MINISTERIO DE SANIDAD

SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Enfermedad por coronavirus, COVID-19

Actualización; 4 de abril 2020

Resumen de la situación y aportaciones de esta actualización

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó a la Organización Mundial de la Salud 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 agente causante de esta neumonía fue identificado como un nuevo virus de la familia Coronaviridae que posteriormente se ha denominado SARS-CoV-2. El cuadro clínico asociado a este virus se ha denominado COVID-19. El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia la fecha de este informe se ha alcanzado el millón de casos notificados en todo el mundo, y los 100.000 en España.

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.

Además de incluir datos actualizados en relación con la epidemia en Europa y España, en esta actualización se añaden evidencias científicas relevantes en relación con los siguientes aspectos:

Mecanismo de transmisión animal-humano

Mecanismo de transmisión humano-humano

Inactivación de SARS-CoV-2

Periodo infectivo

Generación de inmunidad

Interacción de SARS-CoV-2 con el sistema inmunitario

Complicaciones clínicas

Factores asociados con la mortalidad

COVID-19 en distintos grupos de personas.

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 4
1.3.1. Mecanismo de transmisión animal-humano 4
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 6
1.3.5. Duración de la enfermedad 6
1.3.6. Número básico de reproducción y tasa de ataque secundaria 6
1.3.7. Transmisión comunitaria y en centros sanitarios 7
1.3.8. Transmisión a partir de casos asintomáticos 7
1.3.9. Periodo infectivo: evolución de la carga viral en muestras clínicas 8
1.3.10. Generación de inmunidad 8
1.4. Distribución por edad y sexo 10
1.5. Gravedad y letalidad 10
2. Información microbiológica 10
2.1 Características generales de los coronavirus 10
2.2. Características de SARS-CoV-2 y estudios filogenéticos 11
2.3. Interacción de SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona 12
2.4. Interacción de SARS-CoV-2 con el sistema inmunitario 13
2.5. Estacionalidad 14
3. Información sobre la enfermedad 14
3.1 Casos asintomáticos 14
3.2. Sintomatología y evolución clínica 15
3.2.1. Características de los casos hospitalizados 15

3.3. Complicaciones clínicas 18

3.4. Factores asociados con la mortalidad 19

3.5. COVID-19 en distintos grupos de personas 20

3.6.1. Mayores de 60 años 21

3.6.2. Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial 21

3.6.3. Diabetes 22

3.6.4. Mujeres embarazadas 22

3.6.5. Residencias de mayores 23

3.6.6. Edad menor de 18 años 23

3.7. Desarrollo de vacunas frente al SARS-CoV-2 24

4. Bibliografía 26

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 ha alcanzado el millón de casos notificados en todo el mundo, y los 100.000 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 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 2499 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).

Dada la prevalencia y la distribución de los coronavirus en distintas especies animales, su amplia diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas, es esperable que se detecten nuevos coronavirus en casos humanos, especialmente en contextos y situaciones donde el contacto con los animales es estrecho (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). Por otra parte 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 ha logrado observar replicación activa del virus tras la inoculación experimental. Estos datos indican que podría haber transmisión de humanos infectados a perros, gatos y hurones de forma ocasional y se desconoce si la transmisión podría ocurrir de estos animales a los humanos (9).

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 (10). El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva (11).

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 ºC y con 40% de humedad relativa (12). En otro estudio, a 22 ºC 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 (13).

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 (12). Del mismo modo, se ha podido detectar el virus en algunas muestras de aire en dos hospitales de Wuhan, a diferentes concentraciones. Si bien la mayoría de las muestras fueron negativas o el virus se detectó en concentraciones muy bajas (menos de 3 copias/m^3) en algunos lugares se detectó a mayor concentración: en los baños de pacientes (19 copias/m^3) y en las habitaciones designadas para retirar el EPI de los sanitarios (18-42 copias/m^3). Tras aumentar la limpieza de los baños y reducir el número de sanitarios usando las habitaciones, se redujeron los contajes. Se desconoce el significado de estos hallazgos y si la cantidad detectada puede ser infectiva (14). En otros contextos, no se ha podido detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire tomada a 10 centímetros de la boca de una persona infectada con cargas virales entorno a 10^6 en nasofaringe y oro faringe, a la que se pidió que tosiera, ni en muestras de aire de las habitaciones de tres pacientes hospitalizado (15,16). 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 (17,18).

