

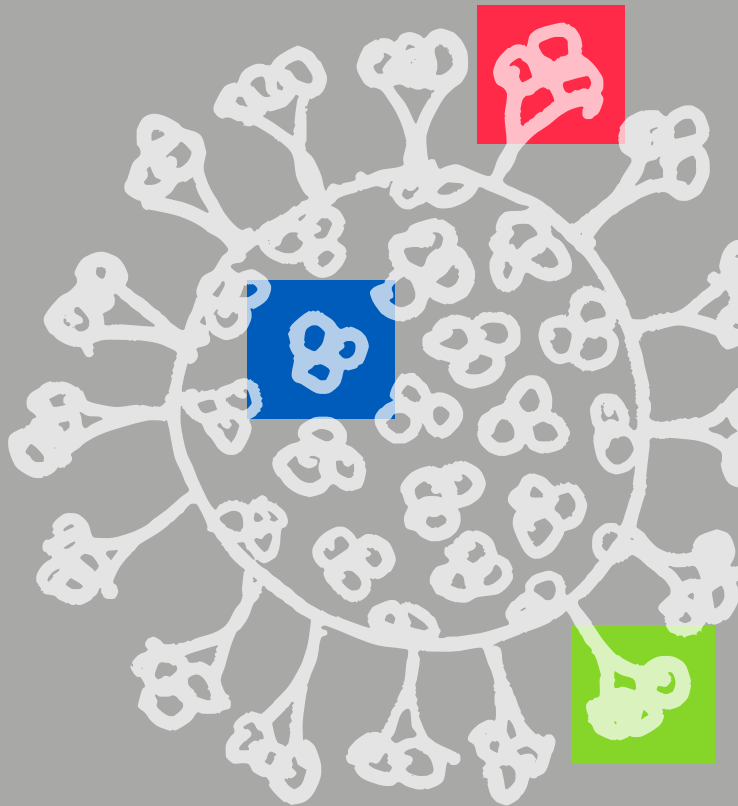


*Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann*

# COVID REFERENCE

ESP | 2021.6

*covidreference.com*



  
STEINHAUSER  
VERLAG

Colaboración y traducción:  
**Anisha Gualani Gualani**  
**Jesús García-Rosales Delgado**

0.	Top 10 .....	17
1.	Epidemiología.....	19
2.	Transmisión.....	69
3.	Prevención.....	117
4.	Vacunas .....	155
	Revisado el 23 de mayo	
5.	Pruebas y procedimientos de diagnóstico .....	235
6.	Manifestaciones clínicas .....	267
7.	COVID-19 persistente .....	319
8.	Tratamiento.....	331
9.	Comorbilidades .....	371
10.	Los primeros 4 meses .....	393

Los editores, autores, editoriales y traductores no han recibido apoyo de instituciones públicas o compañías privadas para realizar este manual.

Bernd Sebastian Kamps  
Christian Hoffmann

# COVID Reference

[www.COVIDReference.com](http://www.COVIDReference.com)

Edición 2021.6

Steinhäuser Verlag

**Bernd Sebastian Kamps, M.D.**

[www.Amedeo.com](http://www.Amedeo.com)

**Christian Hoffmann, M.D.**

Infektionsmedizinisches Centrum  
Hamburg MVZ PartG (ICH)  
ICH Stadtmitte  
Glockengiesserwall 1  
20095 Hamburg  
[researchgate.net/profile/Christian\\_Hoffmann8](https://researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8)

**Descargo de responsabilidad**

La medicina COVID es un campo nuevo y de rápido cambio. Los editores y autores de COVIDReference.com han hecho todo lo posible para proporcionar información precisa y completa a la fecha de publicación. Sin embargo, en vista de los rápidos cambios que ocurren en la ciencia médica, la prevención y la política de COVID, así como la posibilidad de un error humano, este texto puede contener imprecisiones técnicas, errores tipográficos u otros. Se recomienda a los lectores que consulten las bases de datos de ensayos (fda.gov, etc.) así como la información del producto que el fabricante proporciona actualmente de cada medicamento que se administrará para verificar la dosis recomendada, el método y la duración de la administración, y las contraindicaciones. Es responsabilidad del médico tratante (y de los estudiantes del último año!) quien se basa en la experiencia y el conocimiento sobre el paciente para determinar el mejor tratamiento y dosis para el paciente. La información aquí contenida se proporciona “tal cual” y sin garantía de ningún tipo. Los contribuyentes a este sitio, incluido Steinhäuser Verlag, renuncian a la responsabilidad por cualquier error u omisión o por los resultados obtenidos del uso de la información aquí contenida.

Importante: El libro actual está diseñado solo para fines educativos y no se dedica a brindar asesoramiento médico y histórico actual ni servicios profesionales. No es un sustituto de la atención profesional. Se aconseja a los miembros del público lego que utilizan este sitio que consulten con un médico sobre la atención médica personal. Si tiene o sospecha que puede tener un problema de salud, consulte a su proveedor de atención médica.

Este trabajo está protegido por derechos de autor tanto en su totalidad como en parte.

© 2020-2021 by Steinhäuser Verlag | ISBN: 978-3-942687-42-3

CR\_ES 2021.6.07 – Uploaded on 27 May 2021

## Prefacio

Un año después del descubrimiento de COVID-19, varias vacunas han sido autorizadas y cientos de millones de personas serán vacunadas dentro de unos meses. Pronto el número de casos graves de COVID-19 se desplomará, las personas en riesgo ya no morirán, y después de la vacunación de los más jóvenes, la COVID crónica también se retirará.

No existen analogías para describir el desarrollo de la vacuna COVID-19. ¿Una hazaña que supera con creces los logros de los alunizajes? No hay duda de que al crear vacunas COVID en un tiempo récord, la ciencia nos ha dado una humilde demostración de lo que puede lograr. Sin embargo, todavía no estamos fuera de peligro. La naturaleza también ha demostrado que puede contraatacar. Si se confirma que las nuevas variantes aumentan la transmisibilidad (y, posiblemente, la gravedad) del SARS-CoV-2 a escala global, la carrera puede reanudarse. En 2021, perfeccionemos nuestras habilidades de distanciamiento físico y sigamos usando mascarillas. Tomémoslo como un práctico ejercicio de ensayo para futuras pandemias. No es divertido, pero debe hacerse.

**Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann**

13 de enero de 2021

## Prefacio de la primera edición

Hace diecisiete años, en medio del brote del SARS, decidimos escribir un breve texto médico de la situación dramática vivida en ese momento, presentando los datos científicos y proporcionando actualizaciones en tiempo real. Después de publicar tres ediciones en 6 meses, una [revista científica](#) concluyó que nuestra Referencia del SARS ([www.SARSReference.com](http://www.SARSReference.com)) no era atractiva, pero presentaba “muchísima información”. Cuando nos enteramos de la nueva epidemia del coronavirus a mediados de enero de 2020, inmediatamente sentimos que había llegado el momento de repetir nuestro ejercicio del milenio.

Si bien el SARS-CoV-2 parece estar bajo control en China, la epidemia se está extendiendo rápidamente hacia el oeste. Lo que hace solo unas semanas parecía una hazaña imposible: imponer y hacer cumplir estrictas medidas de cuarentena y aislar a millones de personas, ahora es una realidad en muchos países. Las personas de todo el mundo tendrán que adaptarse e inventar nuevos estilos de vida para lo que es el evento más disruptivo desde la Segunda Guerra Mundial.

Creemos que la situación actual necesita un nuevo tipo de libro de texto. La humanidad se enfrenta a una enfermedad desconocida y amenazante que a menudo es grave y mortal. Los sistemas de salud están abrumados. No existe un tratamiento comprobado y las vacunas no estarán disponibles en un plazo corto de tiempo. Una situación como ésta no se ha dado desde la pandemia de gripe en 1918.

Creemos que una idea clara es crucial en tiempos de exceso de información, con docenas de artículos científicos publicados todos los días y redes sociales que combinan datos sólidos con rumores y noticias falsas. El laborioso trabajo de revisar la literatura científica y los datos científicos debe hacerse de forma constante y periódica tal y como un reloj suizo.

En los próximos meses, COVID Reference presentará actualizaciones semanales y narrará los datos científicos de la manera más coherente posible.

**Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann**

29 de marzo de 2020

## Autores contribuyentes

**Thomas Kamradt, M.D.**

Professor of Immunology  
President, German Society of Immunology  
Institute of Immunology  
University Hospital Jena  
Leutragraben 3  
D – 07743 Jena  
[linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5](https://www.linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5)

**Stefano Lazzari, M.D.**

Specialist in Public Health and Preventive Medicine  
International Consultant in Global Health  
Former WHO Director  
[linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a](https://www.linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a)

**Jennifer Neubert, M.D.**

Department of Pediatric Oncology,  
Hematology and Clinical Immunology  
Center for Child and Adolescent Health  
Medical Faculty  
Heinrich-Heine-University Düsseldorf

**Tim Niehues, M.D.**

Centre for Child and Adolescent Health  
Helios Klinikum Krefeld  
Lutherplatz 40  
D – 47805 Krefeld  
[https://www.researchgate.net/profile/Tim\\_Niehues](https://www.researchgate.net/profile/Tim_Niehues)

**Wolfgang Preiser, M.D.**

University of Stellenbosch  
Division of Medical Virology  
Tygerberg Campus  
PO Box 19063, Tygerberg 7505, South Africa

**Matthias Richl, M.D., MBA**

Consultant

InnKlinikum Mühldorf

Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine

Krankenhausstraße 1

84453 Mühldorf am Inn

**Peter Rupp M.D., MHA**

Consultant and Head of Department

InnKlinikum Mühldorf

Department of Emergency Medicine

Krankenhausstraße 1

84453 Mühldorf am Inn

**Markus Unnewehr, M.D**

Consultant and Head of Department

St. Barbara-Klinik Hamm

Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases

Am Heessener Wald 1

59073 Hamm

<http://linkedin.com/in/markus-unnewehr-36a3161b9>

**Emilia Wilson, M.D.**

University of Stellenbosch

Division of Medical Virology

Tygerberg Campus

PO Box 19063, Tygerberg 7505, South Africa



# COVID Reference International

*Todos los colaboradores son voluntarios.*

## Español

### **Anisha Gualani Gualani**

*Medical student, Universidad de Sevilla-US*

### **Jesús García-Rosales Delgado**

*Medical student, Universidad de Sevilla-US*

### **JM Garcia Calleja (Txema)**

*M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine and Tropical Medicine  
International Consultant in Global Health*

*Former WHO Expert*

## Italiano

### **Alberto Desogus**

*Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari*

### **Stefano Lazzari**

*M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine*

*International Consultant in Global Health*

*Former WHO Director*

### **Grazia Kiesner (Italian)**

*Medical Student, Università degli Studi di Firenze*

## Português

### **Joana Catarina Ferreira Da Silva**

*Medical student, University of Lisbon*

### **Sara Mateus Mahomed**

*Medical student, University of Lisbon*

## Français

### **Bruno Giroux**

*M. D., Paris*

### **Georges Mion**

*Professor, M.D., Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Cochin Paris*

## Türkçe

### **Zekeriya Temircan**

*Ph.D. in Health/Clinic Psychology*

*Neuropsychology Department*

*Turkey*

### **Fusun Ferda Erdoğan**

*Professor, Erciyes University Neurology Department/  
Pediatric Neurology*

*Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department*

*Turkey*

### **Dilara Güngör**

*Istanbul University/Çapa Medical School Student*

*Turkey*

### **Türev Demirtas**

*M.D., Erciyes University Faculty of Medicine*

*History of Medicine and Ethics Department*

*Kayseri / Turkey.*

## Tiếng Việt

### **Khanh Phan Nguyen Quoc**

*M.D., Oxford University Clinical Research Unit*

### **Nam Ha Xuan**

*Medical student, Hue University of Medicine and Pharmacy*

### **Kim Le Thi Anh (Vietnamese)**

*Medical student, School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University Hanoi*

