

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Enfermedad por coronavirus, COVID-19

Actualización, 17 de abril 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:

Fuente de infección	Marcadores de gravedad
Transmisión animal-humano	COVID-19 en distintos grupos de personas:
Transmisión humano-humano	Enfermedad pulmonar crónica
Periodo de incubación	Cáncer
Número básico y efectivo de reproducción	Inmunodepresión
Transmisión en centros sanitarios	Mujeres embarazadas y neonatos
Fisiopatología	Tabaco
Sintomatología	Obesidad
Comorbilidades	Edad menor de 18 años

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	4
1.1. Descripción epidemiológica	4
1.2. Fuente de infección	4
1.3. Transmisión	5
1.3.1. Mecanismo de transmisión animal-humano	5
1.3.2. Mecanismo de transmisión humano-humano	5
1.3.3. Inactivación de SARS-CoV-2	6
1.3.4. Periodo de incubación e intervalo serial. Transmisión a partir de casos asintomáticos.	7
1.3.6. Tasa de ataque secundario	8
1.3.7. Número básico (R0) y efectivo (Re) de reproducción	8
1.3.8. Transmisión en centros sanitarios	9
1.3.9. Periodo infectivo: evolución de la carga viral en muestras clínicas	10
1.3.10. Generación de inmunidad	11
1.4. Distribución por edad y sexo	13
1.5. Gravedad y letalidad	13
2. Información microbiológica	14
2.1 Características generales de los coronavirus	14
2.2. Características de SARS-CoV-2 y estudios filogenéticos	15
2.3. Fisiopatología	16
2.3.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona	16
2.3.2 Interacción con el sistema inmunitario	17
2.3.2 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular	17

2.5. Estacionalidad	18
3. Información sobre la enfermedad	19
3.1 Casos asintomáticos	19
3.2. Sintomatología	19
3.2.1. Características de los casos hospitalizados	20
3.3. Evolución clínica	21
3.3.1. Comorbilidades	21
3.3.2. Marcadores de gravedad	22
3.3.3. Complicaciones clínicas	23
3.3.4. Factores asociados con la mortalidad	25
3.4. COVID-19 en distintos grupos de personas.....	26
3.4.1. Mayores de 60 años	26
3.4.2. Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial.....	26
3.4.3. Diabetes.....	27
3.4.4. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	28
3.4.5. Cáncer.....	28
3.4.6. Inmunodepresión	28
3.4.7. Mujeres embarazadas y neonatos	29
3.4.8. Residencias de mayores	32
3.4.9. Tabaco	32
3.4.10. Obesidad	33
3.4.11. Edad menor de 18 años.....	34
4. Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2.....	35
4. Bibliografía	37

1. Información epidemiológica

1.1. Descripción epidemiológica

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

El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia la fecha de este informe se han alcanzado los dos millones de casos notificados en todo el mundo y 177.000 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 parece claro que el reservorio del virus es el murciélago, mientras que se sigue investigando acerca del animal hospedador intermediario, habiendo controversia entre el pangolín y otros (4,5). Recientemente, se ha determinado la secuencia de coronavirus aislados de muestras de tejidos congelados de 30 pangolines. Estos animales, consumidos ilegalmente en China, procedentes de algún lugar del sudeste asiático donde son endémicos, fueron recuperados de decomisos policiales en las provincias chinas de Guangxi y Guangdong, entre 2017 y 2019. Los coronavirus detectados en estos tejidos mostraban una similitud genética de entre el 85 y 92% con el SARS-CoV-2 y esto apoya la posibilidad de que actuaran como huésped intermediario y fuente de la infección en el mercado de Wuhan (6)

1.3. Transmisión

1.3.1. Mecanismo de transmisión animal-humano

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

Respecto a la afectación de animales de compañía, se ha detectado RNA viral en dos perros en Hong-Kong y un gato en Bélgica, con síntomas respiratorios y digestivos, que vivía con una persona enferma de COVID-19 (8). Se ha observado en estudios experimentales la infección en gatos y hurones, con replicación activa del virus en vías respiratorias, que también se observó con mucha menor intensidad en perros. En cerdos, gallinas y patos no se observó replicación activa del virus tras la inoculación experimental (9). Por otra parte en la ciudad de Wuhan se analizó una muestra de 102 gatos obtenida después del inicio del brote, en la que 14% tenían anticuerpos frente a SARS-CoV-2. Los gatos que habían estado en contacto con personas enfermas de COVID-19 tenían títulos más altos que los gatos callejeros (10). Tras estos estudios, se concluye que es posible la transmisión humano-gato, y también existe la posibilidad de transmisión gato-gato y entre hurones. Los hurones son susceptibles a la infección y también los perros en mucha menor medida. En este momento no hay evidencia de transmisión desde los animales a los humanos ni parece que la enfermedad en animales tenga una gran contribución en la epidemia (11,12).

1.3.2. Mecanismo de transmisión humano-humano

La vía de transmisión entre humanos se considera similar al descrito para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos (13). El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva (14).

La permanencia de SARS-CoV-2 viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico ha sido de 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente cuando se mantiene a 21-23 °C y con 40% de humedad relativa (15). En otro estudio, a 22 °C y 60% de humedad, se deja de detectar el virus tras 3 horas sobre superficie de papel (de imprimir o pañuelo de papel), de 1 a 2 días cuando lo aplican sobre madera, ropa o vidrio y más de 4 días cuando se aplica sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas (16).

Recientemente se ha demostrado, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas (IC 95% 0,64-2,64). Estos resultados son similares a los obtenidos con el SARS-CoV-1 (15). Del mismo modo, se ha podido detectar el virus en algunas muestras de aire en dos hospitales de Wuhan, a diferentes concentraciones. Si bien la mayoría de las muestras fueron negativas o el virus se detectó en concentraciones muy bajas (menos de 3 copias/m³) en algunos lugares se detectó a mayor

concentración: en los baños de pacientes (19 copias/m³) y en las habitaciones designadas para retirar el EPI de los sanitarios (18-42 copias/m³). Tras aumentar la limpieza de los baños y reducir el número de sanitarios usando las habitaciones, se redujeron los contagios. Se desconoce el significado de estos hallazgos y si la cantidad detectada puede ser infectiva (17). En otros contextos, no se ha podido detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire tomada a 10 centímetros de la boca de una persona infectada con cargas virales entorno a 10⁶ en nasofaringe y oro faringe, a la que se pidió que tosiera, ni en muestras de aire de las habitaciones de tres pacientes hospitalizado (18,19). Durante el brote de SARS-CoV-1 de 2003 se pudo detectar la presencia del virus en el aire de habitaciones de pacientes hospitalizados y mediante modelización matemática, se sugirió que la vía aérea pudo ser una vía de transmisión de la infección (20,21).

Aunque se ha detectado el genoma y el virus infectivo en heces de personas enfermas, la transmisión a través de las heces es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha (4,22,23). Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes no son demasiado frecuentes en los casos de COVID-19 (24), lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia.

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se produce por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento (25). La transmisión vertical del SARS-CoV-2, en principio sería poco probable, dado que no es posible encontrar el virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna (26,27), aunque recientemente se han observado algunos casos, por lo que se considera que sería posible (28,29).

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 glutaraldehído 2%, con una reducción de 2-4 log₁₀ tras 1 minuto de exposición, mientras que cloruro de benzalconio al 0,04%, hipoclorito de sodio al 0,06% y orto-ftalaldehído al 0,05% serían menos efectivos (30,31). En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 log₁₀ a los 5 minutos de aplicar lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99, etanol 70%, povidona yodada 7,5%, cloroxilenol 0,05%, clorhexidina 0,05%, cloruro de benzalconio 0,1%, y solución de jabón líquido en concentración de 1:49 (16). 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 (18).

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 4°C (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 22°C, 37°C, 56°C y 70°C, respectivamente. (16).