Aunque se ha detectado el genoma y el virus infectivo en heces de personas enfermas, la trasmisión a través de las heces es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha (4,19,20). Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes no son

demasiado frecuentes en los casos de COVID-19 (21), lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia.

No hay evidencia suficiente acerca de la transmisión vertical del SARS-CoV-2, aunque los datos de una serie de 9 embarazadas indican la ausencia del virus en muestras de líquido amniótico, cordón umbilical y leche materna (22).

1.3.3. Inactivación de SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehido 2%, con una reducción de 2-4 $\log_{10}$ tras 1 minuto de exposición, mientras que cloruro de benzalconio al 0,04%, hipoclorito de sodio al 0,06% y orto-ftaladehído al 0,05% serían menos efectivos (23,24).En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 $\log_{10}$ a los 5 minutos de aplicar lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99, etanol 70%, povidona yodada 7,5%, cloroxylenol 0,05%, clorhexinina 0,05%, cloruro de benzalconio 0,1%, y solución de jabón líquido en concentración de 1:49 (13). 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 (15) .

Se ha demostrado la termolabilidad del virus *in vitro*. Cuando se mantiene en un medio líquido (a una concentración de $10^{6.8}$ DITC50), SARS-CoV-2 es muy estable a 4ºC (tras 14 días de incubación sólo baja 10 veces el título). Se obtiene una reducción de 1000 veces en el título tras 7 días, 1 día, 10 minutos y un minuto a temperaturas de incubación de 22ºC, 37ºC, 56ºC y 70ºC, respectivamente. (13).

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.(13)

1.3.4. Periodo de incubación e intervalo serial

El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un amplio rango de 0 a 24 días (4,25).

El intervalo serial medio calculado en China con los primeros 425 casos fue 7,5 días con una desviación estándar de ± 3,4 días (IC 95% 5,3-19)(26).

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. Número básico de reproducción y tasa de ataque secundaria

El número básico de reproducción R0 (el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso) calculado mediante modelización a partir de datos preliminares disponibles se ha estimado entre 2-3 (26–28). En el brote de Wuhan el R0 fue de 2-2,5 (4). Sin embargo, este valor es cambiante desde que comienza la epidemia y disminuye con la aplicación de medidas de Salud Pública como se ha observado en Wuhan y el resto de China (29,30).

En las agrupaciones de casos en familias en la provincia de Guandong y Sichuan, la tasa secundaria 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 (31). 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 mucho más alto, de 35% (95 IC: 27-4). Por tanto, por causas aún no conocidas, parece que hay eventos con personas infectadas que muestran una altísima tasa de trasmisión del virus frente a otras situaciones en la cual transmisión es mucho menor (32).

1.3.7. Transmisión comunitaria y en centros sanitarios

En el brote de China la transmisión intrafamiliar fue muy frecuente: en la provincia de Guandong y Sichuan, con 344 agrupaciones de casos estudiados, el 78-85% ocurrieron en familias (4).

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) (25,33). 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).

1.3.8. Transmisión a partir de casos asintomáticos

En el análisis global del brote en China, la misión de la OMS sugirió que los casos asintomáticos tuvieron poca relevancia en la dinámica de la transmisión. En este contexto, se detectaron un número mínimo de asintomáticos, que posteriormente desarrollaron síntomas (4).