Deutsch

**Ulf Lüdeke**

*www.Sardinienintim.com*

Copy-Editor

**Rob Camp**

Arte

**Attilio Baghino**

*Cover*

**Félix Prudhomme**

*YouTube: IYENSS*

**Thomas Splettstösser**

*SciStyle (Figures)*

**Rob Camp**

*Copy editor*

IT Support

**Stephan K.**



# Contenido

0.	Top 10 .....	17
1.	Epidemiología.....	19
	Puntos críticos de transmisión del SARS-CoV-2 .....	23
	Aspectos especiales de la pandemia .....	39
	La pandemia del SARS-CoV-2: Pasado y futuro .....	48
	Los cierres del 2020.....	48
	Perspectiva .....	53
	Referencias .....	55
2.	Transmisión.....	69
	Resumen.....	69
	Introducción .....	70
	El virus.....	70
	Transmisión de persona a persona.....	72
	Rutas de transmisión.....	73
	Evento de transmisión.....	82
	Fin de la cuarentena .....	96
	Prevención .....	97
	Perspectiva del futuro .....	99
	Referencias .....	100

3.	Prevención .....	117
	Introducción .....	117
	¿Contención o mitigación de COVID-19? .....	135
	Conclusión .....	136
	Referencias .....	137
4.	Vacunas .....	155
	Vacunas aprobadas .....	155
	Eficacia .....	157
	Mujeres embarazadas .....	162
	Infecciones posvacunación .....	163
	Eventos adversos .....	163
	Temas especiales .....	174
	Cada una de las vacunas .....	180
	Vacunas aprobadas fuera de la UE y los EE.UU. ....	195
	Próximas vacunas .....	200
	Perspectivas de futuro.....	205
	Referencias .....	210
5.	Pruebas y procedimientos de diagnóstico .....	235
	Diagnóstico .....	235
	Radiología .....	254
	Referencias .....	257

6.	Manifestaciones clínicas .....	267
	Período de incubación.....	267
	Casos asintomáticos.....	268
	Síntomas.....	270
	Hallazgos de laboratorio .....	281
	Clasificación clínica .....	285
	Resultado.....	286
	Reactivaciones, reinfecciones .....	300
	Secuelas a largo plazo.....	301
	Perspectiva para el futuro .....	303
	Referencias .....	304
7.	COVID-19 persistente .....	319
	Los "Long Haulers" deben ser tomados en serio.....	319
	Definición, categorías .....	319
	Patogénesis .....	322
	Síntomas clínicos .....	322
	Estudios con pruebas objetivables .....	323
	Seguimiento, opciones de tratamiento .....	325
	Conclusión: .....	327
	Referencias .....	328
8.	Tratamiento.....	331
	1. Inhibidores de la síntesis viral de ARN.....	333
	2. Varios agentes antivirales .....	339
	3. Anticuerpos monoclonales y plasma convaleciente.....	342
	4. Inmunomoduladores .....	348

	Otros tratamientos para COVID-19 (con mecanismos de acción desconocidos o no probados).....	357
	Perspectivas futuras y recomendaciones.....	360
	Referencias.....	361
9.	Comorbilidades .....	371
	Hipertensión y comorbilidades cardiovasculares.....	372
	Diabetes mellitus.....	379
	La EPOC y el tabaquismo .....	381
	La infección por VIH.....	382
	Inmunodepresión (además del VIH).....	386
	Cáncer.....	388
	Trasplante.....	391
10.	Los primeros 4 meses .....	393



## 0. Top 10

Por favor, marque <https://CovidReference.com/Top10> como favorito y vuelva para los **Top 10 artículos diarios** en COVID-19. Cada cita viene con un breve comentario y un enlace al texto completo del artículo.



# 1. Epidemiología

Bernd Sebastian Kamps

Stefano Lazzari

En diciembre de 2019, varios pacientes de Wuhan (República Popular China) contrajeron neumonía e insuficiencia respiratoria que recordaban la epidemia de SARS de 2003 (WMHC 2019, [www.SARSReference.com](http://www.SARSReference.com)). A principios de enero de 2020, se aisló un nuevo betacoronavirus, que más tarde se denominó SARS-CoV-2, a partir de muestras de líquido de lavado broncoalveolar (Zhou 2020). El virus se propagó primero dentro de China (Yu X 2020) y luego a varios países de Asia antes de llegar a Irán e Italia, donde causó importantes brotes. Durante las primeras 11 semanas de la pandemia, casi dos tercios de los primeros casos en los países afectados fueron en personas que, según se informó, habían viajado recientemente desde sólo tres países afectados (China, Irán o Italia), lo que demuestra cómo los viajes internacionales desde unos pocos países con una transmisión importante del SARS-CoV-2 podrían haber sembrado brotes en todo el mundo (Dawood 2020).

A pesar de algunos éxitos iniciales en la contención, el SARS-CoV-2 acabó imponiéndose tanto en Europa como en América del Norte durante los dos primeros meses de 2020: en Italia hacia finales de enero, en el Estado de Washington hacia principios de febrero, seguido de la ciudad de Nueva York más tarde ese mismo mes (Worobey 2020 - véase también la [figura 6](#), Deng X 2020, McNeil Jr DG). En Brasil, se encontró que había habido más de 100 introducciones internacionales de virus, con el 76% de las cepas brasileñas cayendo en tres clados que fueron introducidos desde Europa entre el 22 de febrero y el 11 de marzo de 2020 (Cándido 2020).

Entre entonces y el momento de este escrito (1 de diciembre, 2020), el SARS-CoV-2 se ha extendido a todos los rincones del mundo. Más de 40 millones de personas han sido diagnosticadas con la infección del SARS-CoV-2 y más de un millón de personas han muerto de COVID-19, la enfermedad causada por el SARS-CoV-2. No todos los casos, en particular si son asintomáticos, han sido diagnosticados y el verdadero número de infecciones y muertes es probablemente mucho mayor.

**Tabla 1.** Datos de seroprevalencia en 2020

		<b>Recolección de muestras</b>		
Italia*	A nivel nacional	25 de mayo al 15 de julio	2,5%	Sabbadini 2020
Italia	Lodi (zona roja)		23%	Percivalle 2020
España	Nationwide		5,0-10%	Pollán 2020
España	Madrid		11%	Soriano 2020
Suiza	Ginebra		5,0-11%	Stringhini 2020
Países Bajos	A nivel nacional	Abril de 2020	1,2-4%	Vos 2020
Dinamarca	Islas Feroe		0,6%	Petersen 2020
Alemania	Kupferzell "punto caliente"	Marzo	12%	Santos-Hövenner 2020
Reino Unido	UK London South West		6%13%3%	Distrito 2020
China	Wuhan	9 de marzo a 10 de abril	3,2-3,8%	Xu X 2020
US	Ciudad de Nueva York. Bahía de San Francisco.	Marzo 23-Abril 1 Abril 23-27	6,9%1,0%	Havers 2020
US	Estado de Nueva York		14%	Rosenberg 2020
US	NYC, Personal de atención médica		13,7%	Moscola 2020
US	En todo el país en los pacientes que reciben diálisis	Julio de 2020	8,3%	Anand 2020
US			1-23%	Bajema 2020
India	Mumbai	Julio	57%	Malani 2020
Brasil	A nivel nacional	Mayo-Junio	1,4-6,4%	Hallal 2020
Brasil	Manaus	Marzo-Agosto	66%	Buss 2020

\* Nótese que los resultados de la encuesta nacional de Italia son preliminares y probablemente una subestimación. El país sólo consiguió recoger el 40% de las muestras previstas, y muchas personas se negaron a ser analizadas. Los informantes nunca creyeron en estas cifras y favorecieron una tasa de seropositividad del 5-10% como en España o Francia. Estimaciones más recientes de la prevalencia de COVID-19 en Italia por Francesca Bassi y sus colegas la fijan en un 9%, lo que corresponde a casi 6 millones de italianos (Bassi 2020).

Se han realizado relativamente pocos estudios de seroprevalencia en gran escala, pero los datos de seroprevalencia disponibles muestran que sólo en unos pocos lugares, como Mumbai y Manaus, se ha alcanzado una alta prevalencia en la población, cercana al nivel requerido para la inmunidad de los rebaños, que se estima en alre-

dedor del 60% (véase el cuadro 1). La inmunidad de grupo se define como la proporción de una población que debe ser inmune a una enfermedad infecciosa, ya sea por infección natural o por vacunación, para proporcionar una protección indirecta (protección de grupo) al resto de la población que de otra manera no es inmune a la enfermedad (D'Souza 2020, Adam 2020). Como se muestra en el cuadro 1, los países más afectados por la pandemia COVID-19 tienen tasas de seroprevalencia más altas pero, sin una vacuna eficaz, ningún país puede contar pronto con ningún tipo de inmunidad de rebaño.

Los artículos citados en la Tabla 1 muestran algunos hallazgos interesantes:

- **Wuhan** - La seropositividad para los anticuerpos IgM e IgG fue baja (3,2%-3,8%) incluso en una ciudad altamente afectada como Wuhan (Xu X 2020).
- **Ciudad de Nueva York** - En la ciudad de Nueva York, la prevalencia del SARS-CoV-2 entre el personal de atención de la salud fue del 13,7% (5523/40.329 personas sometidas a pruebas) (Moscola 2020), similar a la prevalencia entre los adultos sometidos a pruebas al azar en el Estado de Nueva York (14,0%) (Rosenberg 2020).
- **Reino Unido** - Las personas negras, asiáticas y de grupos étnicos minoritarios (BAME) tenían entre dos y tres veces más probabilidades de haber tenido una infección por SARS-CoV-2 en comparación con las personas blancas. Una tendencia interesante: los jóvenes de 18 a 24 años tenían las tasas más altas (8%), mientras que los adultos mayores de 65 a 74 años eran los que tenían menos probabilidades de estar infectados (3%).
- **Mumbai** - En una encuesta transversal realizada en Mumbai, la prevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 fue de alrededor del 57% en las zonas de tugurios de Chembur, Matunga y Dahisar, y del 16% en las zonas vecinas no tugurios (Malani 2020). En algunos lugares del mundo, la inmunidad de la manada puede estar al alcance de la mano.
- **Ginebra** - Los niños pequeños (5-9 años) y las personas mayores ( $\geq 65$  años) tenían tasas de seroprevalencia significativamente más bajas que otros grupos de edad (Stringhini 2020).
- **Islas Feroe** - Al principio de la pandemia, las islas pequeñas tendían a tener bajas tasas de seropositividad.

Se requiere una interpretación cuidadosa de estos datos. Tenemos pocos estudios de seroprevalencia basados en la población nacional, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas serológicas que se utilizan pueden variar de un lugar a otro, y algunas personas pueden haberse infectado sin mostrar niveles detectables de anticuerpos en el momento del estudio. Sobre la base de todos los estudios serológicos disponi-

bles, la OMS ha estimado que alrededor del 10% de la población mundial, es decir, 760 millones de personas, pueden haber sido infectadas para octubre de 2020.

El período de incubación medio de la infección del SARS-CoV-2 es de unos 5 días (Li 2020, Lauer 2020, Nie X 2020). El intervalo de serie - definido como la duración del tiempo entre el inicio de los síntomas en un caso primario y el inicio de los síntomas en un caso secundario - se ha estimado entre 5 y 7,5 días (Cereda 2020). El SARS-CoV-2 es altamente contagioso, con un número básico de reproducción estimado  $R_0$  de alrededor de 2,5-3,0 (Chan 2020, Tang B 2020, Zhao 2020).  $R_0$  indica el número promedio de infecciones que un caso puede generar en el transcurso del período infeccioso en una población ingenua y no infectada. Lea la guía de David Adam (Adam 2020) para obtener más información valiosa sobre  $R_0$ ].

### Prevención

El SARS-CoV-2 es fácilmente transmisible tanto por individuos sintomáticos como asintomáticos, prospera en ambientes cerrados y densamente habitados, y es amplificado por los llamados eventos de "superdifusión".