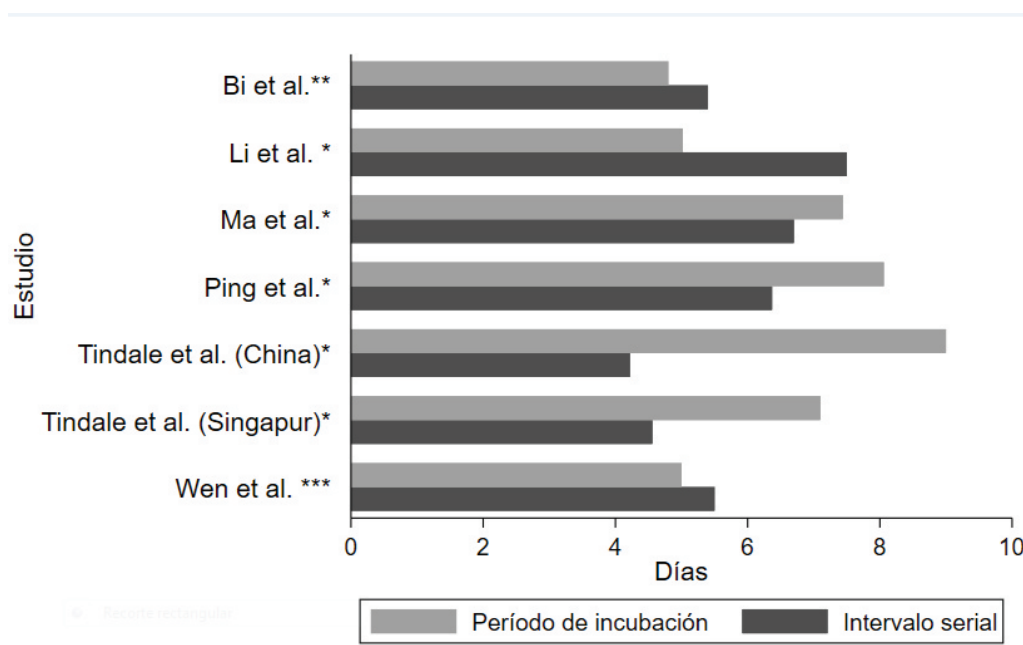
Sin embargo en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se mantiene estable, prácticamente sin modificaciones a los 60 minutos a distintas condiciones de pH desde 3 a 10. (16)

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

El periodo de incubación mediano es de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. El 97,5% de los casos sintomáticos se desarrollan en los 11,5 días tras la exposición (4,32,33).

El intervalo serial medio en numerosas observaciones epidemiológicas ha resultado menor que el periodo de incubación (Figura 1). Sobre la base de estas observaciones y los casos detectados en los estudios exhaustivos de contactos (27, 29, 30–33), actualmente se considera que la transmisión de la infección comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas (38,39). Se desconoce si la intensidad de la transmisión a partir de personas asintomáticas será igual que a partir de personas con síntomas, aunque la carga viral detectada en un caso asintomático fue similar a la de otros casos sintomáticos, efecto que ha podido también ser observado en un modelo animal (34,40). En modelos matemáticos basados en los brotes epidémicos de Singapur y Tiajin (China), se han estimado proporciones de transmisión a partir de casos presintomáticos de 45% (IC95% 32-67) y 62% (IC95% 50-76) respectivamente (41).

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



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

Fuente: elaboración propia con datos de diferentes autores: Wen, Bi, Ma, Tindale, Ping y Li (42–47).

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).

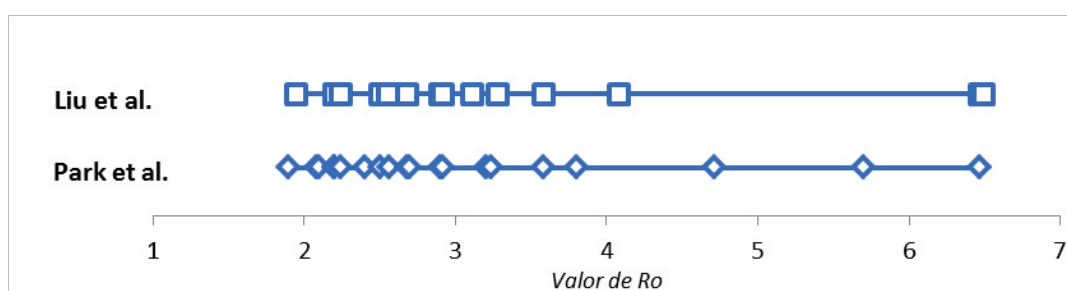
1.3.6. Tasa de ataque secundario

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 (48). 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 de tasa secundaria fue mucho más alto, de 35% (95 IC: 27-4) (49). 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 7,56% (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 (50). 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.

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 (47,51). 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 1). En Italia la R0 se ha estimado en el mismo rango de valores (52,53) y se ha observado como las medidas de salud pública y de distanciamiento social tomadas tanto en China (54–56) como en Italia (52,57) han tenido un impacto directo en la disminución de R0.

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

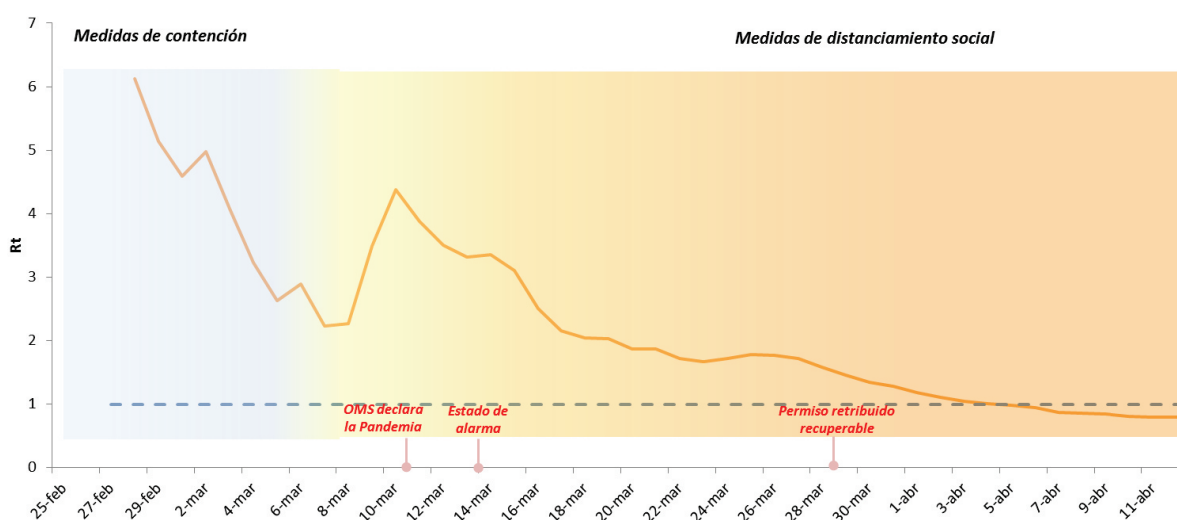


Fuente: Elaboración propia, con datos de dos revisiones sistemáticas realizadas por Liu et al (57) y Park et al (58).

El número reproductivo efectivo (Re) es la estimación de cuantas personas en promedio se han contagiado cada día a partir de los casos existentes observados durante una epidemia (en el momento en el que son notificados). A diferencia de R0 que sería un cálculo promediado y teórico, Re es un valor que tiene en cuenta la observación a tiempo real de la epidemia y permite seguir su evolución dinámica. En España, el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) calcula diariamente la Re, lo que resulta de gran utilidad para la toma de decisiones y la evaluación de la

efectividad de las medidas de salud pública que se van adoptando. En la Figura 3 se puede observar la evolución de la R_t 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 reclusos en sus domicilios.

Figura 3. Número de reproducción efectivo (R_t) en España desde el 25 de febrero hasta el 12 de abril de 2020.



Fuente: elaboración propia con datos del Centro Nacional de Epidemiología

1.3.8. Transmisión en 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) (32,59). 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 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 (60). En España el 18,5% de los casos notificados al Sistema Nacional de Vigilancia (SiViES) eran trabajadores sanitarios, siendo significativamente mayor este porcentaje entre las mujeres que entre los hombres (26 vs 10,2%) (61).

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 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: 38% de los que se hicieron pruebas, 11,6% del total de los trabajadores del hospital, fueron positivos. Se dividió 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 sanitarios, el peso de la transmisión intrafamiliar y comunitaria, además de la intrahospitalaria, pudiera ser importante (62). Por último, la detección de la infección en los sanitarios con un acceso prioritario a las pruebas diagnósticas es difícil de interpretar en un contexto en el que sólo se confirman las infecciones de las personas con un curso más grave de la enfermedad a nivel poblacional. En este sentido, se conoce que los profesionales sanitarios son sometidos a pruebas diagnósticas ante la presencia de sintomatología de cualquier tipo o incluso en asintomáticos, según criterios de cada centro, para poder proceder al aislamiento temprano de este colectivo. Tanto las cifras de hospitalización como de ingreso en UCI son muy inferiores en sanitarios, reflejándose en las tasas de mortalidad, que no alcanzan el 0,2%, frente a un 10,5% en los casos confirmados notificados en esta fase de la epidemia (61).

1.3.9. Periodo infectivo: evolución de la carga viral en muestras clínicas

Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (hasta 10^4 y 10^8 copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). 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 sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días (34,63–65). 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 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 (65).

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 (66) y además, la excreción viral puede ser más duradera. En 191 personas que requirieron hospitalización la duración mediana de excreción viral fue de 20 días

(rango intercuartílico: 17–24) hasta un máximo de 37 días en los curados y fue detectable hasta el final en los que fallecieron (43).

