y estudio de contactos, y para mantener las medidas de control de la transmisión (368,371,372).

Algunas de las situaciones de vulnerabilidad social relacionadas con mayor vulnerabilidad epidemiológica al COVID-19 son:

- Los **empleos** que se ejercen de manera presencial por una mayor exposición y la dificultad para seguir las medidas de prevención en los entornos y condiciones laborales precarias (366,373–376).
- Las **viviendas** colectivas con situaciones de hacinamiento, la ausencia de vivienda y la falta de alternativas habitacionales, así como la precariedad de las condiciones habitacionales que dificultan la distancia física y el aislamiento (367,375,377).
- Una **situación económica** precaria dificulta el acceso a material de prevención e higiene y a herramientas telemáticas, así como el seguimiento de algunas medidas por temor a perder las escasas fuentes de ingresos (378).
- En **las zonas de residencia menos favorecidas** con menor nivel socioeconómico, menos servicios, menos redes de apoyo, empleos precarios y esenciales, peores condiciones de vivienda, etc. la incidencia y gravedad por COVID-19 es mayor(366,367).
- Los **sistema sanitario y sociosanitario** tienen características físicas y relacionadas con las tareas que se realizan en ellos que suponen un mayor riesgo de brote en caso de que se produzca algún caso (379,380). Se han detectado barreras de acceso al sistema sanitario y sociosanitario debido a la modalidad telemática (378), a la falta de una cobertura sanitaria

universal efectiva, sobre todo en casos de estancia temporal, situación administrativa no regulada y otras situaciones relacionadas con el estatus migratorio (381,382). La falta de personal para realizar tareas de interpretación o de mediadores interculturales (383–385) y barreras de comunicación relacionadas con la falta de adaptación de los mensajes a personas con discapacidad, además de las dificultades asociadas al idioma para algunos colectivos o a las vías de difusión de los mensajes (373,386).

- Puede existir un retraso diagnóstico y terapéutico e incapacidad para el aislamiento o cuarentena por dificultad de delegar los **cuidados**, sobre todo en familias monoparentales (387).
- El **estigma y discriminación** hacia algunas poblaciones por motivos de identidad de género, orientación sexual, origen, clase social, etnia, dependencia a drogas o comorbilidades, influyen negativamente en la demanda y en la atención de servicios sanitarios (388–396).

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

Sesenta y seis días después de la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 un humano recibió por vez primera el pinchazo de una vacuna candidata frente al virus pandémico (397). Para 5 de noviembre de 2020 eran 36, 14 y 11 las vacunas frente al virus que se encontraban en las fases I, II y III de ensayos clínicos, respectivamente. Por otra parte, seis -de la Federación Rusa y de la República Popular de China- no han concluido la fase III, pero se aplican en situaciones restringidas (398).

Las plataformas tecnológicas en marcha son muy variadas y pueden dividirse en "tradicionales" (inactivadas y atenuadas), recientemente comercializadas (recombinantes y de vectores) y otras que nunca se han utilizado masivamente (ADN y ARN)(399).

De las once vacunas en fase III, cuatro utilizan una plataforma de vectores de adenovirus no replicantes, cuatro utilizan la tecnología clásica de la inactivación vírica, dos ARN mensajero envuelto en una cobertura lipídica y una está basada en subunidades proteicas en forma de una nanopartícula recombinante con saponina como adyuvante (400). De ellas, cuatro pertenecen a la República Popular China (*CanSino Biological* de vectores no replicantes y *Sinovac* y *Sinopharm* de vacunas inactivadas), una a la Federación Rusa (*Gamaleya Research Institute* de adenovirus Ad26 y Ad5 en esquema de *prime-boost* heterólogo), una a Reino Unido (adenovirus de chimpancé del *Oxford Vaccine Group/AstraZeneca*), tres a los Estados Unidos (*Moderna, Inc* de ARN mensajero, *Johnson & Johnson* y *Novavax* de nanopartícula recombinante), una a India (*Bharat Biotech*, vacuna inactivada) y una última a Alemania/Estados Unidos (*Pfizer/BioNTech* de ARN mensajero)[4]. En fases previas se encuentran vacunas de subunidades proteicas o de "*virus like particles*" (401,402). En estos estudios se ha medido la inmunidad humoral y celular. Para la primera se utilizan los anticuerpos de unión (*binding*) del tipo de IgG, IgM e IgA que se fijan a proteinas purificadas del virus SARS-CoV-2 (RBD y/o Spike) y se miden

mediante técnica ELISA. También se detectan los anticuerpos neutralizantes IgG que determinan su capacidad funcional para evitar la infección del virus *in vitro*. Las respuestas celulares se analizan mediante la evaluación de los linfocitos T (LT) CD4+ y LT CD8+ con la expresión de citoquinas que pueden condicionar respuestas Th1 (IL-2, INF-Y y TNF-2) o respuestas Th2 (IL-4, IL-5 o IL-17) asociadas a fenómenos de inmunopatogenicidad (403).

En esta revisión, se analizan los datos disponibles de aquellas vacunas en desarrollo cuyas compañías han publicado resultados (404).