En contextos sin transmisión comunitaria se han descrito algunos casos en los que pudo ocurrir transmisión a partir de casos asintomáticos. Inicialmente se describió un caso de transmisión a partir de una persona asintomática en Alemania, que posteriormente desarrolló síntomas. Tras reinterrogar a esta paciente se determinó que no estaba completamente asintomática en el momento en el que transmitió el virus, aunque los síntomas eran inespecíficos (cansancio, malestar general) (34,35). En una provincia de China con escasa transmisión comunitaria se describió un agrupamiento intrafamiliar en el que se detectaron varios casos secundarios a partir de un caso asintomático procedente de Wuhan. En este agrupamiento, el caso índice se encontraba en periodo prodrómico y posteriormente desarrolló síntomas típicos de la enfermedad (36). Por último, se han descrito también otros agrupamientos en los que el caso índice estaba asintomático y permaneció asintomático durante el periodo de seguimiento (25,37–40) .

Actualmente en los modelos matemáticos, basándose en intervalos seriales observados menores al periodo de incubación, se asume que la transmisión comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas (41,42).

Por otra parte, 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 (37,43).

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 (44).

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 (37,45–47). 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 (47).

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 (48) 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 trasmisión del virus sería poco probable (49,50).

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

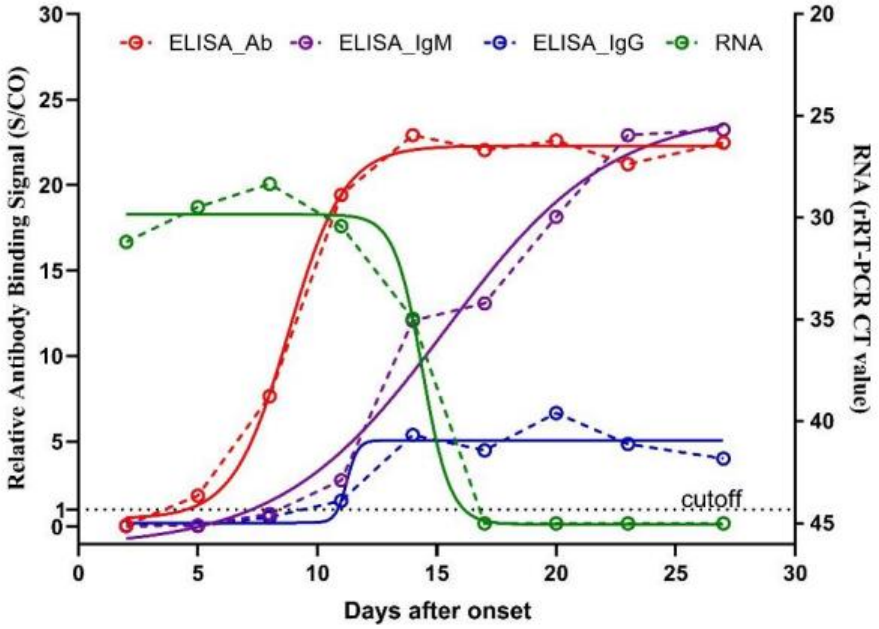
Existen evidencias publicadas en relación a la generación de anticuerpos neutralizantes, tanto en modelos animales como en casos humanos.

En un estudio experimental en China con cuatro monos rhesus, se les inoculó SARS-CoV-2 y tres de ellos enfermaron (pérdida de peso, apetito, fiebre y alteraciones radiológicas pulmonares), mientras que los cuatro presentaron cargas virales similares en nariz, faringe y mucosa anal. En el día 7 se sacrificó a un mono sintomático para medir los efectos patógenos y la carga viral en diferentes localizaciones. En los tres monos supervivientes, se midieron anticuerpos específicos a los 3, 14, 21 y 28 días, presentando aumento significativo de los títulos hasta 1:8 en un caso y 1:16 en dos casos. Tras la recuperación, se volvió a inocular a los monos con SARS-CoV-2 y ninguno tuvo síntomas, ni se detectó la presencia del virus en nasofaringe ni mucosa anal. Aunque el número de animales en los que se ha ensayado es muy pequeño, este parece ser un buen

modelo animal donde probar antivirales y vacunas. En este primer modelo se demuestra la generación de anticuerpos neutralizantes en un modelo animal que parece reproducir la enfermedad en humanos, lo que abre la esperanza de poder tener vacunas eficaces y reduce la posibilidad de reinfección (43). Estos hallazgos se han corroborado en otros dos modelos animales en monos y ratones transgénicos que expresan la ACE2 (51,52).