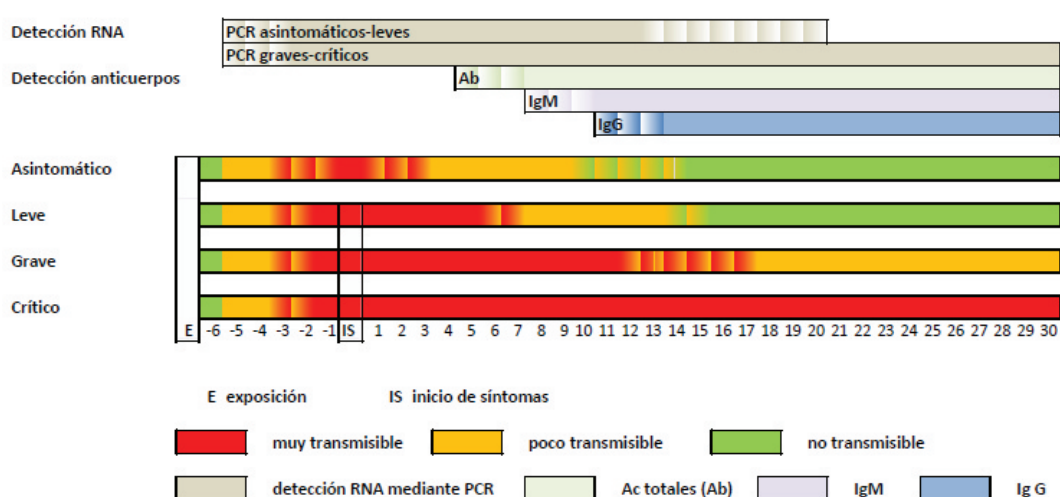
En un total de 6 casos a los que se les había dado el alta hospitalaria tras dos PCRs negativas (en dos días consecutivos) y en los que posteriormente se detectaron muestras positivas mediante PCR. En ningún caso esta detección estuvo asociada con un empeoramiento clínico, ni al contagio de personas en contacto. En ninguno de los estudios se determinó la carga viral en estas muestras positivas pero se sugiere que al haberse detectado tras varias pruebas negativas, debe ser baja, lo cual indica que en estas situaciones la transmisión del virus sería poco probable (67,68).

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 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

1.3.10. Generación de inmunidad

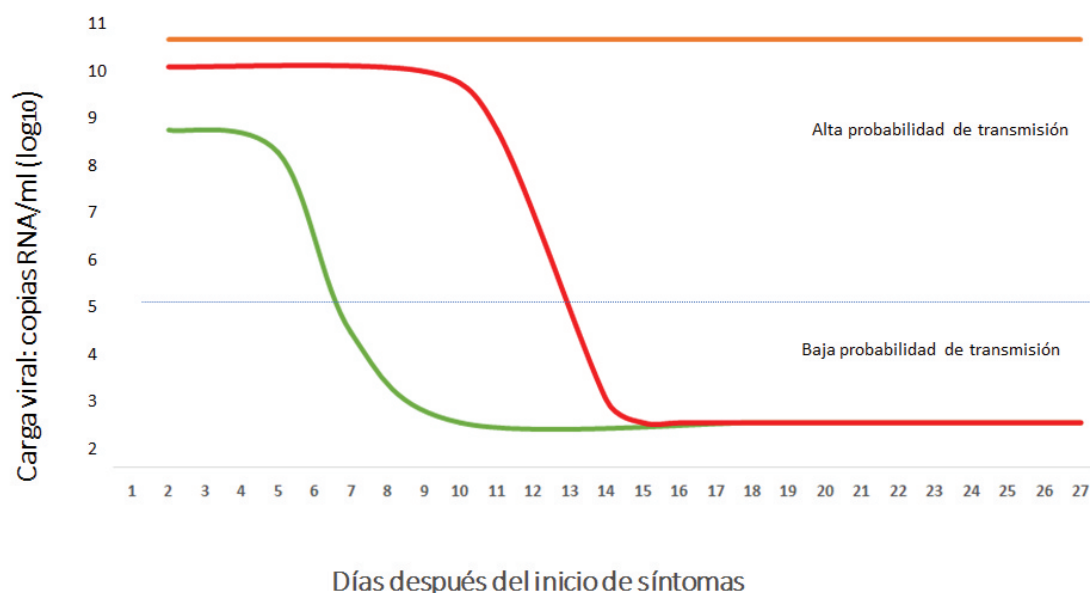
Se han publicado ya antes de ser incluidos en revistas científicas, varios trabajos que describen la respuesta inmune en humanos. Diversas técnicas serológicas que utilizan como antígenos virales la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, han demostrado su utilidad en series de casos, en las que detectan anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, que es mayor del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas. Además se ha observado que durante los primeros 7 días tras inicio de síntomas la PCR es positiva en el 100% de los pacientes y se va negativizando según pasan los días, de manera que el porcentaje de positivos era del 90% entre los días 8-14 y del 70% entre los días 15 y 29 tras inicio de síntomas (59,63–66) (Figura 4 y 5).

Figura 4. 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.

Figura 5. Dinámica de la reducción de la carga viral, en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja).

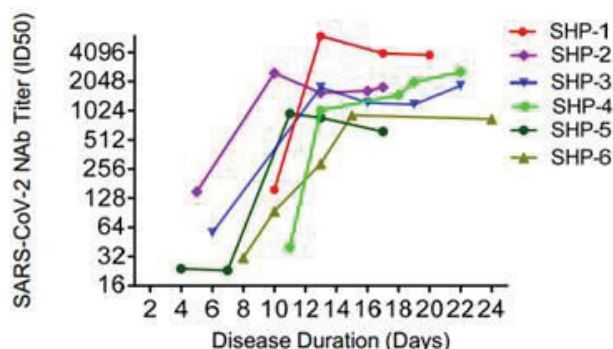


Fuente: elaboración propia de acuerdo con toda la información recopilada en este informe.

Existen evidencias publicadas en relación a la generación de anticuerpos neutralizantes en modelos animales (47,59,69). Se ha analizado también la presencia de anticuerpos neutralizantes en 175 pacientes con COVID-19 que requirieron hospitalización si bien ninguno de ellos desarrolló una enfermedad grave ni ingresó en la UCI. La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (rango 16-85). Se determinaron los títulos de anticuerpos que neutralizaban el virus midiendo la capacidad de reducir la infectividad de pseudo-viriones que expresaban la proteína del S del SARS-CoV-2. Los títulos de anticuerpos neutralizantes observados en los 175 pacientes fueron muy variables, desde 1:40 (que era el límite de detección del ensayo de neutralización) hasta 1/21.567, si bien más del 70% de los pacientes tenían un título superior a 1/500. En 10 pacientes no se detectó la presencia de anticuerpos neutralizantes. No hay una explicación obvia para esta observación, pero no se puede concluir que pueda haber pacientes curados sin haber desarrollado anticuerpos neutralizantes. Por un lado, estos pacientes pueden tener un título de anticuerpos bajo, inferior al del límite de detección del ensayo que era de 1/40 y además el sistema de pseudoviriones puede no detectar anticuerpos neutralizantes que se detectarían en un ensayo de neutralización usando el virus SARS-CoV-2 completo. En este mismo artículo se determinó la presencia de anticuerpos neutralizantes en 6 pacientes de en muestras de suero obtenidas en días consecutivos. En varios de ellos se detectaron anticuerpos neutralizantes en el día 5 tras el inicio de síntomas (aunque con títulos bajos) y en todos ellos títulos neutralizantes elevados ($\geq 1/512$) a partir del día 12 (70) (Figura 6). Estos resultados estarían en concordancia con los anteriormente descritos en el sentido de que vez que el inicio de la desaparición de virus

infectivo en muestras oro faríngeas sería consecuencia de una respuesta inmune con niveles crecientes de anticuerpos neutralizantes.

Figura 6. Dinámica de aparición de anticuerpos neutralizantes



Fuente: Wu et al (70).

En un estudio preliminar no controlado en el que se trataron 5 pacientes en estado crítico con transfusiones de plasma de convalecientes, se observó una clara mejoría clínica en todos los casos, lo que abre la posibilidad de la efectividad potencial de este tratamiento, que deberá ser evaluado correctamente en ensayos clínicos (71).

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.

1.4. Distribución por edad y sexo

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

En el informe del Centro Nacional de Epidemiología de 24.03.2020, con 18.609 casos analizados se observa un perfil de edad y sexo superponible al observado en China: mediana de edad 58 años (rango intercuartílico 43-74), 51% varones (72).

1.5. Gravedad y letalidad

Los datos sobre gravedad de los casos confirmados han ido variando a lo largo del tiempo, lo cual es frecuente durante los brotes de enfermedades emergentes, en los que inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves. En la serie hospitalaria de Wuhan con los primeros 99 pacientes ingresados, 31% precisaron cuidados intensivos, mientras que en la serie de 1.099 casos ingresados en 532 hospitales en China, 15,7% fueron considerados casos con neumonía grave pero sólo 5% fueron ingresados en UCI y 2,3%

requirieron ventilación mecánica (24,32). Por el momento la evidencia es limitada por lo que los datos deben interpretarse con precaución debido a la actualización constante de los mismos.