4.1. Moderna, Inc. mRNA-1273

Es una vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteina de superficie S (*spike*) encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis en los días 0 y 29. La vacuna produce efectos sistémicos en una alta proporción de vacunados que aumentan tras la segunda dosis. Son menos frecuentes en los mayores de 55 años.

Induce producción de anticuerpos frente a la *spike* tras la primera dosis y anticuerpos neutralizantes tras la segunda en menores y mayores de 55 años, incluso frente al clado 614G. Induce respuestas inmunes celulares CD4+ con perfil de citoquinas Th1. En primates no humanos vacunados previene la replicación en vías respiratorias altas y bajas tras la inoculación del virus, sin respuestas Th2 que pudieran sugerir la aparición de cuadros de “enfermedad pulmonar aumentada asociada a la vacuna" (VAERD, por sus siglas en inglés de Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease). El almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas y es muy termosensible una vez descongelada. La fase III ha incluido a 30.000 participantes de 18 o más años (405–408).

4.2 Pfizer/BioNTech. BNT162b2

Es una vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteina de superficie S (*spike*) encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis separadas por 21 días. Tiene una reactogenicidad sistémica de moderada intensidad tras la segunda dosis que es menor en los de más de 65 años. Induce buenas respuestas inmunes humorales que mejoran tras la segunda dosis, incluidos los mayores de 65 años. Las respuestas celulares son de CD4+ y CD8+ con perfil polarizado hacia Th1. Las vías respiratorias altas y bajas de los primates no humanos vacunados quedan protegidas tras la inoculación del virus intratraqueal e intranasal. El almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas y es muy termosensible una vez descongelada. La fase III ha incluido a 44.000 participantes de 18 o más años (409–414)

4.3. Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19. AZD1222

Es una vacuna en la que la glicoproteina S se vehiculiza en un adenovirus de chimpancé no replicante con un esquema de vacunación de dos dosis de $5x10^{10}$ partículas víricas a los 0 y 28 días en voluntarios de 18 a 55 años. La reactogenicidad es ligeramente superior a la de la vacuna MenACYW-TT utilizada como placebo, mejorando con paracetamol profiláctico pero sin reducir la inmunogenicidad.

Produce anticuerpos frente a S y anticuerpos neutralizantes en todos los participantes tras la segunda dosis y no se ha constatado interferencia entre la inmunidad previa anti-vector y la respuesta inmune a la primera y a la segunda dosis. Genera, también, respuestas inmunes celulares. Los anticuerpos frente al vector generados tras la primera dosis no parecen influir en la respuesta humoral al *booste*r homólogo, pero sí en la respuesta celular. En primates no humanos, la vacuna evita o reduce la replicación vírica en el tracto respiratorio inferior. Las condiciones de conservación son las habituales de los programas sistemáticos de vacunación. La fase III ha incluido a 30.000 participantes (117,415).

4.4. Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson. Ad26.COV2.S

Vacuna en la que la glicoproteina S se vehiculiza en un adenovirus humano 26 no replicante, con un esquema de vacunación con una dosis de $5x10^{10}$ partículas víricas.

El perfil de seguridad es aceptable, con menor reactogenicidad en mayores de 65 años. Una dosis de vacuna genera respuestas de anticuerpos neutralizantes en todas las edades, incluidos los de 65 años o más. Induce, además, respuestas CD4+ Th1 y CD8+ T, sin respuestas Th2 y en los animales vacunados no se aprecia, tras la inoculación del virus, una expansión de las respuestas neutralizantes y de células T, lo que sugiere una mínima o ausente replicación vírica en tracto respiratorio superior e inferior. Las condiciones de conservación son las habituales. La fase III del ensayo clínico incluye 60.000 participantes (416,417) .

4.5 Novavax. NVX-CoV2373

Es una vacuna nanopartícula construida con la proteína S íntegra obtenida por técnicas recombinantes en baculovirus infectante de células de insecto *Spodoptera frugiperda*. Incluye como adyuvante una saponina Matrix-M1, con un esquema de vacunación es de dos dosis separadas por tres semanas.

La vacuna tiene un buen perfil de seguridad y genera respuestas de anticuerpos neutralizantes superiores a los de los convalecientes de COVID-19. Induce, adicionalmente, respuestas celulares con perfil de citoquinas Th1. Tras una prueba de la inoculación del virus en primates no humanos,

es muy escasa la presencia de virus replicante en el tracto respiratorio inferior y nula en el superior. Las condiciones de conservación son las habituales para las vacunas de los programas poblacionales (2ºC-8ºC) (418–420)

5. 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. Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, Schön J, Sehl J, Wylezich C, et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. Lancet Microbe [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 10 de agosto de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30089-6/abstract

11. 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

12. 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

13. WHO | SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark [Internet]. WHO. [citado 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/06-november-2020-mink-associated-sars-cov2-denmark/en/