Las cinco reglas de oro para minimizar el riesgo de infección por SARS-CoV-2

1. Usar máscaras en los espacios públicos.
2. Mantén una distancia de 2 (*dos!*) metros a otras personas.
3. Evite los lugares **concurridos** (de más de 5 a 10 personas).
4. Evite en particular **los espacios cerrados** y abarrotados (peor aún: los lugares cerrados con aire acondicionado donde se mueve el aire).
5. Evitar en todas las circunstancias - espacios **abarrotados, cerrados y ruidosos** donde la gente debe gritar para comunicarse. Estos son los patios de recreo preferidos del SARS-CoV-2.

A continuación figura un análisis detallado de la transmisión del SARS-CoV-2 (páginas 69) y su prevención (página 69).

Al igual que en los anteriores brotes de SARS y MERS (Shen Z 2004, Cho SY 2016), la propagación del SARS-CoV-2 se caracteriza por la aparición de los denominados "eventos de superdifusión", en los que una fuente de infección es responsable de un gran número de infecciones secundarias (Wang L 2020). Este fenómeno está bien descrito en un estudio reciente sobre la transmisión del SARS-CoV-2 en Hong Kong (Adam DC 2020). Los autores analizaron todos los grupos de infección en 1038 casos que se produjeron entre enero y abril de 2020 y llegaron a la conclusión de que el

19% de los casos eran responsables de causar el 80% de los casos adicionales en la comunidad, con grandes grupos originados en bares, bodas y ceremonias religiosas. Curiosamente, la reducción de las demoras en la confirmación de los casos sintomáticos no influyó en la tasa de transmisión (lo que sugiere una mayor tasa de transmisión en el momento de la aparición de los síntomas o antes), mientras que la rápida localización de los contactos y la cuarentena de los mismos fue muy eficaz para terminar la cadena de transmisión. Otros autores (Endo 2020) también han estimado un  $k$  de 0,1 fuera de China, lo que significa que sólo el 10% de los individuos infectados transmiten el virus ( $k$  o "factor de dispersión" describe, en los modelos matemáticos, cuánto tiende a agruparse una enfermedad).

La dispersión excesiva, con pocas personas infectadas causando la mayoría de las infecciones secundarias, podría explicar algunos aspectos desconcertantes de las primeras etapas de la pandemia COVID-19. Por ejemplo, por qué la introducción temprana en Europa del SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 (Francia) y nuevamente en enero de 2020 (Francia, Alemania) no dio lugar a brotes importantes anteriores en Europa. O por qué el gran brote que se produjo en el norte de Italia en febrero de 2020 no dio lugar a una rápida propagación similar del virus en el resto del país.

Comprender las razones que subrayan los eventos de superdifusión puede ser clave para el éxito de las medidas preventivas, así que la gran pregunta es: "¿Por qué algunos pacientes de COVID-19 infectan a muchos otros, mientras que la mayoría no propagan el virus en absoluto?" (Kupferschmidt 2020). Es posible que algunos individuos simplemente propaguen más virus que otros, o que haya mucha más propagación en un momento específico de mayor contagio en la historia natural de la infección, posiblemente cuando la carga viral está en su punto máximo. Las condiciones ambientales también juegan un papel importante, ya que los lugares cerrados y abarrotados donde la gente habla en voz alta, grita, canta o hace ejercicio corren un mayor riesgo, posiblemente debido a la mayor producción y difusión de pequeñas partículas como los aerosoles. Un "superdifusor" en un "entorno de superdifusor" puede dar lugar a un número muy grande de infecciones, como se ha visto en el grupo de la iglesia de Shincheonjien Corea del Sur, donde se estima que en marzo de 2020 una sola persona generó más de 6000 casos.

Una mejor comprensión de los eventos de superdifusión puede ayudar a definir las medidas más eficaces para reducir la transmisión del SARS-CoV-2. A continuación se analizan los "puntos calientes" más comunes de la infección por el SARS-CoV-2, en los que la probabilidad de que se produzcan infecciones múltiples es mayor.

## Puntos críticos de transmisión del SARS-CoV-2

Los siguientes escenarios fueron, son o podrían ser catalizadores de los brotes de SARS-CoV-2:

- Hospitales y otros centros de salud
- Instalaciones de cuidados a largo plazo
- Hogares (incluyendo también una intensa vida social con amigos y colegas)
- Instalaciones de ocio (por ejemplo, bares, restaurantes, clubes, coros, discotecas, etc.)
- Lugares de trabajo
- Escuelas
- Universidades
- Reuniones familiares (por ejemplo, cumpleaños, matrimonios, funerales)
- Misa y reuniones familiares
  - Eventos deportivos
  - Reuniones religiosas
- Espacios cerrados y densamente poblados
  - Cárceles
  - Refugios para los sin techo
  - Barcos de crucero, portaaviones y buques militares (espacios cerrados)

## Hospitales

Durante los primeros meses de la pandemia de SARS-CoV-2, cuando la sospecha de la enfermedad era baja, la transmisión en hospitales y otros centros de atención de la salud (incluidos los consultorios médicos) desempeñó un papel destacado en el origen de los brotes locales. Esto fue una reminiscencia tanto del SARS como del más reciente gran brote de MERS fuera de la Península Arábiga que ocurrió en la República de Corea en 2015, donde 184 de los 186 casos fueron infecciones nosocomiales ([Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Corea 2015](#)). Los hospitales, al igual que muchos otros lugares donde se reúnen extraños potencialmente infectados, pueden ser un entorno favorable para la propagación del SARS-CoV-2 ([Wilson 2020](#)). En las primeras 6 semanas de la epidemia en China, se confirmaron 1716 casos y al menos 5 muertes entre los trabajadores de la salud ([Wu 2020](#)). En algunos casos, los hospitales podrían haber sido incluso el principal centro de COVID-19, facilitando la transmisión entre los trabajadores de la salud y los pacientes no infectados ([Nacoti 2020](#)).

Un estudio del entorno hospitalario informa de que el virus estaba ampliamente presente en el aire y en las superficies de los objetos tanto en las unidades de cuidados intensivos como en las salas generales, lo que implicaba un riesgo de infección potencialmente elevado para el personal del hospital. La contaminación era mayor en las UCI ([Self 2020](#)). Se ha encontrado ARN viral en suelos, ratones de computadora, botes de basura, pasamanos de camas enfermas, y se detectó en el aire hasta aproximadamente 4 m de los pacientes ([Guo 2020](#)). El virus también fue aislado de



muestras de la taza del baño y del lavabo, sugiriendo que la excreción del virus en las heces podría ser también una posible vía de transmisión (Young 2020, Tang 2020). Sin embargo, la mayoría de estos estudios han evaluado sólo la presencia de ARN viral, no su infectividad.

Aunque la propagación nosocomial del SARS-CoV-2 está bien documentada, las medidas apropiadas de control de la infección en los hospitales pueden prevenir la transmisión nosocomial (Chen 2020, Nagano 2020, Callaghan 2020). Esto quedó bien demostrado en el caso de una persona de 60 años que viajó a Wuhan el 25 de diciembre de 2019, regresó a los Estados Unidos el 13 de enero de 2020 y transmitió el SARS-CoV-2 a su marido. Aunque ambos fueron hospitalizados en la misma instalación y compartieron cientos ( $n = 348$ ) de contactos con PCS, nadie más se infectó (Ghinai 2020).

Sin embargo, el trabajo en un departamento de alto riesgo, las horas de servicio más largas, la escasez de EPI y la higiene respiratoria y de las manos no óptima después de un contacto estrecho con los pacientes se han asociado con un mayor riesgo de infección en los PCS (Ran 2020). En un momento dado, durante la epidemia temprana de marzo de 2020, alrededor de la mitad de los 200 casos en Cerdeña (Italia) se produjeron entre el personal de los hospitales y otros trabajadores de la salud. El 14 de abril, el CDC informó de que **9282 trabajadores de la salud habían sido infectados por el SARS-COV-2 en los Estados Unidos**.

Los trabajadores de la salud de las unidades de COVID-19 tienen un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 (5,4%) que los de las unidades no COVID (0,6%) (Vahidy 2020). En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Londres, el 25% de los trabajadores de la salud ya eran seropositivos en el momento de la inscripción (26 de marzo a 8 de abril) y otro 20% se convirtió en seropositivo en el primer mes de seguimiento (Houlihan 2020). Sin embargo, un estudio chino de 9684 PCS en el Hospital de Tongji mostró una mayor tasa de infección en el personal que no estaba en primera línea (93/6574, 1,4%) en comparación con los que trabajaban en clínicas o salas de fiebre (17/3110, 0,5%) (Lai X 2020). En Italia, la seroprevalencia era mayor en el personal de laboratorio (18/175, 10,3%), seguido de los auxiliares de enfermería (44/520, 8,5%), los enfermeros (150/1983, 7,6%) y los médicos (55/755, 7,3%) (Calcagno 2021). Interpretación: quienes trabajaban en departamentos clínicos distintos de las clínicas y salas de fiebre pueden haber tenido menos acceso a las medidas de protección adecuadas o haberlas descuidado.

**Tabla 2.** Porcentaje de trabajadores de la salud que se ha descubierto que están infectados por el SARS-CoV-2

		<b>Recolección de muestras</b>	SARS-CoV-2 positivo	
REINO UNIDO	435 pacientes hospitalizados en el hospital universitario de Londres	2 de marzo a 12 de abril	15% (tasa de mortalidad: 36%)	<a href="#">Rickman 2020</a>
REINO UNIDO	1718 PCS que participaron en 5148 intubaciones traqueales de riesgo	23 de marzo-2 de junio de 2020	10,7%	<a href="#">El-Boghdadly 2020</a>
EE.UU.	3477 empleados sintomáticos en el sistema médico de la Universidad de Washington	12 de marzo-23 de abril	5,3%	<a href="#">Mani 2020</a>
China	Wuhan: 44 672 HCWs	Hasta el 11 de febrero	3,8%	<a href="#">Wu 2020</a>
EE.UU.	1992 HCWs en unidades COVID-19	12 de febrero - 9 de abril	5,4%	<a href="#">Vahidy 2020</a>
Italia	5444 PCS activos	17 de abril a 20 de mayo	6,9%	<a href="#">Calcagno 2021</a>
REINO UNIDO	Londres, 200 PCS para pacientes	26 de marzo-8 de abril	20% de seroconversión durante el período de estudio	<a href="#">Houlihan 2020</a>
China	Wuhan, 9684 HCWs en el Hospital Tongji	Del 1 de enero al 9 de febrero	0,9%	<a href="#">Lai X 2020</a>

También se han documentado brotes de SARS-CoV-2 en unidades de diálisis ([Schwierzeck 2020](#), [Rincón 2020](#)). La prevalencia de los anticuerpos del SARS-CoV-2 fue menor entre el personal que informó que siempre usaba una cubierta para el rostro mientras cuidaba a los pacientes (6%), en comparación con aquellos que no lo hacían (9%) ([Self 2020](#)).

Los factores de riesgo de infección por SARS-CoV-2 en los PCS se han resumido en un examen reciente ([Chou 2020](#)). Hay pruebas de que el uso más sistemático y regular de las medidas recomendadas de EPI se asoció con una disminución del riesgo de infección. La asociación fue más fuerte en el caso de las máscaras, pero también se observó en el caso de los guantes, las batas y la protección ocular, así como en la higiene de las manos. Se encontraron algunas pruebas de que los respiradores N95 podrían estar asociados con una mayor reducción del riesgo de infección que las mascarillas quirúrgicas. Las pruebas también indican una asociación con ciertas

exposiciones (como la participación en intubaciones, el contacto directo con pacientes infectados o el contacto con fluidos corporales).