Asimismo, 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 (50–54). La dinámica de generación de anticuerpos se representa en la figura 1, donde también se muestra el descenso de la carga viral a los largo del tiempo desde el inicio de los síntomas.

Figura 1. Dinámica de aparición de anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG medidos mediante técnica de ELISA, y carga viral de SARS-Cov-2 medida mediante RT-PCR.



Fuente: Lou et al (53).

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 (54).

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 (55).

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 (21,25). 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 (56).

Hasta el momento, la letalidad media cruda en Europa y Reino Unido es de 7,4% de los casos notificados, 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 (57). Del mismo modo, en España, la letalidad con 52.129 casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia es de 5,9%, cifra que tendrá que ajustarse a lo largo de la epidemia (58).

Mediante modelización se ha estimado una letalidad entre los casos hospitalizados sería 14% (IC95% 3,9-32%) (59), y en la población general entre 0,3 y 1% (41).

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 (60–62). 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 (63,64).

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 (5,65).

El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuham (China) se aisló de estos pacientes y se secuenció (38). En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de estos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana. Tras realizar el análisis filogenético de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género *Betacoronavirus*, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus SARS (79%) y el virus MERS (50%). Esta diferencia con el SARS-CoV se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno 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 (67). Además, dos estudios por crioelectro-microscopia electrónica han determinado la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2 (68,69).

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(70).

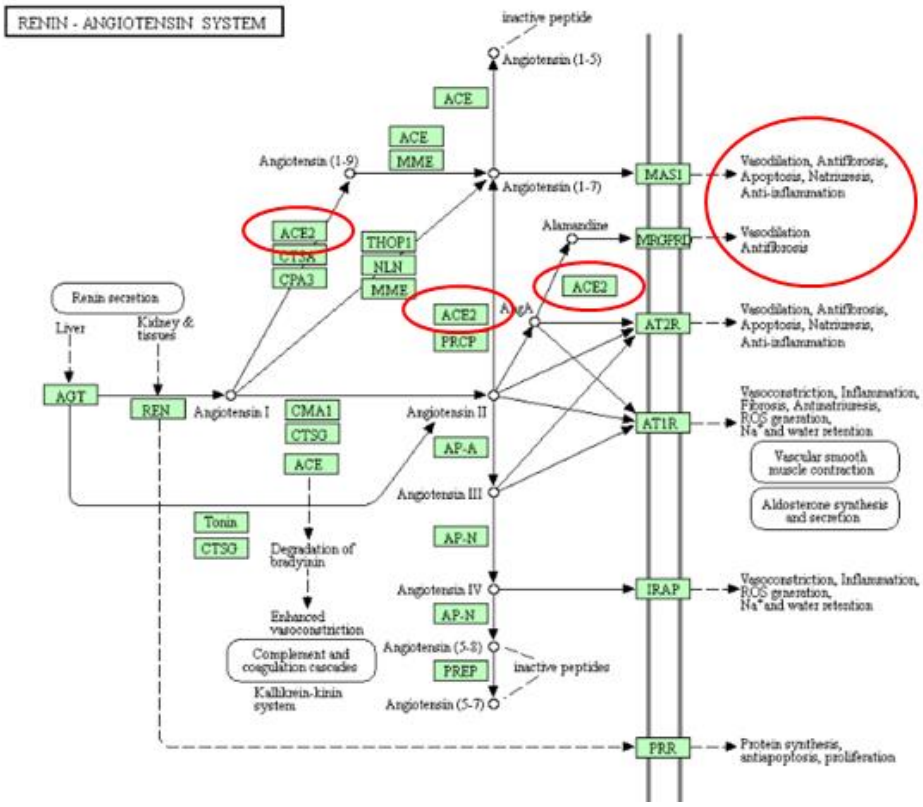
2.3. Interacción de SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membarana presente fundamentalemtne en el riñón, los pulmones y el corazón (71). La función de la ACE2 es la trasformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos, por tanto, que reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobrexpresión del ACE2 protege frente al mismo (72–75).