14. 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

15. Aragón EP de. Un brote sin precedentes obliga a sacrificar a casi 100.00 visones [Internet]. El Periódico de Aragón. [citado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.elperiodicodearagon.com/noticias/aragon/gobierno-aragon-sacrificara-92-700-visones-granja-puebla-valverde_1428621.html

16. 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/

17. 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

18. Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Chao CYH, et al. Modality of human expired aerosol size distributions. J Aerosol Sci [Internet]. 1 de diciembre de 2011 [citado 20 de octubre de 2020];42(12):839-51. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021850211001200

19. Milton. A Rosetta Stone for Understanding Infectious Drops and Aerosols. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 5 de octubre de 2020];9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706376/

20. Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. Science [Internet]. 5 de octubre de 2020 [citado 6 de octubre de 2020]; Disponible en: https://science.sciencemag.org/content/early/2020/10/02/science.abf0521

21. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. Environ Int [Internet]. noviembre de 2020 [citado 6 de octubre de 2020];144:106039. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413047/

22. Jones, Brosseau. Aerosol transmission of infectious disease. Journal of occupational and environmental medicine [Internet]. 2015 [citado 6 de octubre de 2020];57(5):501-8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25816216/

23. 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

24. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Hartman A, Weaver SC, Plante KS, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. Emerg Infect Dis [Internet]. septiembre de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];26(9):2168-71. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454081/

25. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature [Internet]. junio de 2020 [citado 20 de octubre de 2020];582(7813):557-60. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2271-3

26. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. Sci Rep [Internet]. 29 de julio de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391640/

27. Lednicky JA, Lauzardo M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. medRxiv [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado 20 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418726/

28. Richard. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. Nature communications [Internet]. 7 de agosto de 2020 [citado 20 de octubre de 2020];11(1):3496. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641684/

29. Chan JF-W, Yuan S, Zhang AJ, Poon VK-M, Chan CC-S, Lee AC-Y, et al. Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 30 de mayo de 2020 [citado 1 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314229/

30. 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

31. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. Emerg Infect Dis [Internet]. julio de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];26(7):1628-31. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323555/

32. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. Sci Rep [Internet]. 20 de febrero de 2019 [citado 20 de octubre de 2020];9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382806/

33. Miller SL, Nazaroff WW, Jimenez JL, Boerstra A, Buonanno G, Dancer SJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event. Indoor Air [Internet]. 26 de septiembre de 2020 [citado 20 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537089/

34. Moriarty LF. Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 1 de octubre de 2020];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e3.htm

35. In-flight Transmission Cluster of COVID-19: A Retrospective Case Series | medRxiv [Internet]. [citado 13 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20040097v1

36. Shen Y. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. JAMA Internal Medicine [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 13 de octubre de 2020]; Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2770172

37. Ortiz Bezara ME, Thurman A, Pezzulo AA, Leidinger MR, Klesney-Tait JA, Karp PH, et al. Heterogeneous expression of the SARS-Coronavirus-2 receptor ACE2 in the human respiratory tract. bioRxiv [Internet]. 13 de agosto de 2020 [citado 13 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302220/

38. Lukassen. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. EMBO journal [Internet]. 18 de mayo de 2020 [citado 13 de octubre de 2020];39(10):e105114. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246845/

39. 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.

40. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. Cell [Internet]. 23 de julio de 2020 [citado 29 de octubre de 2020];182(2):429-446.e14. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306759

41. Yang C, Li Y, Xiao S-Y. Differential expression of ACE2 in the respiratory tracts and its relationship to COVID-19 pathogenesis. EBioMedicine [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];60. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30380-7/abstract

42. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. Lancet Microbe [Internet]. 2 de abril de 2020 [citado 28 de abril de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/abstract

43. Goldman E. Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites. Lancet Infect Dis [Internet]. agosto de 2020 [citado 10 de agosto de 2020];20(8):892-3. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333993/

44. 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;

45. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [citado 10 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions

46. 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;

47. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. EBioMedicine [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];59. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30327-3/abstract

48. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? | bioRxiv [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.18.101485v1

49. Schwartz DA, Thomas KM. Characterizing COVID-19 maternal-fetal transmission and placental infection using comprehensive molecular pathology. EBioMedicine [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];60. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30359-5/abstract

50. 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

51. 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;

52. 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

53. 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;

54. 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/

55. 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/

56. 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/

57. 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

58. 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

59. 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;

60. 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

61. 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;

62. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. BMJ Open [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];10(8):e039652. Disponible en: https://bmjopen.bmj.com/content/10/8/e039652

63. 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;

64. 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;

65. 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

66. 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

67. 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

68. 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;

69. 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/

70. 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

71. 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

72. 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.

73. 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 28 de abril de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30287-5/abstract

74. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445491/

75. Carfì A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA [Internet]. 11 de agosto de 2020 [citado 19 de octubre de 2020];324(6):603-5. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603

76. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population | medRxiv [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.07.20208702v2

77. 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

78. 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.

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

80. 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

81. 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

82. 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

83. 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.

84. 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;

85. 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;

86. 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).