### Centros de cuidados a largo plazo

Los centros de cuidados a largo plazo (LTC, siglas en inglés) son lugares de alto riesgo para las enfermedades respiratorias infecciosas. El primer estudio importante publicado en mayo de 2020 informó de un brote en un centro de enfermería especializada en el condado de King, Washington, EE.UU., donde se diagnosticaron 167 casos de COVID-19 (101 residentes, 50 miembros del personal sanitario y 16 visitantes) en menos de tres semanas desde la identificación del primer caso: (McMichael 2020) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Brote de COVID en un centro de cuidados a largo plazo

	Residentes (N = 101)	Personal sanitario (N = 50)	Visitantes (N = 16)
Edad media (rango)	83 (51-100)	43,5 (21-79)	62,5 (52-88)
Femenino (%)	68,3	76	31,2
Hospitalizado (%)	54,5	6,0	50,0
Murió (%)	33,7	0	6,2
Afecciones subyacentes crónicas (%)			
Hipertensión	67,3	8,0	12,5
Enfermedad cardíaca	60,4	8,0	18,8
Enfermedad renal	40,6	0	12,5
Diabetes mellitus	31,7	10,0	6,2
Obesidad	30,7	6,0	18,8
Enfermedad pulmonar	31,7	4,0	12,5

Entre los residentes (edad media: 83 años), la tasa de letalidad fue del 33,7%. Las condiciones crónicas del subsuelo incluían hipertensión, enfermedades cardíacas, enfermedades renales, diabetes mellitus, obesidad y enfermedades pulmonares. El estudio demostró que una vez introducido en un centro de atención a largo plazo, a menudo por un trabajador de la salud o un visitante, el SARS-CoV-2 tiene el potencial de propagarse rápida y ampliamente, con consecuencias devastadoras.

A mediados de abril de 2020, más de 1300 instalaciones de LTC en los EE.UU. habían identificado pacientes infectados (Cenziper 2020, CDC 200311). Como la mayoría de los residentes tenían una o más condiciones crónicas de subordinación, COVID-19 los puso en un muy alto riesgo de muerte prematura. Estudios posteriores encontraron

un alto porcentaje de residentes asintomáticos (43%) durante las dos semanas previas a la prueba (Graham 2020b), tasas de seropositividad extraordinariamente altas (72%; Graham 2020a), y una tasa de infección más alta en los residentes (9,0%) que en el personal de LTC (4,7%) (Marossy 2020).

En una encuesta nacional que abarcó el 96% de todas las instalaciones de LTC en Italia se encontró que en Lombardía, el epicentro de la epidemia italiana, el 53,4% de los 3.045 residentes que murieron entre el 1 de febrero y el 14 de abril fueron diagnosticados con COVID-19 o presentaron síntomas similares a los de la gripe. De los 661 residentes hospitalizados durante el mismo período, 199 (30%) dieron positivo en la prueba RT-PCR.

Tan pronto como se detecte un solo caso entre los residentes de un centro de enfermería, se recomienda hacer pruebas a todos los residentes, ya que muchos de ellos pueden ser asintomáticos. Después de un brote en un centro de enfermería para veteranos de Los Ángeles, EE.UU., todos los residentes, independientemente de los síntomas, se sometieron a una serie (aproximadamente semanal) de pruebas RT-PCR del SARS-CoV-2. Diecinueve de 99 (19%) residentes tuvieron resultados positivos en las pruebas de SARS-CoV-2 (Dora 2020). Catorce de los 19 residentes con COVID-19 estaban asintomáticos en el momento de la prueba. Entre ellos, ocho desarrollaron síntomas de 1 a 5 días después de la recolección de la muestra y luego fueron clasificados como pre-sintomáticos.

La mortalidad en los centros de cuidados a largo plazo es casi siempre alta. En un estudio de Ontario (Canadá), el índice de la tasa de incidencia de muertes relacionadas con COVID-19 fue más de 13 veces mayor que el observado en los adultos que viven en la comunidad y que tienen más de 69 años de edad durante un período similar (Fisman 2020). En otro estudio realizado en Ontario que incluyó a 78.607 residentes de 618 asilos de ancianos, 5218 (6,6%) estaban infectados con el SARS-CoV-2 y 1452 (1,8%) murieron a causa de COVID-19 al 20 de mayo de 2020. La tasa de mortalidad fue del 27,8% (1452/5218) (Brown 2020). Cabe destacar que la mortalidad por COVID-19 en hogares con poco hacinamiento (por número de ocupantes por habitación y número de baños en la casa) fue menos de la mitad (1,3%) que la de los hogares con mucho hacinamiento (2,7%).

En una investigación del Reino Unido que involucró a 394 residentes y 70 empleados en 4 hogares de ancianos en el centro de Londres, el 26% de los residentes murieron en un período de dos meses (Graham 2020). Se estima que los residentes de las instalaciones de LTC contribuyeron con el 30-60% de todas las muertes de COVID-19 en muchos países europeos (O'Driscoll 2020, ECDC 2020; véase también la declaración a la prensa de Hans Henri P. Kluge, Director Regional de la OMS para Europa). Los datos sobre el exceso de mortalidad sugieren que en varios países muchas muertes en centros de atención a largo plazo podrían haberse producido en pacientes no

sometidos a pruebas de COVID-19, que a menudo no se incluyen en las estadísticas nacionales oficiales de mortalidad de COVID-19 (Buonanno 2020).

## Hogares

Las tasas de infección notificadas en el hogar variaron ampliamente (entre el 6% y el 32%) entre los estudios. En España, en un análisis de 551 brotes durante el verano de 2020, los entornos sociales como las reuniones familiares o las fiestas privadas representaron el 14% de los casos (854/6208). Los casos positivos de SARS-CoV-2 relacionados con lugares de ocio como bares, restaurantes o clubes fueron aún más frecuentes (NCOMG 2020) (véase la siguiente sección).

Un estudio temprano señaló que los niños tenían la misma probabilidad de infectarse que los adultos (Bi Q 2020). Sin embargo, dos grupos encontraron que las probabilidades de infección entre los niños y los jóvenes era sólo de alrededor del 25% que entre los ancianos ( $\geq 60$  años) (Jing QL 2020) y los adultos (Li W 2020). Además, la tasa de ataques secundarios en los contactos que eran cónyuges de los casos de índice fue del 27,8% en comparación con el 17,3% en otros miembros adultos de los hogares (Li W 2020). Un estudio reciente realizado en España confirmó que los niños de los hogares familiares en cuarentena tenían una probabilidad similar a la de los adultos de infectarse por el SARS-CoV-2. En los 381 casos de adultos que dieron positivo en la PCR por primera vez y en 1084 contactos (672 niños, 412 adultos), las tasas de seroprevalencia del SARS-CoV-2 fueron del 18% (118/672) en los niños y del 19% (77/335) en los contactos adultos (Brotons2020).

Se ha objetado que algunos estudios podrían subestimar las verdaderas tasas de transmisión si los casos de índice se aislaran dentro o fuera del hogar (Sol 2020). En un estudio de Zhuhai (China), el 32,4% (48 de 148) de los contactos domésticos de 35 casos índice estaban infectados (Wu J 2020).

En un excelente estudio retrospectivo de cohorte de 1114 casos de índices confirmados por la PCR en Singapur, Vernon Lee y sus colegas identificaron 7518 contactos cercanos (1779 contactos en el hogar, 2231 contactos en el trabajo y 3508 contactos sociales) (Ng OT 2020). Los índices de ataques clínicos secundarios fueron del 5,9% para los contactos domésticos y del 1,3% para los contactos no domésticos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Brote de COVID en un centro de cuidados a largo plazo

	Factores de riesgo particulares	La proporción de probabilidades
<b>Contactos en el hogar</b>	Compartir un dormitorio	5.38
Tasa de ataque secundario: 5,9%	Hablar con un caso índice durante 30 minutos o más	7.86
<b>Contacto no doméstico</b>	La exposición a más de un caso	3.92
Tasa de ataque secundario:	Hablar con un caso índice durante 30 minutos o más	2.67
Contactos de trabajo, 1,3% contactos sociales , 1,3%	Compartir un vehículo con una caja de índice	3.07

### Lugares de ocio (bares, clubes, coros, karaokes, discotecas, etc.)

En España, un análisis de 551 brotes desde mediados de junio hasta el 2 de agosto relacionó 1230 de 6208 casos (20%) con lugares de ocio como bares, restaurantes o clubes (NCOMG 2020). Los datos de Japón mostraron que de un total de 61 agrupaciones de COVID-19, 10 (16%) se encontraban en restaurantes o bares; 7 (11%) en eventos relacionados con la música, como conciertos de música en vivo, ensayos de grupos corales y fiestas de karaoke; 5 (8%) en gimnasios; y 2 (3%) en funciones ceremoniales (Furuse 2020). De un grupo de 108 casos en Osaka, Japón, 51 casos parecían haber sido infectados después de una sola visita a un club de música en vivo (Sugano 2020). En Corea del Sur, los eventos de súper propagación en los clubes nocturnos del centro de Seúl se relacionaron con un resurgimiento local de casos (Kang 2020). En Hong Kong, un explosivo brote de verano se explicó mejor por el repentino aumento de las reuniones sociales tras la flexibilización de las medidas de salud pública, especialmente las reuniones en comedores (Hasta 2020).

Los viajes universitarios y los campamentos de verano representan otro entorno para la transmisión eficiente del SARS-CoV-2. En un caso, un viaje de vacaciones de primavera de Austin a México dio lugar a 14 casos asintomáticos y 50 sintomáticos (Lewis 2020). Los CDC informaron de un brote en el que 260 (44%) de los 597 asistentes a un campamento de verano nocturno en Georgia resultaron infectados en junio de 2020 (Szablewski 2020). El campamento adoptó la mayoría de las medidas preventivas sugeridas por los CDC para los campamentos juveniles y de verano, pero no se aplicó el uso de máscaras de tela ni la apertura de ventanas y puertas para aumentar la ventilación de los edificios. ☹

Los coros también son lugares de transmisión eficiente del SARS-CoV-2. El 8 de marzo de 2020, el Coro Mixto de Ámsterdam dio una presentación de la Pasión de San

Juan de Bach en el Auditorio Concertgebouw de la ciudad. Días después, los primeros cantantes desarrollaron síntomas y al final se confirmó que 102 de 130 coristas tenían COVID-19. Un miembro del coro de 78 años de edad murió, así como tres compañeros de coro; algunos cantantes requirieron cuidados intensivos ([The Guardian, 17 de mayo](#)). El 9 de marzo, los miembros del Coro de la Catedral de Berlín se reunieron para su ensayo semanal. Tres semanas después, 32 de los 74 miembros del coro dieron positivo en el SARS-CoV-2 ([NDR 2020](#)). Todos se recuperaron. El 10 de marzo de 2020, 61 miembros de un coro del condado de Skagit en Washington se reunieron para un ensayo de 2,5 horas. Unas semanas después, los investigadores reportaron 32 casos confirmados y 20 probables casos secundarios de COVID-19 (tasa de ataque = 53,3% a 86,7%); tres pacientes fueron hospitalizados y dos murieron. Los autores concluyen que la transmisión fue probablemente facilitada por la proximidad (dentro de 6 pies) durante la práctica y el aumento de la difusión viral por el acto de cantar ([Hamner 2020](#)).

Estos datos sugieren que cualquier entorno aéreo ruidoso, cerrado y estancado (por ejemplo, discotecas, pubs, fiestas de cumpleaños, restaurantes, instalaciones de procesamiento de carne, etc.) en el que la gente esté de pie, sentada o tumbada cerca son condiciones ideales para generar grandes brotes de SARS-CoV-2. Si necesitan gritar para comunicarse, la situación puede volverse explosiva.

## Lugares de trabajo

Ya en enero de 2020 se descubrió que el SARS-CoV-2 se propagó durante talleres y reuniones de empresas ([Böhmer 2020](#)). Unas semanas más tarde, un brote de infección de SARS-CoV-2 fue reportado desde un centro de llamadas en Corea del Sur donde 94 de los 216 empleados que trabajaban en el mismo piso estaban infectados, una tasa de ataque del 43,5% ([Park SY 2020](#)). Particularmente instructivo es el caso de una reunión del consejo asesor científico celebrada en Munich, Alemania, a finales de febrero. Ocho dermatólogos y 6 científicos (entre ellos el paciente índice) se reunieron en una sala de conferencias de unos 70 m<sup>2</sup> con una disposición en forma de U de mesas separadas por un pasillo central de > 1 metro de ancho. Durante la reunión, que duró 9 horas y media, se sirvieron refrescos en la sala cuatro veces. Por la noche, los participantes cenaron en un restaurante cercano y se dieron la mano para la despedida, con unos breves abrazos (¡sin besos!). Finalmente, el paciente índice compartió un taxi con tres colegas durante unos 45 minutos. Resultado: el paciente índice infectó al menos 11 de los 13 participantes restantes. Estos individuos infectaron a otras 14 personas ya sea en un hospital o en su casa ([Hijnen 2020](#)). En presencia de una persona infectada, los lugares de trabajo pueden ser importantes amplificadores de la transmisión local.