En los brotes detectados en otros países se han observado cifras diferentes a las notificadas en China, siendo mayores en algunos países como Irán al comienzo del brote y menores en otros como Corea del Sur o Singapur, lo que puede responder a diferencias en la sensibilidad de los sistemas de vigilancia de cada país. Además, ya que las defunciones se producen al cabo de varios días desde la notificación y los casos nuevos se actualizan cada día, estos cálculos deben interpretarse de forma cautelosa. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el desenlace (muerte/recuperación), así como el grado de infra-notificación de los casos, especialmente de los menos graves, varía con el tiempo y entre ciudades y países, por lo que una estimación precisa de la letalidad resulta muy complicada (73).

Hasta el momento, la letalidad media cruda en Europa y Reino Unido es de 1,5% entre los casos totales y del 11% entre los casos hospitalizados (74), aunque hay que tener en cuenta que este cálculo está sujeto a múltiples sesgos de notificación y por las diferentes políticas de realización de pruebas diagnósticas en los países. Del mismo modo, en España, la letalidad con 113.407 casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia es de 7,6%, cifra que tendrá que ajustarse a lo largo de la epidemia (61).

Mediante modelización se ha estimado una letalidad entre los casos hospitalizados sería 14% (IC95% 3,9-32%) (75), y en la población general entre 0,3 y 1% (38).

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 (76–78). 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 (79,80).

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

Aún no está claro su origen, pero los estudios filogenéticos revisados hasta la fecha de este informe apuntan a que muy probablemente el virus provenga de murciélagos y que de allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan (donde aparte de marisco se vendían otros animales vivos). Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín sin que se haya llegado a una conclusión definitiva (5,81).

El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuhan (China) se aisló de estos pacientes y se secuenció (38). En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de estos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana. Tras realizar el análisis filogenético de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género *Betacoronavirus*, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus SARS (79%) y el virus MERS (50%). Esta diferencia con el SARS-CoV se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno 2019-nCoV (o más recientemente 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 (83). Además, dos estudios por crioelectro-microscopía electrónica han determinado la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2 (84,85).

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

En un estudio reciente se ha aislado un virus con una delección de 382 nucleótidos en 8 casos hospitalizados en Singapur. La delección elimina casi en su totalidad la secuencia codificante 8 (ORF8). No hay datos que indiquen si es virus deleccionado es más o menos virulento en humanos que el virus sin delección, o si tiene mejor fitness. Este fenómeno, de delecciones en esta ORF8 se han observado en otros coronavirus y podría tener que ver con la adaptación del virus al huésped(86).

2.3. Fisiopatología

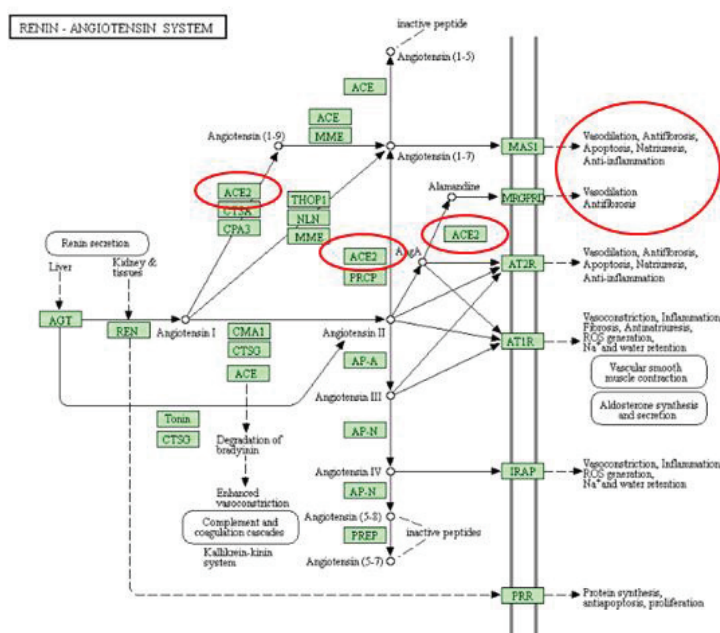
2.3.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón (87). La función de la ACE2 es la transformación 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 sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo (88–91).

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 (figura 3).

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 (92). Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003 (93,94)

Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona en el ser humano.



Fuente: KEGG (95).

2.3.2 Interacción con el sistema inmunitario

La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva que podría estar relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Las observaciones clínicas apuntan a que, cuando la respuesta 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 proinflamatorias (96–98).

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 (99). Otros estudios han observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave (100–102). 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 (103). 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 (104,105).

El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (106). 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)(107). 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-1 β , IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A, TNF α , etc.), fundamentalmente en pacientes con cuadros más graves. (108).

2.3.2 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa tormentas de citoquinas ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico (109).

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 (110).

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 (108,111). 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 (112).

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 (108). 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 (113).

2.5. Estacionalidad

Se desconoce si el SARS-CoV-2 tendrá un patrón estacional al igual que ocurre con otros virus respiratorios como la gripe o los coronavirus causantes de los catarros comunes. Estimando el intervalo serial y calculando el número básico de reproducción diario, en más de 100 ciudades chinas con más de 40 casos, se observó una relación lineal inversa con la temperatura y la humedad. Por cada aumento en un grado Celsius y 1% de humedad, el R_0 se redujo 0,0383 y 0,0224, respectivamente (114). Del mismo modo, investigadores de EEUU e Irán han observado una expansión geográfica mundial desde China a otras regiones con una distribución predominante en un corredor estrecho entre los meridianos 30-50 N'', con patrones climáticos similares (5-11° C y 47-79% humedad). En lugares más próximos a China, con mayor intercambio de personas, como India, la expansión no se ha producido del mismo modo, lo que apoyaría la hipótesis del patrón estacional (115). Otro grupo ha observado la correlación inversa de la transmisión del SARS-CoV-2 con la temperatura, ajustando por la capacidad de vigilancia de los países (116). Aunque estas observaciones son importantes, también hay que tener en cuenta el resto de factores que influyen en la transmisión en el curso de esta epidemia, como la alta susceptibilidad a la infección de la población en su conjunto y la relajación de las medidas de distanciamiento social con la llegada del verano. Por ello, es probable que en verano se seguirá transmitiendo, aunque con menor intensidad (117).

3. Información sobre la enfermedad

3.1 Casos asintomáticos

En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen las características de todos los casos detectados en China continental desde el inicio del brote hasta el 11 de febrero de 2020 (72.314 casos), el 1,2% de los casos fueron asintomáticos (118). Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares (4,35,36,119) 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 (120). Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18% (IC95%: 15,5-20,2)(121).

Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños (120) y se ha observado que algunos de ellos presentan alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales y alteraciones analíticas, como la elevación de la fosfatasa (35,122).

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%) (123). 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%) (124).
- Cardiológicos: la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios (125).
- 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) (126).
- Otorrinolaringológicos: los síntomas más frecuentes son dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto (127). La frecuencia con la que presentan la hiposmia-

anosmia y la hipogeusia-disgeusia están en torno al 5% respectivamente, siendo en aproximadamente un 11% de las personas el primer síntoma (124,127).

- Dermatológicos: se han observado manifestaciones muy variadas, desde erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones urticarianas, vesiculosas 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 (128).
- Hematológico: se describen mayor incidencia de fenómenos trombóticos asociados a los casos de COVID-19 que se manifiestan como infarto cerebral, isquemia cardíaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda. También se observa una mayor incidencia de sangrados (108).

3.2.1. Características de los casos hospitalizados

Se han publicado siete series clínicas de casos hospitalizados en China, con 5, 41, 52, 99, 138, 1.099 y 72.314 casos respectivamente (24,32,59,129,130,100,118). Los síntomas más frecuentes en el momento del ingreso en todas las series son la fiebre, la astenia y la tos. En la serie de Wang et al. la fiebre era el síntoma más común, mientras que en la de Guan et al. se señala que sólo el 43,8% de los pacientes tenían fiebre en el momento del ingreso, aunque durante su estancia en el hospital la gran mayoría la desarrollan. Además, Yang et al. hacen referencia a que el 11% de los pacientes críticamente enfermos no presentaban fiebre al inicio de los síntomas (129). El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar (Tabla 2).