87. 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

88. Adam DC, Wu P, Wong JY, Lau EHY, Tsang TK, Cauchemez S, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. Nat Med [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];1-6. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41591-020-1092-0

89. Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. Wellcome Open Res [Internet]. 10 de julio de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];5:67. Disponible en: https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-67/v3

90. 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;

91. 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;

92. 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;

93. 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/

94. 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;

95. 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;

96. 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;

97. 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

98. 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

99. Gupta. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review. Colorectal disease [Internet]. junio de 2020 [citado 3 de agosto de 2020];22(6):611-20. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418307/

100. 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

101. 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;

102. 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;

103. 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#

104. 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;

105. Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, van Doremalen N, Pérez-Pérez L, Schulz J, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature [Internet]. 12 de mayo de 2020 [citado 3 de agosto de 2020];1-5. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2324-7

106. 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

107. 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

108. Brouwer P, Caniels T, van der Straten K, Snitselaar J, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent Neutralizing Antibodies From COVID-19 Patients Define Multiple Targets of Vulnerability. Science [Internet]. 15 de junio de 2020 [citado 19 de junio de 2020];369(6504). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540902/?from_single_result=Potent+neutralizing+antibodies+from+COVID-19+patients+define+multiple+targets+of+vulnerability

109. 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

110. 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

111. 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

112. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He W-T, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. Science. 15 de junio de 2020;

113. Grifoni, Weiskopf, Ramirez, Mateus, Dan JM, Moderbacher, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell [Internet]. 20 de mayo de 2020 [citado 25 de mayo de 2020]; Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306103

114. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature [Internet]. 29 de julio de 2020 [citado 10 de agosto de 2020];1-8. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2598-9

115. Deng W, Bao L, Liu J, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. Science [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 27 de agosto de 2020];369(6505):818-23. Disponible en: https://science.sciencemag.org/content/369/6505/818

116. Addetia A, Crawford KH, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang M, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with high attack rate. medRxiv [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 27 de agosto de 2020];2020.08.13.20173161. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.13.20173161v1

117. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 20 de julio de 2020;

118. 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/

119. 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

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

121. 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.

122. 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.

123. 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;

124. 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

125. 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

126. 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;

127. 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;

128. 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

129. 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

130. 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;

131. 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.

132. GISAID - Initiative [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.gisaid.org/

133. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell [Internet]. 20 de agosto de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];182(4):812-827.e19. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420308205

134. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.12.148726v1

135. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.04.187757v2

136. The D614G mutation in the SARS-CoV2 Spike protein increases infectivity in an ACE2 receptor dependent manner | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.21.214932v1

137. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 Spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity | medRxiv [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.31.20166082v1

138. The Spike D614G mutation increases SARS-CoV-2 infection of multiple human cell types | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.14.151357v2

139. Toyoshima Y, Nemoto K, Matsumoto S, Nakamura Y, Kiyotani K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. J Hum Genet [Internet]. 22 de julio de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];1-8. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s10038-020-0808-9

140. Becerra-Flores M, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. Int J Clin Pract. 6 de mayo de 2020;e13525.

141. D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization. | medRxiv [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.22.20159905v1

142. Hu J, He C-L, Gao Q-Z, Zhang G-J, Cao X-X, Long Q-X, et al. The D614G mutation of SARS-CoV-2 spike protein enhances viral infectivity and decreases neutralization sensitivity to individual convalescent sera. bioRxiv [Internet]. 20 de junio de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];2020.06.20.161323. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.20.161323v1

143. Young BE, Fong S-W, Chan Y-H, Mak T-M, Ang LW, Anderson DE, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. Lancet Lond Engl. 18 de agosto de 2020;

144. Peñarrubia L, Ruiz M, Porco R, Rao SN, Juanola-Falgarona M, Manissero D, et al. Multiple assays in a real-time RT-PCR SARS-CoV-2 panel can mitigate the risk of loss of sensitivity by new genomic variants during the COVID-19 outbreak. Int J Infect Dis [Internet]. agosto de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];97:225-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289722/

145. Osório NS, Correia-Neves M. Implication of SARS-CoV-2 evolution in the sensitivity of RT-qPCR diagnostic assays. Lancet Infect Dis. 28 de mayo de 2020;

146. Nextstrain [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://nextstrain.org/

147. Comas I. Proyecto COV20/00140 Una perspectiva genómica de la pandemia: lecciones en salud pública [Internet]. Centro Superior de Investigaciones Científicas; [citado 27 de octubre de 2020]. Disponible en: https://digital.csic.es/handle/10261/221802

148. 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.

149. 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.

150. 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.

151. 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.

152. 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.

153. 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=

154. 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.

155. 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.

156. 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.

157. 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.

158. 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.

159. 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.

160. 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

161. 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;

162. 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.

163. 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).

164. 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.

165. 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;

166. 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;

167. 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.

168. 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.

169. 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.

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

171. 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;

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

173. 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.