En mayo de 2020, se informó de brotes con cientos de individuos infectados en las plantas empacadoras de carne de Alemania ([DER SPIEGEL](#)), los EE.UU. ([The Guardian](#))

y Francia ([Le Monde](#)), así como de otros países. En marzo y abril, el 25,6% (929) de los empleados de una planta de procesamiento de carne en Dakota del Sur, EE.UU. y el 8,7% (210) de sus contactos fueron diagnosticados con COVID-19; dos empleados murieron ([Steinberg 2020](#)). Los mayores índices de ataque ocurrieron entre los empleados que trabajaban a menos de 2 metros de distancia en la línea de producción. Otro estudio reportó 16.233 casos de COVID-19 y 86 muertes relacionadas con COVID-19 entre los trabajadores de 239 instalaciones ([Waltenburg 2020](#)). El porcentaje de trabajadores con COVID-19 osciló entre el 3,1% y más del 20% por instalación ([Waltenburg 2020](#)).

La promiscuidad, el ruido, el frío y la humedad son actualmente las explicaciones favoritas para estos inusuales brotes. En España, el análisis de 551 brotes mencionado anteriormente relacionó alrededor de 500 de 6208 casos (8%) con entornos laborales, en particular, trabajadores del sector hortofrutícola y trabajadores de mataderos o plantas de procesamiento de carne ([NCOMG 2020](#)). Un estudio sugirió que para el 21 de julio de 2020, sólo en los EE.UU., las plantas de procesamiento de ganado podrían haber estado asociadas con 236.000 a 310.000 casos de COVID-19 (6 a 8% del total de casos en los EE.UU.) y 4300 a 5200 muertes (3 a 4% del total de casos en los EE.UU.) ([Taylor 2020](#)).

## Escuelas y guarderías

Los escolares suelen desempeñar un papel importante en la propagación de los virus respiratorios, incluida la gripe. Sin embargo, si bien se ha detectado el virus del SARS-CoV-2 en muchos niños, éstos suelen presentar síntomas más leves que los adultos, necesitan cuidados intensivos con menor frecuencia y tienen una baja tasa de mortalidad. Un análisis de los datos del Canadá, China, Italia, el Japón, Singapur y Corea del Sur reveló que la susceptibilidad a la infección en personas menores de 20 años era aproximadamente la mitad de la de los adultos mayores de 20 años, y que los síntomas clínicos se manifiestan en el 21% de las infecciones en personas de 10 a 19 años, llegando al 69% de las infecciones en personas mayores de 70 años ([Davis 2020](#)).

Sin embargo, el papel de los niños en la transmisión del SARS-COV-2 todavía no está claro. Al principio de la pandemia, varios estudios sugirieron que los niños rara vez transmiten la infección. En un pequeño grupo de COVID-19 detectado en los Alpes franceses a finales de enero, una persona que regresaba de Singapur infectó a otras once personas, incluido un niño de nueve años de edad en edad escolar. Los investigadores siguieron de cerca y probaron todos los contactos ([Danis 2020](#)). El niño había ido a la escuela mientras mostraba síntomas de COVID-19 y se estimaba que había tenido más de 60 contactos cercanos de alto riesgo. Nadie dio positivo en el coronavirus, aunque muchos tenían otras infecciones respiratorias. Además, no se encontró



ningún rastro del virus en los dos hermanos del chico que estaban en las mismas vacaciones alpinas.

En un estudio realizado por el Instituto Pasteur en abril de 2020 (antes del cierre de las escuelas en Francia), en el que participaron 510 niños de la escuela primaria, se llegó a la conclusión de que "parece que los niños no propagaron la infección a otros estudiantes, ni a los maestros u otro personal de las escuelas". Otro estudio realizado en 40 pacientes menores de 16 años en Ginebra (Suiza) (Posfay-Barbe 2020) también llegó a la conclusión de que, a diferencia de otras infecciones respiratorias virales, los niños no parecen ser un vector importante de transmisión del SARS-CoV-2, ya que la mayoría de los casos pediátricos se describen dentro de grupos familiares y no hay documentación de la transmisión de niño a niño o de niño a adulto".

Sin embargo, un examen de 14 estudios publicados (Rajmil 2020) fue menos categórico, y concluyó simplemente que los niños no son transmisores en mayor medida que los adultos. Un metanálisis más reciente de las pruebas publicadas (Viner 2020) afirma que no hay pruebas suficientes para concluir si la transmisión del SARS-CoV-2 por los niños es menor que por los adultos.

El CDC informó en septiembre sobre doce niños que adquirieron COVID-19 en tres centros de cuidado infantil diferentes en Utah. Documentó la transmisión de estos niños a por lo menos 12 (26%) de los 46 contactos fuera de la instalación y esa transmisión se observó en dos de tres niños con COVID-19 confirmado y asintomático. Además, en varios estudios se ha comprobado que tanto los niños sintomáticos como los asintomáticos pueden transmitir el virus del SARS-CoV-2 durante varios días o semanas después de la infección (Liu M 2020, Han 2020). Sin embargo, los hallazgos cualitativos positivos o negativos para la detección molecular del virus no necesariamente se correlacionan con la infectividad (DeBiasi 2020).

A principios del otoño de 2020, si y cómo reabrir las escuelas era un debate candente en todo el mundo. En Taiwán, las autoridades establecieron directrices generales, que incluían una combinación de estrategias como la detección activa en el campus y el control de acceso; protocolos de detección y cuarentena en las escuelas; cuarentena de estudiantes y profesores cuando se justificaba; movilización del personal administrativo y de los centros de salud; reglamentación de los dormitorios y las cafeterías; y refuerzo de la higiene personal, el saneamiento ambiental y las prácticas de ventilación del aire interior (Cheng SY 2020). La mayoría de los países europeos decidieron inicialmente reabrir las escuelas, considerando que el posible aumento de las infecciones era menos perjudicial que la pérdida de la educación de los escolares. En el momento de redactar este informe (principios de diciembre), la reapertura de las escuelas en los países europeos no parece haber contribuido sustancialmente a las epidemias nacionales. En Alemania sólo se han notificado unos pocos y, en su mayoría, pequeños brotes escolares de COVID-19 (Otte im Kamps E 2020). En efecto, puede ser difícil determinar si los niños se infectaron en el hogar,

en la escuela (por sus compañeros o por sus maestros) o fuera de ella durante reuniones sociales o deportivas. En algunas agrupaciones escolares, los casos de índice identificados fueron los maestros y/o los padres (Torres 2020), por lo que la prevención escolar debe centrarse en la aplicación de medidas preventivas y en evitar nuevos casos entre los maestros.

Cualesquiera que sean las reglas, cuidado con las excepciones. En Polonia, a las dos semanas de la reapertura de una guardería, surgió un grupo de 29 personas: 8 eran niños que asistían a la guardería y 12 eran familiares de niños que no entraban en la instalación. Las altas tasas de ataques se explicaron por el prolongado contacto estrecho entre niños muy pequeños que, por supuesto, son menos capaces de adaptarse a las medidas de control (Okarska-Napierała 2020).

En cualquier caso, la estrecha vigilancia de las agrupaciones de escuelas proporcionará datos adicionales muy necesarios que podrían ayudar a aclarar el papel de los niños de diferentes edades en la propagación del virus, y si las escuelas pueden considerarse o no como focos de transmisión del SARS-CoV-2. Mientras tanto, en el punto álgido de la segunda oleada, varios países, entre ellos Austria, Polonia, Grecia, Italia y los Estados Unidos, han vuelto a imponer cierres temporales totales o parciales de escuelas (UNESCO).

## Universidades

La reapertura de las universidades de EE.UU. después del verano de 2020 no siempre fue fácil. La universidad de Carolina del Norte abrió completamente su campus por primera vez desde la transición al aprendizaje principalmente a distancia en marzo. De acuerdo con la orientación de los CDC en ese momento, se adoptaron medidas para prevenir la propagación del SARS-CoV-2 en el campus (es decir, controles diarios de los síntomas, uso de máscaras en todos los espacios comunes interiores y aulas, distanciamiento físico de  $\geq 6$  pies en ambientes interiores y exteriores). Estos pasos no fueron suficientes. En 3 semanas, se identificaron 670 casos confirmados en el laboratorio. Las reuniones de estudiantes y los ambientes de convivencia, tanto dentro como fuera del campus, probablemente contribuyeron a la rápida propagación (Wilson 2020).

Nuevamente en Carolina del Norte, en la Universidad de Duke, la estrategia de prevención de COVID-19 incluía conductas de reducción de riesgos, pero también frecuentes pruebas de PCR del SARS-CoV-2 utilizando muestras agrupadas y rastreo de contactos. De 10.265 estudiantes que fueron examinados un total de 68.913 veces, 84 tuvieron resultados positivos (Denny 2020). De ellos, el 51% eran asintomáticos, y algunos tenían altas cargas virales. Este enfoque de las pruebas permitió que el campus permaneciera abierto durante 10 semanas de clases sin brotes sustanciales entre las poblaciones residenciales o fuera del campus. Es importante destacar que ningun-

na prueba de rastreo de contacto relacionó la transmisión con las clases presenciales.

Para evitar que el SARS-CoV-2 entre en los campus, se ordenó una cuarentena de dos semanas en casa antes de entrar en un campus universitario cerrado. No fue suficiente, como lo demuestra una investigación del Cuerpo de Marines de los Estados Unidos. Alrededor del 2% de los reclutas que habían tenido resultados negativos para el SARS-CoV-2 al principio de una cuarentena supervisada dieron positivo en dos semanas (Letizia 2020). La mayoría de los reclutas que resultaron positivos eran asintomáticos, y no se detectaron infecciones a través de la supervisión diaria de los síntomas. La breve conclusión del autor: "Los grupos de transmisión ocurren dentro de los pelotones".

## Reuniones familiares

Todas las reuniones familiares - en círculos pequeños o grandes (por ejemplo, cumpleaños, matrimonios, funerales, Navidad, Pascua, 年夜饭, Eid al-Adha, Acción de Gracias, etc.) tienen el potencial de desencadenar epidemias locales explosivas. En la zona rural de Maine (EE.UU.), un matrimonio con 53 invitados fue el inicio de un grupo de 177 casos, con siete hospitalizaciones y siete muertes (Mahale 2020). (Nota del editor: ¿Quiere contribuir a 7 muertes a través de su matrimonio?)

## Reuniones masivas

### Eventos deportivos

Los eventos deportivos pueden exponer tanto a deportistas como a espectadores al SARS-CoV-2. En un experimento no intencionado, el equipo nacional alemán de boxeadores amateurs demostró que se puede alcanzar el 100% de la tasa de transmisión en unos pocos días. En un campo de entrenamiento, algunos de los 18 atletas y 7 entrenadores y supervisores comenzaron a tener síntomas parecidos a los de la gripe. Cuatro días después, las 25 personas dieron positivo en el SARS-CoV-2 (Anónimo 2020). En los Estados Unidos, se jugó un partido recreativo de hockey sobre hielo entre dos equipos, cada uno de los cuales constaba de 11 jugadores (normalmente seis en el hielo y cinco en el banquillo en un momento dado). Los jugadores eran hombres de 19 a 53 años. Durante los 5 días posteriores al juego, 15 personas (14 de los 22 jugadores y un miembro del personal de la pista) experimentaron signos y síntomas compatibles con COVID-19 (Atrubin 2020).