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

Características clínicas	Yang (n=52) *	Chen (n=99)	Wang (n=138)	Guan (n=1099)
	%	%	%	%
Signos y síntomas				
Fiebre al ingreso	98,0	83,0	98,6	43,1
Tos	77,0	82,0	59,4	67,8
Astenia/Malestar	35,0	ND	69,6	38,1
Anorexia	ND	ND	39,9	ND
Mialgias	11,5	11,0	34,8	14,9
Disnea	63,5	31,0	31,2	18,7
Expectoración	ND	ND	26,8	33,7
Dolor de garganta	ND	5,0	17,4	13,9
Diarrea	ND	2,0	10,1	3,8
Náuseas/vómito	4,0	2,0	10,1	5,0
Mareo	ND	ND	9,4	ND
Cefalea	6,0	8,0	6,5	13,6
Escalofríos	ND	ND	ND	11,5

Hallazgos Radiológicos				
Infiltrados alveolares unilateral	ND	25,0		ND
Infiltrados alveolares bilaterales	ND	75,0	100	51,8
Infiltrados intersticiales	ND	ND		14,7
Patrón de vidrio esmerilado	ND	14,0		56,4

*Serie de pacientes críticamente enfermos; ** 40% con criterios de ingreso; ND: sin datos

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Yang, Chen, Wang y de Guan et al (24,32,59,129).

3.3. Evolución clínica

3.3.1. Comorbilidades

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

Tabla 4. Comorbilidades de los casos confirmados de COVID-19, porcentajes.

Comorbilidades	Chen (n=99) %	Wang (n=138) %	Guan (n=1.099) %	China-CDC (n=44.672) %
Cualquiera	51,0	46,4	23,7	26
EPOC	ND	2,9	1,1	2,4
Diabetes	13,0	10,1	7,4	5,3
Enfermedades cardiovasculares	40,0*	14,5	2,5	4,2
HTA	ND	31,2	15	12,8
Enfermedad cerebrovascular		5,1	1,4	ND
Cáncer	1,0	7,2	0,9	0,5
IRC	ND	2,9	0,7	ND
Inmunosupresión	ND	1,4	0,2	ND
Enfermedad digestiva	11,0	ND	ND	ND

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

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Chen, Wang, Guan, Centro de Control de Enfermedades (CDC) de China y Centro Nacional de Epidemiología (CNE) de España (24,32,59,72,118).

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 de COVID-19 en general, 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 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 y la inmunodepresión no parece haber asociación importante con COVID-19, según los datos disponibles, si bien en otras series, la HTA ha sido reconocida como uno de los factores más importantes asociados a la mala evolución de la enfermedad (Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia de factores de riesgo en población general y casos de COVID-19 notificados en España.

	Prevalencia España (%)	COVID-19 Global (%)	COVID-19 UCI (%)	COVID-19 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 (132), ^b Estimación propia con datos de Banegas, Morales y el INE (133–135) ^c Estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal) (136); ^d Situación de COVID-19 en España a 6 de abril de 2020. ISCIII. Informe nº 21 (137) ^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 (138).

3.3.2. Marcadores de gravedad

Los hallazgos de laboratorio son consistentes con el síndrome hiperinflamatorio observado en otras infecciones como SARS-CoV-1 y la gripe aviar, conocido como "tormenta de citoquinas" que conduce al deterioro de los pacientes (96,139,140) 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 (141). 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 y 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 (142). En un estudio retrospectivo Tan et al, observan que la administración de heparina de bajo peso molecular profiláctica a 99 pacientes con COVID-19

grave de una serie de 449, se asociada 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%, $p=0,017$)(143). Los parámetros de laboratorio que podrían ser considerados marcadores de gravedad de los casos de COVID-19 se describen en la Tabla 6.

3.3.3. Complicaciones clínicas

La mayor experiencia acerca de COVID-19 procede del brote de China. En este contexto, 80% de los casos confirmados tuvieron sintomatología leve a moderada (incluyendo casos de neumonía leve), 13,8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea $\geq 30/\text{min}$, saturación $\text{O}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, y/o infiltrados pulmonares de $\geq 50\%$ de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico). En esta situación no se pudo determinar el porcentaje de personas asintomáticas (4). Con los datos acumulados hasta el momento en la Unión Europea y Reino Unido, entre los casos confirmados 30% de las personas con COVID-19 requirieron ingreso y 4% se consideraban en estado crítico, definido como la necesidad de ventilación mecánica u otro criterio de ser atendidos en UCI (123). Del mismo modo, en España, entre los primeros 18.609 casos con información completa, 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI (72). Hay que tener en cuenta que en estos momentos muchos países de Europa presentan un nivel de saturación muy alto de sus sistemas asistenciales y la mayoría de los casos leves se encuentran en sus domicilios sin confirmación diagnóstica. De la serie de 1.099 casos hospitalizados en China, 37 sufrieron distrés respiratorio del adulto, 11 shock séptico, 6 fallo renal, 1 coagulación intravascular diseminada y 1 rabdomiolisis, mientras que en la serie de 99 casos hospitalizados, 23 requirieron ingreso en UCI, 17 sufrieron síndrome de distrés respiratorio del adulto, 3 fallo renal, 8 daño pulmonar agudo, 4 shock séptico y 1 neumonía asociada a ventilación mecánica. En el momento de publicar las series de Wang y Guan, 58 y 1029 casos permanecían ingresados respectivamente, por lo que las cifras de letalidad están subestimadas.

En los casos graves y críticos, la duración desde el inicio de la enfermedad hasta presentar disnea es de 5 días, para precisar hospitalización 7 días y desde el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA 8 días (59).

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

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

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

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

Fuentes: Wu (144); Cao (145); Huang (100); Guan (32); Tabata (146); Ma (147); Ruan(148); Zhao (149);

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

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

SDRA: distrés respiratorio del adulto; *43% hospitalizados

Fuente: Elaboración propia basada en los estudios de Chen, Wang , Guan y el CNE (24,59,72,150).

Según la serie de Chen et al, las coinfecciones por otros virus parecen muy poco frecuentes (en esta serie no hubo ninguna), mientras que sí se describen ocasionalmente coinfecciones por bacterias y hongos (1 y 4 % respectivamente) (24).

3.3.4. Factores asociados con la mortalidad

Según la serie publicada por el CDC Chino con un total de 1.023 muertes entre los casos confirmados (44.672) la letalidad bruta fue 2,3%. El grupo de edad ≥ 80 años tuvo la letalidad más alta de todos los grupos de edad con 14,8%. Los pacientes que no presentaban comorbilidades tuvieron una tasa de letalidad de 0,9%, frente a los pacientes con comorbilidades que tuvieron tasas mucho más altas: 10,5% para aquellos con enfermedad cardiovascular, 7,3% para diabetes, 6,3% para enfermedad respiratoria crónica, 6,0% para hipertensión y 5,6% para el cáncer (118).

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 $\mu\text{g/mL}$ (OR: 18,42; IC95%: 2,64–128,55; $p=0,0033$) (151).

Tabla 8. Mortalidad general y por grupos entre los casos confirmados en el brote de China, en dos momentos sucesivos del brote. Datos no ajustados.

	China CDC (53) (n = 44.672) %	Misión OMS (4) (n = 55.924) %
Letalidad bruta	2,29 (n=1.023)	3,78 (n=2.114)
Edad		
0-9	-	ND
10-19	0,2	ND
20-29	0,2	ND
30-39	0,2	ND
40-49	0,4	ND
50-59	1,3	ND
60-69	3,6	ND
70-79	8,0	ND
≥ 80	14,8	21,9
Sexo		
Hombre	2,8	4,7
Mujer	1,7	2,8

Comorbilidades		
No comorbilidades	0,9	1,4
Enf. cardiovascular	10,5	13,2
Hipertensión	6,0	8,4
Diabetes	7,3	9,2
Enf. respiratoria crónica	6,3	8,0
Cáncer	5,6	7,6

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 las personas que tienen:

- más de 60 años
- enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial
- diabetes
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- cáncer
- inmunodepresión
- embarazo

También se consideran más vulnerables las personas que viven o trabajan en instituciones cerradas, con especial atención a las personas mayores que viven en residencias. Otras personas, como las que fuman o las que tiene obesidad, también parecen tener mayor riesgo de tener una enfermedad grave. El grupo considerado menos vulnerable por su mejor evolución clínica son los menores de 18 años, que también se describen en este apartado.

3.4.1. Mayores de 60 años

Se desconoce por qué la edad avanzada constituye un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave. Entre los factores que podrían contribuir a ello se encuentran la mayor prevalencia de comorbilidades, la mayor concentración de receptores ACE2, los fenómenos de inmunosenescencia 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 angiotensina (IECA) y antagonistas de la Angiotensina II (ARA II) utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardíaca, aumentan la expresión y actividad de la ECA2 (152). 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 (91). 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 (92). 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 (94,153) sugiere que el tratamiento con ARA II podría resultar beneficioso en los casos graves de COVID-19.

El SARS-CoV-2 al igual que el MERS-CoV, produce daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca. 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; $p < 0,001$)(3,100). 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 (59). Entre los fallecidos, 11,8% de personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, tenían un daño importante del tejido cardíaco, con elevación de cTnI o parada cardíaca 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 (100,125,154).