174. 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;

175. 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

176. 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

177. 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

178. 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/

179. 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

180. 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;

181. 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

182. 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

183. 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

184. 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;

185. 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

186. 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/

187. 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;

188. 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

189. 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

190. 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;

191. 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;

192. Haehner. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties [Internet]. 2020 [citado 3 de agosto de 2020];82(4):175-80. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526759/

193. 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

194. 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

195. 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;

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

197. 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

198. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 4 de agosto de 2020;

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

200. 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.

201. 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

202. 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

203. 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;

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

205. 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.

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

207. 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.

208. 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.

209. 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

210. 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

211. 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

212. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med. 28 de julio de 2020;

213. 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;

214. 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

215. 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

216. 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

217. 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;

218. 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

219. 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/

220. 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/

221. 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

222. 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/

223. 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/

224. 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/

225. 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.

226. 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

227. 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

228. 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.

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

230. 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

231. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 22 de abril de 2020;323(20):2052-9.

232. To. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];ciaa1275. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840608/

233. Tillet R. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. Lancet Infect Dis [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30764-7/fulltext

234. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 5 de septiembre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499557/

235. Prado-Vivar B, Becerra-Wong M, Guadalupe JJ, Marquez S, Gutierrez B, Rojas-Silva P, et al. COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-CoV-2 Variant, First Confirmed Event in South America. [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 sep [citado 5 de noviembre de 2020]. Report No.: ID 3686174. Disponible en: https://papers.ssrn.com/abstract=3686174

236. Threat Assessment Brief: Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2

237. What reinfections mean for COVID-19? [citado 5 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30783-0/fulltext

238. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect [Internet]. 2020 [citado 26 de octubre de 2020];266-75. Disponible en: https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046

239. Davis B, Rothrock AN, Swetland S, Andris H, Davis P, Rothrock SG. Viral and atypical respiratory co-infections in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Emerg

Physicians Open [Internet]. 19 de junio de 2020 [citado 26 de octubre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323310/

240. Olsen SJ. Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 29 de octubre de 2020];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6937a6.htm

241. Ma S, Lai X, Chen Z, Tu S, Qin K. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. Int J Infect Dis [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 27 de octubre de 2020];96:683-7. Disponible en: https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30375-1/abstract

242. Yue H, Zhang M, Xing L, Wang K, Rao X, Liu H, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. J Med Virol [Internet]. 2020 [citado 27 de octubre de 2020];92(11):2870-3. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26163

243. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. Lancet Infect Dis [Internet]. octubre de 2020;20(10):1115-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888409

244. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med [Internet]. mayo de 2020;52(5):jrm00063. Disponible en: http://europepmc.org/abstract/MED/32449782

245. Dasgupta A, Kalhan A, Kalra S. Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. JPMA J Pak Med Assoc [Internet]. mayo de 2020;70(Suppl 3)(5):S131-5. Disponible en: http://europepmc.org/abstract/MED/32515393

246. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. Kuwano K, editor. Pulm Med [Internet]. 11 de agosto de 2020;2020:6175964. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2020/6175964

247. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos D A, Tzanakis N, Antoniou K M. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era (Review). Exp Ther Med [Internet]. 1 de septiembre de 2020;20(3):2557-60. Disponible en: https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980

248. Wei J, Yang H, Lei P, Fan B, Qiu Y, Zeng B, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. J X-Ray Sci Technol [Internet]. 2020;28(3):383-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474479

249. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. Korean J Radiol. junio de 2020;21(6):746-55.

250. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. Eur Respir J [Internet]. 18 de junio de 2020;55(6):2001217. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381497

251. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. Front Neurol [Internet]. 23 de junio de 2020;11:640-640. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655489

252. Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto GR, Lessa MM, et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19,. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:490-6.

253. Li J, Long X, Zhu C, Wang H, Wang T, Lin Z, et al. Olfactory Dysfunction in Recovered Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. Mov Disord Off J Mov Disord Soc [Internet]. julio de 2020;35(7):1100-1. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468632

254. Otte M, Klussmann J, Luers J. Persisting olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. J Infect [Internet]. septiembre de 2020;81(3):e58. Disponible en: http://europepmc.org/abstract/MED/32592702

255. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. EClinicalMedicine [Internet]. 3 de agosto de 2020;25:100484-100484. Disponible en: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32838240/Cerebral_Micro-Structural_Changes_in_COVID-19_Patients_-_An_MRI-based_3-month_Follow-up_Study.

256. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. Heart Rhythm [Internet]. 26 de junio de 2020;S1547-5271(20)30625-1. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599178

257. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 23 de septiembre de 2020; Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20305759

258. Sardari A, Tabarsi P, Borhany H, Mohiaddin R, Houshmand G. Myocarditis detected after COVID-19 recovery. Eur Heart J Cardiovasc Imaging [Internet]. mayo de 2020; Disponible en: http://europepmc.org/abstract/MED/32462177

259. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol [Internet]. 27 de julio de 2020 [citado 19 de octubre de 2020]; Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557

260. Szcześniak D, Gładka A, Misiak B, Cyran A, Rymaszewska J. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 10 de enero de 2021;104:110046-110046. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730915

261. 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;

262. 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

263. 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

264. WONG CK, LAM CWK, WU AKL, IP WK, LEE NLS, CHAN IHS, 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/

265. 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

266. 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;

267. 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.