Los eventos deportivos pueden exponer a poblaciones enteras al SARS-CoV-2. Un partido de fútbol jugado en Milán, Italia, el 19 de febrero de 2020 ha sido descrito como "Juego cero" o "una bomba biológica". Al partido asistieron 40.000 aficionados de Bérgamo y 2.500 de Valencia, España, y se jugó sólo dos días antes de que se confirmara el primer caso positivo de COVID-19 en Lombardía. Unas semanas más tarde,

el 35% de los miembros del equipo de Valencia dieron positivo en el coronavirus, al igual que varios aficionados de Valencia. A mediados de marzo, había casi 7000 personas en Bérgamo que habían dado positivo para el coronavirus con más de 1000 muertes, convirtiendo a Bérgamo en la provincia más afectada durante la epidemia inicial de COVID-19 en Italia.

Otros eventos deportivos han sido implicados en la propagación del SARS-CoV-2, incluyendo el partido entre Liverpool y el Atlético de Madrid, celebrado en el estadio de Anfield el 11 de marzo y al que asistieron 3000 aficionados de Madrid, el centro de la pandemia en España, y el festival de carreras de caballos de Cheltenham, con carreras que atrajeron a multitudes de más de 60.000 personas (Sassano 2020). La mayoría de los grandes eventos deportivos nacionales e internacionales, cancelados o [pospuestos en la primera mitad de 2020](#), se reanudaron durante los meses de verano, aunque con puertas cerradas o grandes limitaciones en el número de espectadores. Los grandes eventos deportivos que incluyen decenas de miles de espectadores podrían no tener lugar durante varios años.

### Reuniones religiosas

Varios eventos religiosos masivos han sido asociados con brotes explosivos de COVID-19 en Corea del Sur, EE.UU., Francia y muchos lugares más. Como se mencionó anteriormente, en abril de 2020, 5212 casos de coronavirus estaban relacionados con un brote en la iglesia de Shincheonji en Corea del Sur, lo que representaba alrededor del [48,7% de todas las infecciones](#) en el país en ese momento.

La reunión anual de la [Iglesia Cristiana de Puerta Abierta](#), celebrada del 17 al 24 de febrero en [Mulhouse \(Francia\)](#), a la que asistieron unas 2500 personas, se convirtió en el primer grupo importante de Francia. Después de que un feligrés y 18 miembros de su familia dieran positivo el 1º de marzo, una ráfaga de casos denunciados puso de manifiesto la existencia de un grupo. Según un informe de investigación de France Info, más de 1.000 miembros infectados del mitin de Mulhouse contribuyeron al inicio de la epidemia de COVID-19 en Francia. Muchos casos diagnosticados y muertes en Francia, así como en Suiza, Bélgica y Alemania estuvieron vinculados a esta reunión.

Otro informe describió 35 casos confirmados de COVID-19 entre 92 asistentes a los eventos de la iglesia en Arkansas, EE.UU., durante el 6-11 de marzo. Las tasas de ataque estimadas oscilaban entre el 38% y el 78% ([James 2020](#)). En Frankfurt, Alemania, uno de los primeros grupos post-clausura comenzó durante una ceremonia religiosa celebrada el 10 de mayo. Al 26 de mayo, se confirmó que 112 personas estaban infectadas con el SARS-CoV-2 ([Frankfurter Rundschau](#)). Nota del editor: *¿Podemos sugerir que ir a la iglesia no te protege del SARS-CoV-2?*

Las grandes reuniones de masas religiosas probablemente deberían ser pospuestas. Las reuniones que atraen a millones de peregrinos de muchos países (con peregrinos

que suelen tener más de 50 años y que a menudo padecen una enfermedad crónica como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares [Mubarak 2020]) tienen claramente el potencial de crear eventos de gran envergadura, saturando las salas de los hospitales designados y la capacidad de la UCI en cuestión de días. Por lo tanto, reducir el número de peregrinos y excluir a los peregrinos extranjeros es una sabia decisión (Khan 2020, Ebrahim 2020). Los eventos a los que asiste un número aún mayor de personas, como la peregrinación hindú anual de 41 días de Sabarimala (asistencia media: 25 millones de personas) necesitarían una planificación aún más cuidadosa (Nayar 2020).

## Espacios cerrados y densamente poblados

### Cárceles

Según la OMS, las personas privadas de libertad, como las que se encuentran en prisiones y otros lugares de detención, son más vulnerables a los brotes de COVID-19 (OMS 200315). Las personas en prisión se ven obligadas a vivir en estrecha proximidad, lo que puede facilitar la infección, la amplificación y la propagación de enfermedades infecciosas dentro y fuera de las prisiones. Se estima que la población carcelaria mundial es de 11 millones de personas y las cárceles no están en modo alguno "equipadas" para hacer frente a COVID-19 (Burki 2020).

Para agosto de 2020, 90 de los 100 mayores brotes en racimo en los EE.UU. habían ocurrido en prisiones y cárceles (Wang 2020). En las prisiones de EE.UU., las tasas de ataque de COVID-19 pueden ser altas. Para el 6 de junio de 2020, había habido 42.107 casos y 510 muertes entre 1,3 millones de prisioneros (Saloner 2020, Wallace 2020). Entre las 98 personas detenidas en Louisiana que estaban en cuarentena debido a la exposición al virus, 71 (72%) tenían la infección por SARS-CoV-2 identificada a través de pruebas en serie, entre ellos el 45% sin ningún síntoma en el momento de la prueba (Njuguna 2020). En julio de 2020, más de un tercio de los reclusos y el personal (1600 personas) de la prisión de San Quintín dieron positivo. Seis murieron (Maxmen 2020). Aún en julio de 2020, la tasa de COVID-19 entre los individuos encarcelados en Massachusetts era casi 3 veces la de la población general y 5 veces la de los EE.UU. (Jiménez 2020). El factor de riesgo más fuerte para la infección por SARS-CoV-2 entre 10.304 personas encarceladas en Connecticut fue el alojamiento en dormitorios (odds ratio 35.3) (Kennedy 2020). La reducción de la población carcelaria ("descarcelaciones") es una estrategia importante y urgente para mitigar la transmisión viral en las prisiones y cárceles (Wang 2020).

### Refugios para los sin techo

Los refugios para personas sin hogar también pueden convertirse en focos de transmisión del SARS-CoV-2. Las pruebas realizadas a 1192 residentes y 313 miembros del personal de 19 refugios para personas sin hogar de 4 ciudades de EE.UU. (ver tabla

en línea) encontraron tasas de infección de hasta el 66% (Mosites 2020). En otro informe de Boston, Massachusetts, 147/408 (36%) residentes de refugios para personas sin hogar resultaron positivos. Cabe destacar que el 88% no tenía fiebre ni otros síntomas en el momento del diagnóstico (Baggett 2020).

En otro estudio de 14 refugios para personas sin hogar en el condado de King, Washington, los investigadores dividieron el número de casos positivos por el número total de encuentros de los participantes, independientemente de los síntomas. Entre los 1434 encuentros, se detectaron 29 (2%) casos de infección por SARS-CoV-2 en 5 refugios. El ochenta y seis por ciento de las personas con resultados positivos en las pruebas durmieron en un espacio comunitario en lugar de en una habitación privada o compartida (Rogers 2020).

### **Cruceros, portaaviones, etc.**

Los cruceros llevan a muchas personas en espacios reducidos. El 3 de febrero de 2020, se informó de 10 casos de COVID-19 en el crucero Diamond Princess frente a la costa de Japón. En 24 horas, todos los pasajeros enfermos fueron aislados y retirados del barco y el resto de los pasajeros en cuarentena a bordo. Con el tiempo, más de 700 de los 3700 pasajeros y la tripulación dieron positivo (alrededor del 20%). Un estudio sugirió que sin ninguna intervención 2920 personas (79%) podrían haber sido infectadas (Rocklov 2020). El estudio también estimó que una evacuación temprana de todos los pasajeros el 3 de febrero se habría asociado con sólo 76 infecciones. En el caso de los buques de crucero, el SARS-CoV-2 puede significar un desastre, ya que transportar cargas de personas de un lugar a otro puede no ser un modelo comercial viable en los próximos años.

Los grandes buques de la marina, como los portaaviones, pueden convertirse en placas de petri flotantes para enfermedades respiratorias virales emergentes. Ya en 1996, se produjo un brote de gripe A (H3N2) a bordo de un barco de la marina. Al menos el 42% de la tripulación se enfermó en pocos días, aunque el 95% había sido vacunado apropiadamente (Earhart 2001). Desde principios de año se han notificado varios brotes de COVID-19 en buques militares, facilitados por las pequeñas áreas de trabajo cerradas y la falta de alojamiento privado para la tripulación. Los mayores brotes se han notificado en el *USS Theodore Roosevelt* y en el portaaviones francés *Charles-de-Gaulle*.

En el *Theodore Roosevelt*, a finales de marzo, 1271 miembros de la tripulación (26,6%) dieron positivo en el SARS-CoV-2. Entre ellos, el 76,9% (978/1271) no tenían síntomas cuando dieron positivo y el 55% desarrollaron síntomas durante el curso clínico. Entre los 1331 tripulantes con sospecha o confirmación de COVID-19, 23 (1,7%) fueron hospitalizados, 4 (0,3%) recibieron cuidados intensivos y 1 murió. Los miembros de la tripulación que trabajaban en espacios confinados parecían más propensos a infectarse. Los autores llegaron a la conclusión de que la transmisión del SARS-CoV-

2 se veía facilitada por las condiciones de los espacios cerrados y por los miembros de la tripulación infectados asintomáticos y presintomáticos (Kasper 2020). En un informe anterior se había constatado que las medidas preventivas reducían el riesgo de infección: entre 382 miembros del servicio, los que informaron de que habían adoptado medidas preventivas tenían una tasa de infección inferior a la de los que no informaron de que habían adoptado esas medidas (por ejemplo, llevar un protector facial, el 56% frente al 81%; evitar las zonas comunes, el 54% frente al 68%; y observar el distanciamiento social, el 55% frente al 70%, respectivamente) (Payne 2020).

En el portaaviones francés *Charles-de-Gaulle*, se confirmó una epidemia masiva el 17 de abril. Entre los 1760 marineros, 1046 (59%) dieron positivo en el SARS-CoV-2, 500 (28%) presentaron síntomas, 24 (1,3%) fueron hospitalizados, 8 requirieron terapia de oxígeno y uno fue admitido en cuidados intensivos. También se ha informado de la existencia de grupos más pequeños en otros cinco buques militares de los Estados Unidos y en uno de Francia, otro de Taiwán y otro de Holanda. Sin embargo, dadas las políticas de seguridad habituales y las restricciones de comunicación de los ejércitos y las marinas nacionales, es posible que se hayan producido otros grupos de casos e incluso muertes no comunicados.

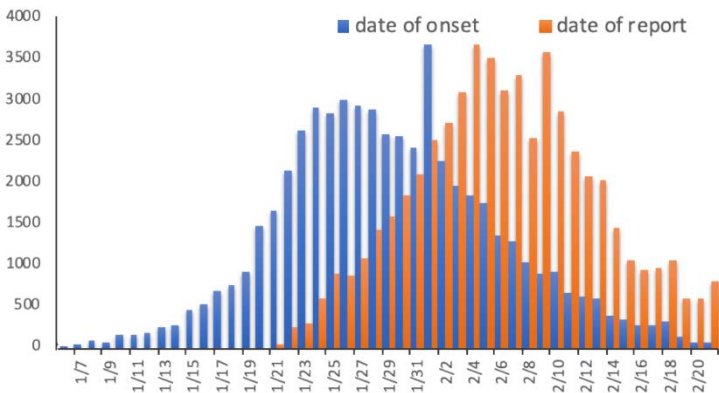
## Aspectos especiales de la pandemia

La pandemia de COVID-19 y la respuesta internacional a la misma han puesto de relieve varios aspectos concretos, incluidos tanto los éxitos como los fracasos. Las enseñanzas extraídas de los distintos países deberían utilizarse para informar la preparación y la gestión de futuras pandemias (por coronavirus, virus de la gripe o por agentes patógenos aún desconocidos):

- Primer brote (China)
- Sorpresa o falta de preparación (Italia)
- Falta de voluntad para prepararse (Reino Unido, EE.UU., Brasil)
- Preparación parcial (Francia)
- Preparación (Alemania)
- ¿Inmunidad de grupo? (Suecia)
- Inicio diferido (América del Sur)
- Espléndido aislamiento (Nueva Zelanda, Australia)
- Resultado desconocido (África)

## Primer brote (China)

**China** fue sorprendida por el brote de COVID-19 -como cualquier otra nación habría sido- pero "gracias" a la experiencia del brote de SARS en 2003 (Kamps-Hoffmann 2003), se preparó para ello. Al principio, la epidemia se propagó dentro de Wuhan y la provincia de Hubei (diciembre de 2019, Li Q 2020) y luego a nivel nacional a todas las provincias en enero de 2020, favorecida por los viajeros que salían de Wuhan antes del Festival de la Primavera China (Zhong 2020, Jia JS 2020). Sin embargo, dentro de las 3 semanas siguientes a la identificación del nuevo virus, el gobierno ordenó el cierre de más de 50 millones de personas en Wuhan y la provincia vecina de Hubei, así como estrictas medidas de cuarentena y restricciones de viaje para cientos de millones de ciudadanos chinos. Esta asombrosa primera vez en la historia de la humanidad logró lo que ni siquiera los especialistas se atrevieron a soñar: frenar una epidemia causada por un virus altamente contagioso (Lau 2020).