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 2).

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 (77). Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003 (78,79)

Figura 2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona en el ser humano.



Fuente: KEGG (76).

.

2.4. Interacción de SARS-CoV-2 con el sistema inmunitario

Se ha observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave (80–82). Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia e hiperferritinemia ha llevado a hipotetizar que un subgrupo de pacientes de COVID-19 puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas.

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS por sus siglas en inglés), también denominado tormenta de citoquinas, es un síndrome causado por una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas que puede desencadenarse por una variedad de factores como infecciones y algunos medicamentos. Las citoquinas son proteínas solubles que actúan sobe las células del sistema inmune y que regulan la activación, proliferación y reclutamiento celular. El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (83).

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)(84). 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.

La patogénesis del CRS en pacientes con COVID-19 es todavía desconocida. Sin embargo, las observaciones clínicas apuntan a que cuando la repuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (85–87). Esta hiperinflamación pulmonar 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 (88,89).

2.5. Estacionalidad

Se desconoce si el SARS-CoV-2 tendrá un patrón estacional al igual que ocurre con otros virus respiratorios como la gripe o los coronavirus causantes de los catarros comunes. Estimando el intervalo serial y calculando el número básico de reproducción diario, en más de 100 ciudades chinas con más de 40 casos, se observó una relación lineal inversa con la temperatura y la humedad. Por cada aumento en un grado Celsius y 1% de humedad, el R0 se redujo 0,0383 y 0,0224, respectivamente (90). Del mismo modo, investigadores de EEUU e Irán han observado una expansión geográfica mundial desde China a otras regiones con una distribución predominante en un corredor estrecho entre los meridianos 30-50 N´´, con patrones climáticos similares (5-11º C y 47-79% humedad). En lugares más próximos a China, con mayor intercambio de personas, como India, la expansión no se ha producido del mismo modo, lo que apoyaría la hipótesis del patrón estacional (91). Otro grupo ha observado la correlación inversa de la trasmisión del SARS-CoV-2 con la temperatura, ajustando por la capacidad de vigilancia de los países (92). 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 (93).

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 (94). Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares (4,38,39,95) 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 (96). Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18% (IC95%: 15,5-20,2)(97).

Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños (96) y se ha observado que algunos de ellos presentan alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales y alteraciones analíticas, como la elevación de la fosfatasa (38,98).

3.2. Sintomatología y evolución clínica

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%) (99). 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%) y epilepsia (0,5%), hipogeusia (5,6%), hiposmia (5%) y neuralgia (2,3%) (100).
- Cardiológicos: se ha señalado que en ocasiones la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardiaco o el daño miocárdicos agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios (101).
- 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) (102).

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 (21,25,33,103,36,80,94). 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 (103). El patrón radiológico más frecuente en todas las series fue el infiltrado alveolar (Tabla 2).

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 (85,105,106) 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 (107). Los hallazgos de laboratorio y su posible relación con la mayor gravedad de los casos de COVID-19 se describen en la Tabla 3.

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 (21,25,33,103).

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).

La duración desde el inicio de la enfermedad hasta presentar disnea fue de 5 días, para precisar hospitalización fue 7 días y desde el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA fue 8 días (33).