268. 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.

269. 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.

270. 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

271. 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.

272. 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

273. 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/

274. 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.

275. 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.

276. 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.

277. 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;

278. 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;

279. 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;

280. 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;

281. 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/

282. 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

283. 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/

284. 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

285. 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

286. 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.

287. 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.

288. 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;

289. 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;

290. Zambrano LD. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6944e3.htm

291. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 12 de noviembre de 2020];370. Disponible en: https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3320

292. Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, Borellini M, Calgaro S, Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 12 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://fn.bmj.com/content/early/2020/09/17/archdischild-2020-319837

293. 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

294. 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

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

296. 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;

297. 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

298. 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.

299. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. Respir Investig. julio de 2019;57(4):376-9.

300. 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

301. 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.

302. 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;

303. 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;

304. 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

305. 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

306. 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.

307. 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;

308. Jing Q-L, Liu M-J, Zhang Z-B, Fang L-Q, Yuan J, Zhang A-R, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective

cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. 17 de junio de 2020 [citado 3 de agosto de 2020];0(0). Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30471-0/abstract

309. 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;

310. 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

311. 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.

312. 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.

313. 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;

314. 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

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

316. 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;

317. 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

318. 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;

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

320. 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.

321. 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

322. 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.

323. 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.

324. 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.

325. 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.

326. 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.

327. 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.

328. 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.

329. 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.

330. 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.

331. 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).

332. 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).

333. Bo H-X, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. Psychol Med [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2020];1-2. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200846/

334. González-Sanguino C, Ausín B, Castellanos MÁ, Saiz J, López-Gómez A, Ugidos C, et al. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. Brain Behav Immun [Internet]. julio de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];87:172-6. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219372/

335. Karatzias T, Shevlin M, Murphy J, McBride O, Ben-Ezra M, Bentall RP, et al. Posttraumatic Stress Symptoms and Associated Comorbidity During the COVID-19 Pandemic in Ireland: A Population-Based Study. J Trauma Stress [Internet]. 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];33(4):365-70. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jts.22565

336. Glowacz. Psychological distress during the COVID-19 lockdown: The young adults most at risk. Psychiatry Res [Internet]. 25 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33007682/

337. Sun Y, Li Y, Bao Y, Meng S, Sun Y, Schumann G, et al. Brief Report: Increased Addictive Internet and Substance Use Behavior During the COVID-19 Pandemic in China. Am J Addict [Internet]. 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];29(4):268-70. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajad.13066

338. Vanderbruggen N, Matthys F, Laere SV, Zeeuws D, Santermans L, Ameele SV den, et al. Self-Reported Alcohol, Tobacco, and Cannabis Use during COVID-19 Lockdown Measures: Results from a Web-Based Survey. Eur Addict Res [Internet]. 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];26(6):309-15. Disponible en: https://www.karger.com/Article/FullText/510822

339. 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/

340. 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

341. 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;

342. 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;

343. 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

344. 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;

345. 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.

346. 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

347. Schweizer C, Edwards RD, Bayer-Oglesby L, Gauderman WJ, Ilacqua V, Juhani Jantunen M, et al. Indoor time–microenvironment–activity patterns in seven regions of Europe. J Expo Sci Environ Epidemiol [Internet]. marzo de 2007 [citado 25 de agosto de 2020];17(2):170-81. Disponible en: https://www.nature.com/articles/7500490

348. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 4 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468

349. Dyal JW. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities — 19 States, April 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 25 de agosto de 2020];69. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6918e3.htm

350. Park SY, Kim Y-M, Yi S, Lee S, Na B-J, Kim CB, et al. Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea - Volume 26, Number 8—August 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [citado 25 de agosto de 2020]; Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-1274_article

351. Baker MG. Nonrelocatable Occupations at Increased Risk During Pandemics: United States, 2018. Am J Public Health [Internet]. agosto de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];110(8):1126-32. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349441/

352. Förekomst av covid-19 i olika yrkesgrupper — Folkhälsomyndigheten [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/f/forekomst-av-covid-19-i-olika-yrkesgrupper/

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

354. 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

355. 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

356. 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

357. Garcia-Basteiro. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. Nat Commun [Internet]. 7 de agosto de 2020 [citado 3 de agosto de 2020];11(1):3500. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641730/

358. 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

359. Viner RM, Russell SJ, Croker H, Packer J, Ward J, Stansfield C, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. Lancet Child Adolesc Health [Internet]. mayo de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];4(5):397-404. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270629/

360. Heavey L, Casey G, Kelly C, Kelly D, McDarby G. No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. mayo de 2020;25(21).

361. Transmission of SARS-CoV-2 following exposure in school settings: experience from two Helsinki area exposure incidents. | medRxiv [Internet]. [citado 25 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.20.20156018v1

362. Danis K, Epaulard O, Bénet T, Gaymard A, Campoy S, Botelho-Nevers E, et al. Cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the French Alps, February 2020. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 de julio de 2020;71(15):825-32.