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 (155). 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 (151).

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 (156). 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 (157). Por otra parte, el grupo de antidiabéticos orales tiazolidinedionas también se han relacionado con una mayor expresión de la ACE2 (158,159).

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 (160,161). 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) (162). 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) (149). 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) (163).

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)(164) . Este efecto no se ha podido observar en España en los casos de COVID-19, aunque sí se observa una mayor proporción de personas con cáncer en los casos fallecidos (Tabla 5).

También se ha observado que las personas con cáncer tienen mayor riesgo de evolucionar a complicaciones respiratorias graves que requieran ingreso en UCI que las personas sin cáncer (39% vs 8%, respectively; $p=0.0003$). 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) (164).

3.4.6. Inmunodepresión

La inmunosupresión, tanto por factores intrínsecos como extrínsecos, tiene efectos en la respuesta ante virus respiratorios como la gripe o el virus sincitial respiratorio (VRS), aumentando el riesgo de infección grave (165).

En el caso de pacientes con cáncer e infección por SARS-CoV-2, se sabe que aquellos que estaban en tratamiento con quimioterapia o habían tenido una cirugía en el último año, tenían un peor pronóstico (164). Además, algunos estudios en pacientes con tratamiento crónico con glucocorticoides se ha observado que la infección se puede manifestar con sintomatología atípica (166). 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 es muy desigual, pudiendo estar más relacionada con otras comorbilidades ya identificadas como factores de riesgo (167,168). En una serie de 6 casos trasplantados renales en China presentaron clínica leve y evolucionaron favorablemente incluso manteniendo terapia inmunosupresora (167). 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 (169).

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 (170).

3.4.7. Mujeres embarazadas y neonatos

Las mujeres embarazadas experimentan cambios fisiológicos e inmunológicos que les hacen más susceptibles a cualquier infección viral y bacteriana. Las Infecciones por otros virus respiratorios como el virus de la gripe u otros tipos de coronavirus como el SARS o el MERS, se han asociado a complicaciones en el embarazo (161). Por todo ello, las embarazadas se han incluido entre los grupos vulnerables frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y son uno de los grupos prioritarios de estudio.

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

Algunas evidencias sugieren que la mayoría de las embarazadas podrían pasar la enfermedad de forma leve o asintomática (171,172). Un estudio realizado en dos hospitales de Nueva York que incluyó 43 mujeres con infección confirmada por SARS-CoV-2 mostró que la proporción de embarazadas con enfermedad gravedad eran similares a los de la población general adulta: 86% leves, 9% graves y 5% críticos (173). En otro estudio también en Nueva York con 215 embarazadas que acudieron al hospital a dar a luz entre el 22 de marzo y el 4 de abril, encontraron que la mayoría eran asintomáticas. Del total de mujeres 33/215 (15%) fueron positivas. El 29/33 (87,9%) de las positivas eran asintomáticas (174). Esos datos subrayan que las mujeres embarazadas podrían pasar la enfermedad de forma leve o asintomática como sucede en alrededor del 80% de la población general, y que el screening universal en estas mujeres, que se ha empezado a realizar en todo el mundo, podría constituir una buena población centinela para conocer la prevalencia de la infección en la población general.

En una serie de 38 casos de COVID-19 en embarazadas en el tercer trimestre del embarazo se describieron las características clínicas en este grupo: en el 92,1% de las ocasiones se realizó cesárea (35/38 mujeres). Las manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio presentadas en esta cohorte fueron fiebre (19), tos (17), disnea (5), diarrea (4), mialgias (3), dolor de garganta (2), linfopenia (5), elevación de la proteína C reactiva (6) y elevación de las transaminasas (3). Se evidenció neumonía con pruebas de imagen en 13 de ellas. Ninguna embarazada tuvo neumonía grave y no se produjo ningún fallecimiento (26). Estos datos sugieren que las manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas no parecen diferir de las que se producen en la población general, tal y como ya se evidenció en la serie de 147 mujeres embarazadas estudiada por la

misión de la OMS en China con el 8% de los casos de enfermedad grave y 1% de enfermedad crítica (4).

Se han observado complicaciones en el desarrollo del embarazo, el parto o en el feto. En la serie descrita de 38 mujeres, se observaron estas complicaciones en 35 casos (92,1%). En relación con el embarazo se observaron: diabetes gestacional (3), preeclampsia (2), rotura uterina (2), hipertensión gestacional (1) e hipotiroidismo (1). En relación al parto, el feto o el neonato: nacimientos pretérmino (14), distres fetal (10), rotura prematura de membranas (8), alteraciones del cordón umbilical (2), placenta previa (1), corioamnitis (1), oligo y polhidramnios (1) y alteración del líquido meconial (1) (26). Aunque estas observaciones sugerirían un mayor riesgo en el curso del embarazo y el parto, varios autores que comparan estos eventos con los que ocurren en mujeres sin COVID-19, concluyen que la frecuencia de complicaciones son similares y que, por tanto, no serían atribuibles a la infección (175,176).

Recientemente se han evidenciado alteraciones de la coagulación en las personas que ingresan con COVID-19. Dado que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad, COVID-19 se asociaría con un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso en el embarazo, que además se incrementaría por la situación de inmovilidad por el confinamiento (177).

Se han observado también alteraciones clínicas en los neonatos hijos de mujeres con COVID-19. En una serie de 10 neonatos de 9 embarazadas con COVID19 descrita por Zhu et al, 4 de ellos fueron a término, 6 prematuros, 2 pequeños y 1 grande para edad gestacional, 6 desarrollaron síndrome de distress respiratorio, 2 de tuvieron fiebre, 2 trombocitopenia y alteración de enzimas hepáticas. Al momento de la publicación, 5 recibieron el alta domiciliaria, 4 estaban hospitalizados estables, 1 falleció. En todos los casos, el resultado de la PCR de las muestras nasofaríngeas de los neonatos fueron negativas para el SARS-CoV-2 (178). En otra serie se compararon 10 neonatos hijos de mujeres con COVID-19 con un grupo control y no se encontraron diferencias significativas en las complicaciones observadas (175).

La transmisión de la madre al hijo en los casos en los que ocurre, se produce mayoritariamente por el contacto estrecho entre ellos tras el nacimiento (25). La transmisión vertical del SARS-CoV-2, en principio sería poco probable, dado que no es posible encontrar el virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna (26,27), aunque recientemente se han observado algunos casos, por lo que en este momento, se considera que sería posible (28,29). Dong describe las características de un recién nacido de una mujer con COVID-19, en el que se objetivan anticuerpos IgM al nacimiento. En este caso, la fecha de inicio de síntomas de la madre fue en la semana 24 de gestación y al quinto día desde el inicio de síntomas ingresó por neumonía. Se le realizó una cesárea en la semana 37 dando a luz a una niña normopeso (3120 gr) y con buena valoración APGAR (9 puntos). Durante la cesárea la madre llevaba mascarilla N95 y no cogió al bebé tras el alumbramiento. La bebé estaba asintomática al nacimiento e inmediatamente se procedió a la cuarentena. Se midió el título de anticuerpos de la bebé a las 2 horas presentando altos niveles tanto de IgG como de IgM. La bioquímica mostraba parámetros de inflamación y lesión hepática, también presentaba citoquinas y leucocitosis, con radiografía normal. Se le realizaron 5 PCR diagnósticas frente al SAR-CoV-2 desde las 2 horas del nacimiento hasta los 16 días de edad que fueron todas negativas. Los IgG e IgM permanecieron elevados a los

14 días del nacimiento. Este estudio sugiere posible transmisión vertical tras exposición del feto al virus durante los 23 días intraútero previos al parto, dada la elevación del título de IgM del neonato a las 2 horas del alumbramiento, ya que este tipo de anticuerpos no son capaces de atravesar la placenta y suelen aparecer a partir de los 2-3 días tras la infección. Aunque no se puede descartar la transmisión durante el parto, el estricto control de la infección realizado durante y después del parto y el análisis de la muestra vaginal negativa podrían disminuir las probabilidades de esta vía. Otros indicadores indirectos de la infección intraútero serían los parámetros bioquímicos indicadores de inflamación y lesión hepática (28). El segundo artículo publicado en este sentido se trata de una serie de 6 mujeres embarazadas enfermas de COVID 19 ingresadas en el momento del parto en un hospital de Wuhan. A las seis mujeres se les recogió muestras de suero en el momento del alumbramiento y también se recogió suero y muestra nasofaríngea a los bebés al nacimiento. Se llevó un estricto control de la infección durante la cesárea y tras el nacimiento los neonatos fueron aislados. Las muestras nasofaríngeas y de suero de los neonatos fueron negativas para la RT-PCR. Todos los 6 neonatos tuvieron anticuerpos en suero y dos de ellos tuvieron IgG e IgM elevados tras la cesárea. Las madres de estos bebés también tenían estos anticuerpos elevados. Ninguno de los bebés presentó síntomas (29).