Tabla 3. 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	Zhao[3]	Ruan n=150
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	NS	AS
↑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	AS	NS
↑AST	AS	NS	NS	AS	AS	AS	AS	NS
↑Bilirrubina total	AS		AS	NS			NS	AS
↑Creatinina	NS	NS	NS	AS		NS	NS	AS
↑CK			NS	NS		AS	NS[4]	NS
↑HBD	AS					AS		
↑LDH	AS		AS	AS	NS	AS	AS	NS
↑BUN		NS				NS	NS	AS

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

Fuentes: Wu (108); Cao (109); Huang (80); Guan (25); Tabata (110); Ma (111); Zhao (112); Ruan(113)

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) %	España-CNE (n=18.609) %
Cualquiera	51,0	46,4	23,7	26	44,6
Hipertensión	ND	31,2	15	12,8	ND
EPOC	ND	2,9	1,1	2,4	11
Diabetes	13,0	10,1	7,4	5,3	12,5
Enfermedades cardiovasculares	40,0*	14,5	2,5	4,2	31,4
Enfermedad cerebrovascular		5,1	1,4	ND	ND
Cáncer	1,0	7,2	0,9	0,5	ND
Enfermedad renal crónica	ND	2,9	0,7	ND	ND
Inmunosupresión	ND	1,4	0,2	ND	5,6
Enfermedad digestiva	11,0	ND	ND	ND	ND

*** 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 (21,25,33,55,94).

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 ≥30/min, saturación O2≤93%, PaO2/FiO2 ≤300, y/o infiltrados pulmonares de ≥50% de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico). 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 (99). Del mismo modo, en España, entre los primeros 18.609 casos con información completa, 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI (55). 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.

Tabla 5. 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 (21,33,55,114).

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) (21).

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 (94).

En una cohorte retrospectiva de 191 pacientes en dos hospitales de China, en los que fallecieron 54 personas, se analizan los factores asociados a la mortalidad. Se tuvieron en cuenta los siguientes posibles factores de riesgo: edad, sexo, fumador en el momento del ingreso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión arterial, carcinoma, enfermedad renal crónica y otras comorbilidades. En el estudio univariante, quedaron asociadas significativamente a una mayor mortalidad: la edad, la enfermedad coronaria, la diabetes y la HTA. Tras ajustar las variables, en el modelo de regresión logística multivariable, sólo resultó asociada de forma significativa a la mortalidad la edad (OR: 1,10; IC95%: 1,03–1,17 por cada año de incremento; p=0,0043). En este estudio se encontró también que algunos parámetros medidos en el momento del ingreso, también pueden predecir la mortalidad: el índice SOFA (por sus siglas en inglés de Sequential Organ Failure Assessment (OR: 5,65; IC95%: 2,61–12,23; p<0·0001), y el dímero D mayor de 1 µg/mL (OR: 18,42; IC95%: 2,64–128,55; p=0,0033) (115).

Tabla 6. 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

3.5. 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
- enfermedades pulmonares crónicas
- 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.

El grupo considerado menos vulnerable por su mejor evolución clínica son los menores de 18 años, que también se describen en este apartado.

3.6.1. 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 den residencias cerradas.

3.6.2. Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial

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

Los niveles de ACE2 pueden estar aumentados en personas con enfermedad cardiovascular. Se ha observado que los tratamientos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensiba (IECA) y antagonistas de la Angiotensina II (ARA II) utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardiaca, aumentan la expresión y actividad de la ECA2 (116). 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 (75). 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 (77). 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 (79,117) 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 cardiaco agudo e insuficiencia cardiaca. El daño miocárdico se observó en 5 de 41 pacientes diagnosticados en Wuhan, en los que se detectó elevación de los niveles de la troponina I (hs-cTnI) (>28 pg/ml). Cuatro de los 5 pacientes tuvieron que ser atendidos en la UCI y se observó que los pacientes con peor evolución tenían la tensión arterial más elevada (presión media sistólica 145 mmHg versus 122 mmHg; $p < 0,001$)(3,80). 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 (33). Entre los fallecidos, 11,8% de personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, tenían un daño importante del tejido cardiaco, con elevación de cTnI o parada cardiaca durante el ingreso.