363. Yung CF, Kam K-Q, Nadua KD, Chong CY, Tan NWH, Li J, et al. Novel coronavirus 2019 transmission risk in educational settings. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 25 de junio de 2020;

364. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, Libal E, Bitan M, Cardash T, et al. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. julio de 2020;25(29).

365. Torres JP, Piñera C, De La Maza V, Lagomarcino AJ, Simian D, Torres B, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in blood in a large school community subject to a Covid-19 outbreak: a cross-sectional study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 10 de julio de 2020;

366. Ramasco-Gutiérrez M, Heras-Mosteiro J, Garabato-González S, Aránguez-Ruiz E, Aguirre Martín-Gil R. [Health vulnerability mapping in the Community of Madrid (Spain)]. Gac Sanit. octubre de 2017;31(5):432-5.

367. Bambra C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. J Epidemiol Community Health. 13 de junio de 2020;

368. Glover RE, van Schalkwyk MC, Akl EA, Kristjannson E, Lotfi T, Petkovic J, et al. A framework for identifying and mitigating the equity harms of COVID-19 policy interventions. J Clin Epidemiol. 8 de junio de 2020;

369. Guidance on the provision of support for medically and socially vulnerable populations in EU/EEA countries and the United Kingdom during the COVID-19 pandemic [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-medically-and-socially-vulnerable-populations-covid-19

370. Patel JA, Nielsen FBH, Badiani AA, Assi S, Unadkat VA, Patel B, et al. Poverty, inequality and COVID-19: the forgotten vulnerable. Public Health. junio de 2020;183:110-1.

371. Actions for consideration in the care and protection of vulnerable population groups for COVID-19 [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/westernpacific/internal-publications-detail/WPR-DSE-2020-021-eng

372. Marmot M. Society and the slow burn of inequality. Lancet Lond Engl. 2 de mayo de 2020;395(10234):1413-4.

373. Farley JH, Hines J, Lee NK, Brooks SE, Nair N, Brown CL, et al. Promoting health equity in the era of COVID-19. Gynecol Oncol. julio de 2020;158(1):25-31.

374. Coronavirus (COVID-19) related deaths by occupation, England and Wales: deaths registered up to and including 25 May 2020 - Office for National Statistics [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.ons.gov.uk/releases/coronaviruscovid19relateddeathsbyoccupationenglandandwalesdeathsregistereduptoandincluding25may2020

375. Khalatbari-Soltani S, Cumming RC, Delpierre C, Kelly-Irving M. Importance of collecting data on socioeconomic determinants from the early stage of the COVID-19 outbreak onwards. J Epidemiol Community Health. agosto de 2020;74(8):620-3.

376. Jonay. Posicionamiento SESPAS sobre el impacto de la COVID-19 en los colectivos más vulnerables [Internet]. Sespas. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en:

https://sespas.es/2020/04/06/posicionamiento-sespas-sobre-el-impacto-de-la-covid-19-en-los-colectivos-mas-vulnerables/

377. Harlem G, Lynn M. Descriptive analysis of social determinant factors in urban communities affected by. J Public Health Oxf Engl. 18 de agosto de 2020;42(3):466-9.

378. Beaunoyer E, Dupéré S, Guitton MJ. COVID-19 and digital inequalities: Reciprocal impacts and mitigation strategies. Comput Hum Behav. octubre de 2020;111:106424.

379. Bouza E, Pérez-Granda MJ, Escribano P, Fernández-Del-Rey R, Pastor I, Moure Z, et al. Outbreak of COVID-19 in a nursing home in Madrid. J Infect. 25 de junio de 2020;

380. Giesen C, Diez-Izquierdo L, Saa-Requejo CM, Lopez-Carrillo I, Lopez-Vilela CA, Seco-Martinez A, et al. Epidemiological characteristics of the COVID-19 outbreak in a secondary hospital in Spain. Am J Infect Control. 11 de julio de 2020;

381. 3design.es. Trabajando en Positivo publica un Informe sobre el impacto de la Covid-19 en colectivos en exclusión social [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: http://www.trabajandoenpositivo.org/noticias/Informe_exclusion_social

382. ¿Qué pasa con quienes no tienen casa ni acceso a la sanidad? [Internet]. Médicos del Mundo. 2020 [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.medicosdelmundo.org/actualidad-y-publicaciones/noticias/que-pasa-con-quienes-no-tienen-casa-ni-acceso-la-sanidad

383. Serrano Gallardo P. COVID-19: vulnerability in the eye of the hurricane. Enfermeria Clin. 23 de mayo de 2020;

384. Koh D. Migrant workers and COVID-19. Occup Environ Med. septiembre de 2020;77(9):634-6.

385. coronavirusysaludpublica. Repercusiones del coronavirus en poblaciones en situación de vulnerabilidad social: personas migrantes y minorías étnicas | Comprender el COVID-19 desde una perspectiva de salud pública [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.easp.es/web/coronavirusysaludpublica/repercusiones-del-coronavirus-en-poblaciones-en-situacion-de-vulnerabilidad-social-personas-migrantes-y-minorias-etnicas/

386. Kluge HHP, Jakab Z, Bartovic J, D'Anna V, Severoni S. Refugee and migrant health in the COVID-19 response. Lancet Lond Engl. 18 de abril de 2020;395(10232):1237-9.