Por último, se sabe que la lactancia proporciona la forma más completa de nutrición para los recién nacidos ya que les proporciona anticuerpos que aún no se han desarrollado en los bebés y que son muy necesarios para defenderse de infecciones respiratorias en los primeros meses de vida, como puede ser frente a este nuevo coronavirus. La OMS recomienda la lactancia exclusiva los primeros 6 meses de vida incluso en el caso de que la madre presente la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (179). Hasta la fecha, este nuevo virus no se ha detectado en la leche materna (26,28,172), si bien al tratarse de un nuevo virus esta afirmación se basa en estudios de casos limitados.

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

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

- En principio la infección no se transmite por lactancia materna a través de la leche materna, pero sí por el contacto piel con piel.

3.4.8. Residencias de mayores

Las residencias de mayores representan un entorno de gran vulnerabilidad por ser un lugar cerrado donde es difícil evitar el contacto entre las personas y por la población de edades avanzadas y múltiples comorbilidades que se concentra en ellas. Han ocurrido múltiples brotes a nivel mundial en residencias de mayores. En EEUU se ha podido estudiar un brote que afectó a varias residencias, cuyos resultados se han publicado recientemente. En la primera residencia afectada, con 130 residentes, con una edad mediana de 83 años y cantidad de comorbilidades (hipertensión 67,3%, enfermedad cardiovascular 60,4%, enfermedad renal 40,6%, diabetes 31,7%, obesidad 30,7%, enfermedad pulmonar crónica 37,7%, cáncer 14,9%, inmunodepresión 8,9%, enfermedad hepática 5,9%), en la no se tomaron medidas de aislamiento tempranas, la tasa de ataque entre los residentes fue de 84,6% y 29,4% entre los trabajadores; el 54%, 6% y 50% de los residentes, trabajadores y visitantes afectados requirieron hospitalización y fallecieron 33, 7% de los residentes y 6,2% de los visitantes. Entre los trabajadores no hubo ningún fallecimiento, pero sí entre los visitantes (6,2%) con una mediana de edad de 62,5 años y mayor porcentaje de comorbilidades que los trabajadores (180).

En otra residencia en la que sí se tomaron medidas de aislamiento tempranas, la tasa de ataque fue de 30%. De los 23 casos resultaron positivos, sólo 10 tenían síntomas en ese momento o los habían tenido en los 14 días previos y 13 estaban completamente asintomáticos. A los siete días de seguimiento, sólo 3 de los 13 continuaron asintomáticos. La carga viral de los que resultaron positivos fue similar, independientemente de que desarrollaran o no síntomas. Entre los que tuvieron PCR negativa, el 25% habían tenido síntomas típicos o atípicos de COVID-19 en los 14 días previos al test. En conclusión, estos hallazgos tienen gran importancia a la hora de implementar medidas de control de la infección. La identificación de casos potencialmente transmisores de SARS-CoV-2 no puede realizarse basándose en la presencia de síntomas ya que los casos asintomáticos y presintomáticos pueden tener un papel muy importante en la transmisión (181).

3.4.9. Tabaco

Se ha observado en personas que fuman una mayor expresión de la ACE 2, lo que ha sugerido que fumar podría estar en relación con un mayor riesgo de infectarse por SARS-CoV-2 (182).

En una investigación sistemática realizada por investigadores de EEUU y Grecia se ha evaluado el efecto del tabaco sobre COVID-19 (183). 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 (32).

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; $p=0,018$) (184).

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 (185). Por analogía con otras enfermedades respiratorias, la obesidad puede jugar un rol importante en la infección por COVID-19 (186). 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 (187). 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 (188).

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 (189).

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 (190).

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 (191).

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 (192).

3.4.11. Edad menor de 18 años

En el brote de China se observó una tasa de ataque muy baja en menores de 18 años, aunque en los estudios de contactos se detectaron de forma frecuente. 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 años, 64 (0,1%) entre 2-4 años y 303 (0,3%) entre 5 y 14 años (61). En un inicio se estimó que la tasa de ataque en niños era menor (4). Sin embargo, en un contexto con baja transmisión comunitaria, en el que se realizó un estudio de 1.286 contactos con PCR 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 (42). Lo que sí parece claro en todas las series es que 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 (130,193,194) e incluso en presencia de alteraciones radiológicas importantes (130). En una serie de 2.143 casos pediátricos con COVID-19 en China corrobora las observaciones anteriores y sugirieron que la gravedad es mayor a menor edad, aunque en la serie se incluyeron casos confirmados y sospechosos, lo que no permite diferenciar entre SARS-CoV-2 y otros procesos (195). Se produjo un fallecimiento. Estos casos severos y críticos fueron más frecuentes en el grupo de casos sospechosos que en el de confirmados quedándose sin determinar si todos fueron debidos al SARS-CoV-2 (195). En España, se ha publicado una serie de 365 niños con sospecha de infección por SARS-CoV-2, que acudieron a 30 hospitales de la Comunidad de Madrid, de los que 41 fueron positivos, sin observarse diferencias entre niños y niñas. La mediana de edad entre los positivos fue 1 año (0,35-8,5). De estos, 25 (60%) fueron hospitalizados, 4 (10%) ingresaron en la UCI pediátrica y 4 (10%) necesitaron soporte respiratorio. El 67% de los casos positivos no presentaban enfermedades crónicas de base y sólo un caso de los que necesitaron soporte respiratorio tenía una condición previa de riesgo. Ningún paciente murió. La clínica de presentación inicial fue una infección respiratoria de tracto superior (34%), fiebre (27%), neumonía viral-like (15%), bronquiolitis (12%), síntomas gastrointestinales (5%), neumonía bacterial-like (5%) y asma (2%) (196).

En relación al tipo de manifestaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas de la población infantil con COVID-19, una revisión sistemática que incluye 38 estudios con 1.117 pacientes reclutados, sugiere que difieren frente a lo observado en la población general y sugieren que la fiebre y los síntomas respiratorios no deberían considerarse entre los síntomas indicativos del COVID-19 en niños. Solamente un 47,5% presentaron fiebre y alrededor de la mitad fueron leves

o asintomáticos. Esto podría llevar a una infraestimación de casos ya que algunos no cumplirían las definiciones de caso para la realización de pruebas diagnósticas (197).

Algunas de los aspectos que se discuten como posibles factores que podrían hacer que la clínica en la población infantil sea más leve se basan en la respuesta inmune de esta población y en la exposición al virus. Los niños/as sufren con frecuencia infecciones respiratorias durante el invierno y podrían tener mayores niveles de anticuerpos frente a virus que los adultos. Además, el sistema inmune de esta población se encuentra en desarrollo y podría responder de diferente manera que los adultos frente a diferentes patógenos. Otra de las explicaciones es la posibilidad de que los niños sean menos sensibles a la infección por el SARS-CoV-2 debido a que la madurez y funcionalidad de la ACE2 podría ser menor en la población infantil (198). Por otro lado, podrían estar más protegidos frente al contacto con personas enfermas al estar cuidados en casa sobre todo durante el confinamiento.

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

Las vacunas han demostrado ser medicamentos muy eficaces para el control de enfermedades infecciosas. Por ello, desde el inicio de la aparición del virus SARS-CoV-2 en humanos se han puesto en marcha muchas iniciativas con la intención de desarrollar, lo más rápidamente posible, vacunas seguras y eficaces. Experimentación previa en modelos animales realizadas con vacunas frente a los virus SARS y MERS ha mostrado que vacunas basada en la proteína S inducen anticuerpos que previenen una infección posterior por el correspondiente virus salvaje (199,200). Algunas de las vacunas experimentales frente a SARS y MERS se ensayaron posteriormente en humanos en ensayos clínicos fase I (201–203), que son ensayos que incluyen menos de 50 personas y sólo permiten aportar datos iniciales de seguridad. Ninguna de estas vacunas entró posteriormente en ensayos de fases 2 y 3, que hubieran permitido valorar la respuesta inmune inducida y la protección conferida frente a la enfermedad, y por eso el desarrollo de ensayos clínicos en humanos frente al virus SARS-CoV-2 empieza prácticamente desde cero.