**Figura 1.** El brote de China en enero/febrero de 2020. Curvas de la epidemia por inicio de síntomas y fecha de reporte el 20 de febrero de 2020 para los casos COVID-19 confirmados por laboratorio para toda China. Modificado del *Informe de la Misión Conjunta OMS-China sobre la Enfermedad Coronavirus 2019 (COVID-19)*, 16-24 de febrero de 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Ya cuatro semanas después del cierre de Wuhan, hubo pruebas de que las medidas de confinamiento estrictas eran capaces de frenar una epidemia de SARS-CoV-2, como se muestra en la figura 1. La lección de China: es posible confinar provincias o países enteros y el confinamiento funciona. Algunas autoridades sanitarias del hemisferio occidental siguieron el ejemplo de China (Italia, por ejemplo, ordenó un confinamiento tan pronto como 18 días después del diagnóstico del primer caso autóctono), otros gobiernos no lo hicieron. Nunca se insistirá lo suficiente en que



China ha logrado básicamente controlar la propagación del SARS-CoV-2 desde marzo. ¿Cómo fue posible (Burki 2020)?

### Preparación (Taiwán, Vietnam, Japón)

El 7 de junio, **Taiwán** (24 millones de personas con una densidad de población de 650/km<sup>2</sup>) había comunicado sólo 443 casos y 7 muertes. La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 no eran autóctonas. Al 6 de abril de 2020, se habían notificado 321 casos importados en ciudadanos taiwaneses que habían viajado a 37 países diferentes por turismo, negocios, trabajo o estudios (Liu JY 2020). Desde el principio, Taiwán aprovechó su experiencia con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) para centrarse en la protección de la seguridad de los trabajadores de salud y en el fortalecimiento de la respuesta a la pandemia (Schwartz 2020 + The Guardian, 13 de marzo de 2020). Un estudio inicial sugirió que la identificación y el aislamiento de los pacientes sintomáticos por sí solos podría no ser suficiente para contener la propagación del virus y recomendó medidas más generalizadas, como el distanciamiento social (Cheng HY 2020). Se utilizaron grandes análisis de datos para contener la epidemia. En una ocasión, las autoridades ofrecieron autocontrol y autocuarentena a 627.386 personas que eran contactos potenciales de más de 3000 pasajeros de un crucero. Estos pasajeros habían desembarcado en el puerto de Keelung en Taiwán para una gira de un día cinco días antes del brote de COVID-19 en el crucero Diamond Princess el 5 de febrero de 2020 (Chen CM 2020).

**Vietnam** también lo hizo notablemente bien. Cien días después de que el primer caso de SARS-CoV-2 fuera reportado en Vietnam el 23 de enero, sólo 270 casos habían sido confirmados, sin muertes. Aunque había una alta proporción de casos asintomáticos e importados, así como pruebas de una importante transmisión presintomática, Vietnam controló la propagación del SARS-CoV-2 mediante la introducción temprana de la comunicación masiva, el rastreo meticuloso de los contactos con una cuarentena estricta y las restricciones a los viajes internacionales (Pham QT 2020).

Por último, en **el Japón**, la adhesión del público a las normas, junto con la localización de los grupos y la prohibición de las reuniones masivas, ayudaron a controlar el brote. Donde el uso generalizado de máscaras y la higiene es una parte normal de la etiqueta, combatir el SARS-CoV-2 es mucho más fácil (Looi 2020).

Las experiencias de estos países muestran que las pruebas y el rastreo de contactos eficaces, combinados con medidas de distanciamiento físico, pueden mantener a raya la pandemia y abrir la economía. La salud es la clave de la riqueza.

### Sorpresa o falta de preparación (Italia)

**Italia** fue el primer país europeo afectado por la pandemia. Aunque el primer caso local no se diagnosticó hasta el 20 de febrero, la fuerza del brote sugiere que el virus

había estado circulando durante semanas entre personas asintomáticas o poco sintomáticas, posiblemente desde el 1º de enero (Cereda 2020, Gámbaro 2020). El análisis del genoma de los aislados del SARS-CoV-2 sugiere que el virus se introdujo en múltiples ocasiones (Giovanetti 2020).

Sin embargo, no fue sencillo descifrar los sutiles signos de los acontecimientos venideros, en Italia como en otros lugares. Durante la temporada de gripe de invierno, las muertes por COVID-19 en personas mayores podrían ser fácilmente interpretadas como muertes por gripe. Y la rápida propagación del SARS-CoV-2 entre el grupo de edad social más activo - los jóvenes hacinados en bares, restaurantes y discotecas - no habría causado síntomas visibles que amenazaran la vida. Antes de ser detectada, la epidemia tuvo mucho tiempo (al menos un mes) para crecer.

Una razón adicional para el retraso en el reconocimiento de la epidemia invasora en Italia podría haber sido la "definición de caso sospechoso de COVID-19". Siguiendo la definición de caso sospechoso recomendada en ese momento por la OMS, incluía los criterios epidemiológicos de "historial de viaje a China o contacto con una persona procedente de China" antes de solicitar una prueba de PCR. La aplicación estricta de esta definición de casos desalentaba la realización de pruebas en casos de sospecha de neumonía en los que el vínculo con China no estaba claro (lo que finalmente ocurriría en todas partes después de las primeras cadenas de infecciones asintomáticas). La joven anestesióloga de Codogno que finalmente solicitó la prueba de PCR para Mattia, la paciente italiana número 1, lo hizo "bajo su propia responsabilidad ya que no se ajustaba a las directrices del Ministerio de Salud".

Todavía no está claro por qué la epidemia dio un giro tan dramático en la parte septentrional de Italia, especialmente en Lombardía (Gedi Visual 2020), mientras que otras zonas, especialmente las provincias meridionales, se salvaron relativamente. La dispersión excesiva podría ser una explicación (véase más arriba). Cabe señalar que la atención de la salud en Italia se administra a nivel regional y que, durante mucho tiempo, la región de Lombardía ha favorecido el desarrollo de un sistema de salud mayormente privado y centrado en los hospitales, con grandes instalaciones pero con escasos servicios comunitarios. Esto significó que los pacientes de COVID-19 corrían rápidamente al hospital, incluso con síntomas menores, lo que dio lugar a servicios de emergencia superpoblados y a una gran propagación nosocomial. Un sistema más descentralizado y de base comunitaria como el de la [región del Véneto](#) (y tal vez un poco de suerte) podría haber reducido en gran medida la mortalidad causada por COVID-19 en Lombardía.

Además, desde 2006 Italia no había actualizado ni aplicado [el plan nacional de preparación para la pandemia](#). La falta de preparación y la superposición de responsabilidades obstaculizaron considerablemente la coordinación inicial de la respuesta nacional entre las regiones y el gobierno central.

## Falta de voluntad para prepararse, o simple negación (Reino Unido, Irán, EE.UU., Brasil)

En el **Reino Unido**, las torpes maniobras políticas retrasaron el inicio de las medidas de cierre efectivas en una semana o más. Como la epidemia se duplicó en tamaño cada 7 días (Li 2020), alrededor del 50% y el 75% de todas las muertes podrían haberse evitado si se hubieran ordenado medidas de cierre o de distanciamiento social una o dos semanas antes, respectivamente. Los primeros datos de **Irlanda y el Reino Unido** parecen confirmar esta suposición. Cada día de retraso aumentaba el riesgo de mortalidad entre un 5 y un 6% (Yehya 2020). Las consecuencias fueron dramáticas (Stoke 2020, Maxmen 2020).

Al igual que en el **Irán**, donde el régimen encubrió durante tres días la noticia del coronavirus para no afectar a la participación en las elecciones parlamentarias del 21 de febrero, la política interna (o la paranoia, véase **BMJ**, 6 de marzo de 2020) influyó en la respuesta a la epidemia en los **Estados Unidos**. Se ignoró el asesoramiento científico del CDC y de otras instituciones nacionales de salud pública (**The Lancet** 2020). Los **EE.UU.** es ahora el país con el mayor número de casos y muertes. Sin su vacío sin precedentes en el liderazgo (**NEJM Editores** 2020), la mayoría de estas muertes podrían haberse evitado. Y **Brasil**, que tampoco es un ejemplo de buen gobierno, se ha convertido en el segundo país con mayor número de muertes en el mundo.

## Preparación parcial (Francia)

**Francia** estaba parcialmente preparada. Durante el primer brote nacional cerca de Mulhouse, los hospitales estaban abrumados. A pesar del **plan actualizado y bien estructurado para la pandemia**, el equipo de protección personal era escaso en todo el país; en particular, se carecía de *mascarillas* tras una decisión quijotesca del gobierno de Holanda de reducir considerablemente las existencias previstas de 1.700 millones de mascarillas de protección (quirúrgicas y FFP2) disponibles en 2009 y consideradas demasiado caras, a sólo **145 millones de mascarillas quirúrgicas en 2020** ("*Nous n'allons pas gérer des stocks de masques, c'est coûteux, parce qu'il faut les détruire tous les cinq ans.*")<sup>1</sup>(**Le Monde** 200506).

Sin embargo, Francia, gracias a Italia, tenía una ventaja importante: el tiempo. Tuvo varias semanas para aprender de los acontecimientos en Lombardía. Cuando el fin de semana del 21 de marzo, prácticamente de un día para otro, los pacientes empezaron a afluir a los hospitales de la **región del Gran París**, el número de camas dispo-

---

<sup>1</sup> "No vamos a gestionar las reservas de máscaras, es caro, porque tenemos que destruirlas cada cinco años."

nibles en las unidades de cuidados intensivos ya se había incrementado de 1400 a 2000. Además, dos años antes, en un simulacro de un importante atentado terrorista, Francia había probado el uso de un [tren de alta velocidad TGV](#) para transportar a las víctimas. En el punto álgido de la epidemia de COVID, más de 500 pacientes fueron evacuados de los focos epidémicos como Alsacia y la zona del Gran París a regiones con menos casos de COVID-19. Se emplearon trenes de alta velocidad especialmente adaptados, así como aviones, para transportar a los pacientes hasta Bretaña y la zona de Burdeos en el suroeste, a 600 km de París y a 1000 km de Mulhouse. La gestión francesa de las camas de la UCI fue un gran éxito logístico.

## Buenos virólogos, gran red de laboratorios, médicos de familia (Alemania)

La tasa de mortalidad de **Alemania** es menor que en otros países. Se supone que la razón principal de esta diferencia es simplemente más pruebas. Mientras que otros países realizaban un número limitado de pruebas en pacientes mayores con enfermedades graves, Alemania hacía muchas más pruebas que incluían casos más leves en personas más jóvenes ([Stafford 2020](#)). Cuantas más personas sin síntomas o con síntomas leves se prueben y se aislen, menor será la tasa de mortalidad y la propagación de la infección.