387. Gálvez AMP, Romero BB, Trigo SB, Serrano ML. [ELDERLY PEOPLE, DEPENDENCY AND VULNERABILITY IN THE CORONAVIRUS PANDEMIC: AN EMERGENCY FOR A SOCIAL AND HEALTH INTEGRATION.]. Enfermeria Clin. 16 de mayo de 2020;

388. Nuevas necesidades observadas por las entidades sociales ante el Coronavirus [Internet]. EAPN-España | Información actualizada sobre el COVID19. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.eapn.es/covid19/publicaciones/10/nuevas-necesidades-observadas-por-las-entidades-sociales-ante-el-coronavirus

389. Mesa Vieira C, Franco OH, Gómez Restrepo C, Abel T. COVID-19: The forgotten priorities of the pandemic. Maturitas. junio de 2020;136:38-41.

390. Devakumar D, Shannon G, Bhopal SS, Abubakar I. Racism and discrimination in COVID-19 responses. Lancet Lond Engl. 11 de abril de 2020;395(10231):1194.

391. Turner-Musa J, Ajayi O, Kemp L. Examining Social Determinants of Health, Stigma, and COVID-19 Disparities. Healthc Basel Switz. 12 de junio de 2020;8(2).

392. Kavoor AR. COVID-19 in People with Mental Illness: Challenges and Vulnerabilities. Asian J Psychiatry. junio de 2020;51:102051.

393. El impacto del COVID 19 en la población gitana - Publicaciones propias - Fundación Secretariado Gitano [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.gitanos.org/centro_documentacion/publicaciones/fichas/131119.html.es

394. Dubey MJ, Ghosh R, Chatterjee S, Biswas P, Chatterjee S, Dubey S. COVID-19 and addiction. Diabetes Metab Syndr. 9 de junio de 2020;14(5):817-23.

395. Jenkins WD, Bolinski R, Bresett J, Van Ham B, Fletcher S, Walters S, et al. COVID-19 During the Opioid Epidemic - Exacerbation of Stigma and Vulnerabilities. J Rural Health Off J Am Rural Health Assoc Natl Rural Health Care Assoc. 11 de abril de 2020;

396. Ministerio de Sanidad. Estudio impacto COVID-19 en población gitana, 2020 [Internet]. 2020 [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/desigualdadSalud/EquidadComunGitana.htm

397. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y

398. Corum J, Wee S-L, Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker. The New York Times [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html

399. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature [Internet]. octubre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];586(7830):516-27. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3

400. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines_3nov2020 [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

401. Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. The Lancet [Internet]. 6 de junio de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];395(10239):1751-2. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31252-6/abstract

402. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. Immunity [Internet]. 14 de abril de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];52(4):583-9. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301205

403. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. Cell

[Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];183(1):158-168.e14. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420310084

404. Coronavirus: the Commission approves third contract to ensure access to a potential vaccine [Internet]. European Commission. 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/commission/commissioners/2019-2024/president/announcements/coronavirus-commission-approves-third-contract-ensure-access-potential-vaccine_en

405. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med. 14 de julio de 2020;

406. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med [Internet]. 29 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];0(0):null. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436

407. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. N Engl J Med [Internet]. 15 de octubre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];383(16):1544-55. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671

408. ACIP August 2020 Presentation Slides | Immunization Practices | CDC [Internet]. 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2020-08.html

409. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature [Internet]. 12 de agosto de 2020 [citado 25 de agosto de 2020];1-8. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2639-4

410. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med [Internet]. 14 de octubre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];0(0):null. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906

411. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine | medRxiv [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20140533v1

412. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. bioRxiv [Internet]. 8 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];2020.09.08.280818. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.08.280818v1

413. WEBINAR: Making a COVID-19 Vaccine at Warp Speed (2020-09-23) [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.immunizepa.org/event/webinar-making-a-covid-19-vaccine-at-warp-speed/

414. Gelles D. How to Ship a Vaccine at –80°C, and Other Obstacles in the Covid Fight. The New York Times [Internet]. 19 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.nytimes.com/2020/09/18/business/coronavirus-covid-vaccine-cold-frozen-logistics.html

415. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature [Internet]. 30 de julio de 2020 [citado 3 de agosto de 2020];1-8. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2608-y

416. Sadoff J, Gars ML, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Groot AM de, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv [Internet]. 25 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];2020.09.23.20199604. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.23.20199604v1

417. Mercado N. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques [Internet]. Nature. 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731257/

418. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2 de septiembre de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];0(0):null. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920

419. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. bioRxiv [Internet]. 6 de agosto de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020]; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418715/

420. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian J-H, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. bioRxiv [Internet]. 19 de agosto de 2020 [citado 6 de noviembre de 2020];2020.08.18.256578. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.08.18.256578v1