Basados en la experimentación con los virus SARS y MERS, la mayoría de las vacunas que se están desarrollando frente al SARS-CoV-2 están basadas en la proteína S, que es la proteína que se une al receptor celular y media la actividad de fusión de membranas. Entre las aproximaciones en estudio están vacunas basadas en: 1) proteína S recombinante purificada, bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión; 2) proteína S expresada *in vivo* a partir de un virus recombinante, en una aproximación similar a la utilizada con las vacunas frente Ébola (204), en los cuales la proteína del virus Ébola se expresan a partir de un virus de la estomatitis vesicular (VSV Ervebo®) (205), un adenovirus humano (Ad3, Ad5 y Ad26) o de chimpancé (ChAd3), o un virus vacunal recombinante (cepa MVA), y 3) proteína S expresada a partir de una vacuna basada en ácidos nucleicos (mRNAs o DNA) (206,207). Las vacunas basadas en ácidos nucleicos son fáciles de fabricar y de hecho con alguna de ellas ya se ha iniciado estudio en Fase 1 (208). Es relevante, que recientemente se ha celebrado una reunión con Agencia Reguladoras de varios continentes que han indicado las directrices generales de experimentación preclínica necesaria antes de empezar ensayos clínicos en humanos (<https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-map-out-data-requirements-phase-1-covid-19-vaccine-trials>)

Una dificultad para el desarrollo de las vacunas frente al virus SARS-CoV-2, es que la experimentación en animales con vacunas frente a SARS y MERS mostró que alguna de ellas inducía una respuesta inmune que producía un daño inmunopatológico (caracterizado por eosinofilia) en los pulmones cuando el animal vacunado se desafiaba con el correspondiente virus salvaje (209–212). Este daño parece estar relacionado con la inducción de una respuesta inmune de tipo Th2, y parece ser similar a un fenómeno descrito desde hace tiempo para vacunas de sarampión y del virus respiratorio sincitial (213). El mecanismo por el cual determinadas vacunas frente al virus SARS puedan inducir este fenómeno no está claro y además no se sabe cómo trasladar la repercusión clínica de este efecto observado en animales a humanos. En cualquier caso, el desarrollo clínico de cualquier vacuna frente a virus SARS-CoV-2 debe tener en cuenta este aspecto. Como se describe en el apartado “generación de inmunidad” ya se han descrito modelos animales que reproducen la enfermedad en humanos. Sin duda estos modelos permitirán probar la eficacia e inmunopatología inducida por cualquier vacuna experimental antes de ensayarla en humanos (214).

4. Bibliografía

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
4. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
5. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. marzo de 2020;579(7797):18-9.
6. Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature [Internet]. 26 de marzo de 2020 [citado 7 de abril de 2020];1-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2169-0>
7. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
8. Instituté auprès de l'Agence Fédérale pour la 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. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015347v1>
10. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. bioRxiv [Internet]. 3 de abril de 2020 [citado 7 de abril de 2020];2020.04.01.021196. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.021196v1>
11. Organización Mundial de Sanidad Animal. Preguntas y respuestas sobre 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/>

12. 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>
13. Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J R Soc Med* [Internet]. agosto de 2003 [citado 6 de febrero de 2020];96(8):374-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539564/>
14. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 12 de febrero de 2020;
15. 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>
16. 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>
17. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. *bioRxiv* [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 25 de marzo de 2020];2020.03.08.982637. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.08.982637v1>
18. 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;
19. Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 5 de marzo de 2020;1-24.
20. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J Infect Dis*. 1 de mayo de 2005;191(9):1472-7.
21. Yu ITS, Wong TW, Chiu YL, Lee N, Li Y. Temporal-spatial analysis of severe acute respiratory syndrome among hospital inpatients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de mayo de 2005;40(9):1237-43.
22. 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;
23. 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>

24. 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;
25. 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;
26. 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;
27. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* [Internet]. 12 de febrero de 2020 [citado 13 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/abstract)
28. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 26 de marzo de 2020;
29. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA*. 26 de marzo de 2020;
30. 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;
31. 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
32. 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>
33. 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;
34. 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;
35. 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;
36. 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>

37. 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
38. 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](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30567-5/abstract)
39. 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;
40. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques | *bioRxiv* [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1>
41. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. *medRxiv* [Internet]. 8 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020];2020.03.05.20031815. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20031815v1>
42. 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>
43. Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 in Shenzhen, the largest migrant city of China | *medRxiv* [Internet]. [citado 13 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20035246v1>
44. 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>
45. 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>
46. Epidemiologic Characteristics of COVID-19 in Guizhou, China | *medRxiv* [Internet]. [citado 13 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20028944v1>
47. 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.

48. 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>
49. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet Lond Engl*. 27 de febrero de 2020;
50. 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.
51. 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](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30260-9/abstract)
52. 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>
53. 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>
54. 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.
55. 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;
56. 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;
57. 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).
58. 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>
59. 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;

60. The Lancet null. COVID-19: protecting health-care workers. Lancet Lond Engl. 21 de 2020;395(10228):922.
61. 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>
62. 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>
63. 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;
64. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study - The Lancet Infectious Diseases [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext)
65. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 | Nature [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
66. 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;
67. 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>
68. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19 | Global Health | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762452>
69. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.001628v1>
70. 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>
71. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. JAMA. 27 de marzo de 2020;

72. 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>
73. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate - a word of caution. *Swiss Med Wkly*. 27 de enero de 2020;150:w20203.
74. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eighth update [Internet]. 2020 abr. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-eighth-update>
75. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. enero de 2020;25(3).
76. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 23 de enero de 2020;
77. 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.
78. 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.
79. 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;
80. 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>
81. 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>
82. 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;

83. 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;
84. 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>
85. 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>
86. Discovery of a 382-nt deletion during the early evolution of SARS-CoV-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987222v1>
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. KEGG. 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=

96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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>
100. 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;
101. 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.
102. 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).
103. 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.
104. 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;
105. 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;
106. 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.
107. 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.
108. 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.

109. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 19 de diciembre de 2002;420(6917):885-91.
110. 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;
111. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959-70.
112. 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.
113. 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;
114. 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>
115. 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>
116. 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>
117. 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/>
118. 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>
119. 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;
120. 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>
121. 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>
122. 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;
123. 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>
124. 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>
125. 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>
126. 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>
127. 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;
128. 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>
129. 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](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/abstract)
130. 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;
131. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. CNE. SiVies. CNM (ISCIII); 2020 mar.
132. IHME. Global burden of Disease [Internet]. 2017. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

133. 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.
134. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y Población [Internet]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710990
135. Morales Suárez-Varela M, Mohino Chocano M^a 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.
136. 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.
137. 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>
138. 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>
139. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
140. 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.
141. 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>
142. 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>
143. 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;
144. 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;

145. 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>
146. 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>
147. 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>
148. 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;
149. 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>
150. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Internet]. [citado 11 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>
151. 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;
152. 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>
153. 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](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1808997/)
154. 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/>
155. 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>
156. 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;
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30167-3/fulltext)
161. 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.
162. 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>
163. 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/>
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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;
168. 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;

169. 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;
170. 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;
171. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Coronavirus COVID-19 infection in pregnancy. 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>
172. 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.
173. 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.
174. 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;
175. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. [Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 7 de marzo de 2020;55(0):E009.
176. Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Liu K, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 30 de marzo de 2020;
177. ThrombosisUK. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 [Internet]. Disponible en: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>
178. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* febrero de 2020;9(1):51-60.
179. World health Organization. COVID-19 and breastfeeding - Position paper (2020). [Internet]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/437788/breastfeeding-COVID-19.pdf?ua=1
180. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans 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;
181. 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>
182. 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>
 183. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob Induc Dis. 2020;18:20.
 184. 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;
 185. 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>
 186. 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.
 187. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30770232>
 188. 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>
 189. 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.
 190. 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;
 191. 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;
 192. 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>
 193. 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.

194. 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;
195. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 16 de marzo de 2020;
196. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia 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;
197. Souza T. Clinical Manifestations of Children with COVID-19: a Systematic Review. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049833>
198. 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.
199. Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng B-H, Tseng C-TK, Petrovsky N. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol*. marzo de 2015;89(6):2995-3007.
200. Deng Y, Lan J, Bao L, Huang B, Ye F, Chen Y, et al. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect*. 4 de abril de 2018;7(1):60.
201. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2019;19(9):1013-22.
202. Lin J-T, Zhang J-S, Su N, Xu J-G, Wang N, Chen J-T, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther*. 2007;12(7):1107-13.
203. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine*. 25 de noviembre de 2008;26(50):6338-43.
204. Matz KM, Marzi A, Feldmann H. Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. diciembre de 2019;18(12):1229-42.
205. Agencia Europea del Medicamento (EMA). ERVEBBO. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ervebo-epar-product-information_es.pdf
206. World health Organization. R&D Blueprint [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>.

207. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). [Internet]. Disponible en: <https://cepi.net/>
208. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed | NEJM [Internet]. [citado 13 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630>
209. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates. *ACS Infect Dis*. 13 de 2016;2(5):361-76.
210. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng B-H, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(9):2351-6.
211. Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PloS One*. 2012;7(4):e35421.
212. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol*. diciembre de 2011;85(23):12201-15.
213. Polack FP. Atypical measles and enhanced respiratory syncytial virus disease (ERD) made simple. *Pediatr Res*. julio de 2007;62(1):111-5.
214. Tseng C-TK, Huang C, Newman P, Wang N, Narayanan K, Watts DM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol*. febrero de 2007;81(3):1162-73.