La alta incidencia observada de síntomas cardiovasculares parece relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica, el efecto de la desregulación de ACE2, así como de la propia disfunción pulmonar y la hipoxia. Todo ello resultaría en un daño agudo de las células miocárdicas (80,101,118).

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 (119). 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.

3.6.3. 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 (115).

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 (120). 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 (121). Por otra parte, el grupo de antidiabéticos orales tiazolidinedionas también se han relacionado con una mayor expresión de la ACE2 (122,123).

3.6.4. Mujeres embarazadas

Existen muy pocos datos disponibles sobre embarazadas afectas de COVID-19, pero parece que las embarazadas no son más susceptibles de infectarse por coronavirus, de hecho este nuevo coronavirus parece afectar más a hombres que mujeres.

En un estudio reciente resumen las características de 9 mujeres en el tercer trimestre del embarazo con COVID-19, en un momento muy cercano al parto (22). El rango de edad fue de 26-40 años y ninguna de ellas tenía enfermedades crónicas asociadas, aunque una había desarrollado hipertensión durante el embarazo y otra preeclampsia y otra tenía coinfección por gripe. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad coinciden con las series descritas previamente (7 fiebre, 4 tos, 3 mialgias, 2 dolor de garganta y 1 diarrea). Cinco de ellas tuvieron linfopenia, 6 elevación de la PCR y solo una paciente tuvo elevación importante de transaminasas (AST 1263 U/L y ALT 2093 U/L), sin fallo hepático. El hallazgo radiológico más frecuente en el estudio tomográfico (8 casos) fue el patrón en vidrio esmerilado. Ninguna embarazada tuvo neumonía grave ni requirió ventilación mecánica. En todos los casos se realizaron cesáreas. Se observaron complicaciones en el momento del parto en 6 casos: 2 por rotura prematura de membranas, 2 partos pretérmino y 2 el sufrimiento fetal. Sin embargo, no se presentaron muertes fetales, muertes neonatales ni asfixia perinatal. En 6 casos, las muestras de líquido amniótico obtenido por aspiración directa en el momento del parto, la sangre del cordón umbilical, la leche materna y el aspirado faríngeo en el recién nacido mediante RT-PCR fueron negativas para SARS-CoV-2. No hay información acerca de si posteriormente los recién nacidos desarrollaron síntomas.

En una segunda serie de 9 embarazadas con 10 niños, los síntomas se iniciaron antes del parto en 4 casos, dos en el mismo día del parto y posparto en 3 casos. La clínica fue similar a las no embrazadas, principalmente fiebre y tos. En 6 casos se detectó alteración del bienestar fetal, 7 fueron cesáreas y 6 niños nacieron prematuros. El síntoma principal de los recién nacidos fue distrés respiratorio en 6, 2 tuvieron fiebre, alteración de la función hepática en 2, un caso de taquicardia, un caso con vómitos y un neumotórax. En el momento de la publicación 5 recién nacidos estaban sanos, uno había fallecido y 4 permanecían hospitalizados pero estables. Se recogió muestra orofaríngea de 9 de los 10 niños y en todos los casos los resultados de la PCR para SARS-CoV-2 fue negativa (124).

De estas dos publicaciones podemos extrapolar, con la máxima precaución, dado el número limitado de casos, que:

- La neumonía en las pacientes embarazadas no parece ser más grave que en el resto de grupos de población
- No hay evidencia de la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2 en mujeres que adquieren la infección durante el tercer trimestre de embarazo.
- La infección perinatal por SARS-CoV-2 puede tener efectos adversos sobre los recién nacidos, como pérdida del bienestar fetal, parto prematuro, distrés respiratorio, trombocitopenia acompañado de alteración de la función hepática e incluso muerte.

3.6.5. 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% y29,4% 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 (125).

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 (126).

3.6.6. 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 710 casos analizados, 2 tenían <1 año, 5 entre 1-4 años y 16 entre 5 y 14 años (104).

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 PCRs seriadas independientemente de los síntomas, se observó que los niños eran tan susceptibles a la infección como los adultos: las tasas de ataque en niños de 0-9 años y 10-19 años fueron de 7,4 y 7,1% respectivamente, comparados con tasas de 6% y 4,9% en los grupos de 30-39 años y 40- 49 años, sin que existan diferencias significativas entre los grupos (127). Lo que sí parece claro en todas las series es que los niños desarrollan un curso cínico 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 (36,128,129) e incluso en presencia de alteraciones radiológicas importantes (36).

3.7. 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 (130,131). Alguna de las vacunas experimentales frente a SARS y MERS se ensayaron posteriormente en humanos en ensayos clínicos fase I (132–134), 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 (135), en los cuales las proteína del virus Ébola se expresan a partir de un virus de la estomatitis vesicular (VSV Ervebo®) (136), 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) (137,138). Las vacunas basadas en ácidos nucleicos son fáciles de fabricar y por eso su desarrollo se encuentra muy avanzado, y casi con toda seguridad empezarán ensayos de Fase I en Abril del presente año.

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 (139–142). 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 (143). 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 (144).

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. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.

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

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

9. 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. 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/

11. 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;

12. 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

13. 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

14. 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

15. 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;

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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;

20. 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

21. 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;

22. 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

23. 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;

24. 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

25. 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

26. 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 [Internet]. 29 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316

27. 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

28. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. Eurosurveillance [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];25(4):2000058. Disponible en: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058

29. 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.

30. 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;

31. 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

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

33. 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;

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

35. Kai Kupferschmidt. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. Science [Internet]. 3 de febrero de 2020; Disponible en: https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong

36. 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;

37. 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;

38. 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;

39. 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

40. 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

41. 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

42. 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;

43. 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

44. 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

45. 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;

46. 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

47. 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

48. 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;

49. 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

50. 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

51. 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

52. The Pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 Transgenic Mice | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.939389v3

53. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medRxiv [Internet]. 27 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.23.20041707. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041707v1

54. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. JAMA. 27 de marzo de 2020;

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

56. 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.

57. European Centre for Disease Prevention and Control. Situation update for the EU/EEA and the UK, as of 3 April 2020 [Internet]. 2020 abr. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea

58. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 17 [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología; 2020 abr. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2019.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%201%20de%20abril%20de%202020.pdf

59. 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).

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

61. 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.

62. 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.

63. 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;

64. 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

65. 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

66. 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;

67. 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;

68. 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

69. 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

70. 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

71. 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.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

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

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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;

81. 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.

82. 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).

83. 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.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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;

89. 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;

90. 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

91. 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

92. 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

93. 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/

94. 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

95. 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;

96. 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

97. 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

98. 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;

99. 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

100. 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

101. 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

102. 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

103. 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

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

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

106. 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.

107. 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

108. 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;

109. 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

110. 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

111. 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

112. 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

113. 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;

114. 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

115. 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;

116. 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

117. 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

118. 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/

119. 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

120. 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;

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia - Zhu - Translational Pediatrics [Internet]. [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: http://tp.amegroups.com/article/view/35919/28274

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

126. 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

127. 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

128. 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.

129. 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;

130. 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.

131. 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.

132. 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.

133. 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.

134. 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.

135. 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.

136. 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

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

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

139. 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.

140. 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.

141. 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.

142. 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.

143. Polack FP. Atypical measles and enhanced respiratory syncytial virus disease (ERD) made simple. Pediatr Res. julio de 2007;62(1):111-5.

144. 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.