Además, en el sistema de salud pública de Alemania, las pruebas del SARS-CoV-2 no se limitaban a los laboratorios centrales como en muchas otras naciones, sino que podían realizarse en laboratorios de calidad controlada en todo el país. Gracias a los fiables métodos de PCR que se habían desarrollado a finales de enero por el [grupo Drosten](#) de la Charité de Berlín ([Corman 2020](#)), en pocas semanas la capacidad total alcanzó el medio millón de pruebas de PCR por semana. La misma baja tasa de mortalidad se observa en Corea del Sur, otro país con altas tasas de pruebas.

Por último, otra razón importante de la baja mortalidad en Alemania podría ser la distribución por edades. Durante las primeras semanas de la epidemia, la mayoría de la gente se infectó durante las sesiones de carnaval o las vacaciones de esquí. La mayoría eran menores de 50 años. La mortalidad en este grupo de edad es notablemente menor que en las personas mayores.

Como resultado de estas características distintivas de la primera ola, la tasa de letalidad (CFR) de COVID fue del 0,7% en Alemania, en comparación con las CFR de hasta el 9,3% y el 7,4% en Italia y los Países Bajos, respectivamente ([Sudharsanan 2020](#), [Fisman 2020](#)). La distribución por edades de los casos puede explicar hasta el 66% de la variación de los casos de SARS-CoV-2 entre países ([Sudharsanan 2020](#)).

## ¿Inmunidad de grupo? ¡Aún no! (Suecia)

**Suecia** nunca ha impuesto realmente un confinamiento contando con que la población adopte un distanciamiento físico individual y otras medidas de protección para frenar la transmisión del SARS-CoV-2. El precio fue alto ([Habib 2020](#)). En octubre de 2020, Suecia tenía una tasa de mortalidad 10 veces superior a la de Noruega y cinco veces superior a la de Dinamarca, y la mayoría de las muertes se producían en los centros de atención y en las comunidades de inmigrantes. Peor aún, Suecia no se benefició económicamente de su enfoque de no confinamiento, ya que su economía se contrajo a un ritmo similar al de los países del resto de Europa ([Financial Times](#), 10 de mayo de 2020).

Al final del verano, algunas personas especularon con que el invierno habría reducido la brecha de mortalidad entre Suecia y Noruega o Dinamarca. ¿Suecia, después de aceptar muchas muertes en primavera, vería menos de ellas en el futuro? ¿Ayudaría un (¡aún bajo!) nivel de inmunidad comunitaria a frenar la epidemia en invierno? Después de todo, los datos de los teléfonos celulares habían mostrado que los suecos viajaban menos durante el verano que, por ejemplo, los noruegos o los daneses, y podrían haber importado menos infecciones de los lugares de vacaciones de verano.

En cualquier caso, no funcionó. Simplemente permitir que un patógeno mortal se propague para alcanzar la inmunidad de la manada es cosa del pasado ([Aschwanden 2020](#), [Randolph 2020](#)). Ahora tenemos mucho mejor conocimiento y herramientas, incluso en ausencia de vacunas, para al menos mitigar, si no suprimir completamente, cualquier pandemia potencial. Sólo tenemos que aplicarlos de manera amplia y consistente ([Bedford 2020](#)).

## Comienzo diferido, luego gran impacto (América del Sur)

El primer caso de COVID-19 en América Latina se notificó el 26 de febrero en el Brasil y a principios de abril todos los países habían notificado por lo menos un caso importado. Sin embargo, en los meses iniciales de 2020, el número de casos fue bajo en América del Sur en comparación con Europa o Asia ([Haider 2020](#)). De hecho, las epidemias locales comenzaron aproximadamente cuatro semanas más tarde que en Europa (véase [www.worldometers.info/coronavirus](http://www.worldometers.info/coronavirus)).

Sin embargo, la epidemia se aceleró durante el mes de mayo, cuando América del Sur se convirtió en el epicentro de la pandemia de coronavirus, según la OMS. En septiembre, América Latina, que alberga alrededor del 8% de la población mundial, fue responsable de más de un cuarto de todos los casos confirmados de COVID-19 y de casi un tercio de todas las muertes relacionadas. Sin embargo, hubo una gran variación entre los países, ya que **Brasil** y **México** tuvieron algunas de las peores epidemias del mundo, mientras que las tasas de infección de Uruguay fueron comparables a las de los países con mejor desempeño en Asia o Europa ([Taylor 2020](#)).

Según Marcos Espinal y sus colegas de la OMS/OPS, hay varios factores en América Latina que hacen que esta pandemia sea más difícil de manejar: la desigualdad, los cinturones de pobreza que rodean las grandes ciudades, las economías informales y las zonas de difícil acceso. Aquí, como en otros lugares, el liderazgo y las políticas de salud pública sólidas marcaron la diferencia. Tanto el presidente del Brasil como el de México han sido ampliamente criticados por restar importancia a la amenaza de COVID-19, por no tomar medidas para frenar su propagación y por sugerir formas alternativas e ineficaces de protección (por ejemplo, el uso de bufandas tradicionales (?) en lugar de máscaras faciales).

Sin embargo, otros países se han desempeñado mucho mejor, logrando mantener las infecciones en un nivel bajo. **Cuba** y **Costa Rica**, por ejemplo, han aplicado estrictas medidas de pruebas, aislamiento y cuarentena. El país que ha tenido más éxito hasta ahora ha sido **el Uruguay, que logró**, mediante una combinación de pruebas eficaces, localización de contactos, aislamiento y cuarentena, mantener las tasas de infección muy bajas sin cierres generalizados. El Presidente simplemente pidió, en lugar de ordenar, a las personas que se quedaran en casa por su propio bienestar y el de sus conciudadanos (Taylor 2020).

### Espléndido aislamiento (Nueva Zelanda, Australia)

Australia, Nueva Zelanda, la Polinesia Francesa, Fiji, Nueva Caledonia y Papua Nueva Guinea y Oceanía se encuentran entre las zonas menos afectadas del mundo. Las islas o estados insulares geográficamente aislados deberían ser los candidatos ideales para las pruebas de eliminación. Sin embargo, incluso **Nueva Zelanda**, que se veía a sí misma en la etapa posterior a la eliminación y donde la vida pública había vuelto casi a la normalidad (Baker 2020), fue repentinamente llamada a la realidad de COVID-19 cuando se descubrieron nuevos casos autóctonos en agosto de 2020.

En **Australia**, la transmisión fue impulsada inicialmente por las múltiples importaciones de SARS-CoV-2 realizadas por viajeros internacionales, que representaron más de la mitad de los casos adquiridos localmente (Seemann 2020). Sin embargo, el 20 de junio, el estado de Victoria informó de un aumento repentino de los casos transmitidos por la comunidad, al parecer a raíz de la **aplicación poco estricta de las medidas de cuarentena**, que dio lugar a un gran brote con **más de 20.000 casos y 800 muertes** y a la imposición de estrictas medidas de cierre en el estado y un toque de queda nocturno en Melbourne. La flexibilización de las restricciones no comenzó hasta mediados de septiembre, tras una importante disminución del número de nuevos casos.

Tanto Australia como Nueva Zelanda han considerado una estrategia de eliminación de COVID-19, es decir, la ausencia de transmisión comunitaria endémica sostenida en el país. Los recientes brotes han planteado la cuestión de si la eliminación es un

objetivo razonable (Hewwood 2020). La eliminación de cualquier enfermedad infecciosa es un objetivo ambicioso, que requiere fuertes medidas de salud pública y recursos sustanciales. En principio, un escenario de caso cero de no menos de tres meses sería la condición para declarar un estado o país libre de SARS-CoV-2. A continuación, se deben aplicar estrictas restricciones de viaje y fronterizas y medidas de cuarentena durante un período prolongado, a medida que el virus siga propagándose por todo el mundo. Parece que los viajes internacionales a Nueva Zelanda y Australia pueden continuar prohibidos durante bastante tiempo.

### África: El resultado desconocido

Se preveía que la elevada transmisibilidad del SARS-CoV-2, combinada con la escasez de equipo, instalaciones y recursos humanos cruciales para la salud, y los problemas que planteaba el aislamiento generalizado de los casos (Wells 2020), daría lugar a un efecto devastador de COVID-19 en los países africanos.

Estas predicciones no se han materializado. No ha habido ninguna explosión de COVID-19 en África, aunque los datos de seroprevalencia son comparables a los de países europeos como Francia, Italia y España. Sin embargo, la carga y los resultados asociados a COVID-19 muestran variaciones sustanciales entre los países africanos [Twahirwa 2020]. (¡No hay "una" África!)

En abril-junio de 2020, la prevalencia bruta de IgG anti-SARS-CoV-2 entre los donantes de sangre de **Kenya** era del 5,6% (174/3098). Fue más alta en los condados urbanos, Mombasa (8,0%), Nairobi (7,3%) y Kisumu (5,5%) (Uyoga 2020). Cabe señalar que Kenya sólo había comunicado 341 muertes al final de ese período. Los autores llegan a la conclusión de que el marcado contraste entre los casos y las muertes notificadas de COVID-19 sugiere que la enfermedad podría atenuarse en África.

¿Ha llegado el momento de formular la hipótesis de una "excepción demográfica africana"? En la República Democrática del Congo y Malawi, por ejemplo, sólo entre el 2 y el 3% de la población tiene más de 65 años (Kalk 2020), en marcado contraste con Europa, con el 20,5%, o Lombardía, con el 26%. Si las personas mayores de 65 años infectadas por el SARS-CoV-2 tienen 100 veces más probabilidades de morir a causa del COVID-19 que una persona de 25 años, deberíamos esperar dos epidemias diferentes. Simplemente, la pirámide de edad podría marcar la diferencia.

## La pandemia del SARS-CoV-2: Pasado y futuro

### El curso natural de una pandemia

La epidemia de COVID-19 comenzó en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, y se propagó en 30 días desde Hubei al resto de la China continental, a los países vecinos (en particular, Corea del Sur, Hong Kong y Singapur) y al oeste a Irán, Europa y las Américas. Los primeros grandes brotes se produjeron en regiones con inviernos fríos (Wuhan, Irán, norte de Italia, la región de Alsacia en Francia).

Hace 50 años, el curso de la pandemia COVID-19 habría sido diferente, con una propagación mundial más lenta pero con una mayor carga debido a las limitadas capacidades diagnósticas y terapéuticas y a la falta de opción de confinamiento a nivel nacional (véase también un informe sobre las pandemias de gripe de 1957 y 1968: [Honigsbaum 2020](#)). Según una simulación (controvertida), en ausencia de un tratamiento eficaz y con una tasa de mortalidad de alrededor del 0,5%, sin las intervenciones preventivas COVID-19 se habrían producido 7.000 millones de infecciones y 40 millones de muertes en todo el mundo durante el primer año ([Patrick 2020](#)). El pico de mortalidad (muertes diarias) se habría observado aproximadamente 3 meses después del comienzo de las epidemias locales. Otro modelaje predijo que el 80% de la población de los EE.UU. (alrededor de 260 millones de personas) habría contraído la enfermedad. De ellos, 2,2 millones de estadounidenses habrían muerto, incluyendo entre el 4% y el 8% de los mayores de 70 años ([Ferguson 2020](#)). Sólo en Alemania, la pandemia del SARS-CoV-2 podría haber causado 730.000 muertes ([Barbarroja 2020](#)) con 500.000 muertes cada una en Francia, Italia, España y el Reino Unido.

### Los cierres del 2020

Afortunadamente, el mundo se ha librado de un SARS-CoV-2 de circulando libremente. Si la humanidad puede cambiar el clima, ¿por qué no podemos cambiar el curso de una pandemia? Aunque los economistas advirtieron que [el desempleo](#) podría superar los niveles alcanzados durante la [Gran Depresión de los años 30](#), al principio, casi todos los gobiernos consideraron que salvar cientos de miles de vidas era más importante que evitar una recesión económica masiva. Primero en China, seis semanas después en Italia y otra una semana después en la mayoría de los países de Europa occidental, más recientemente en los Estados Unidos y en muchos otros países del mundo, se iniciaron experimentos sin precedentes de dimensiones gigantescas: ordenar el cierre de regiones enteras o de toda la nación. En la primera semana de abril, 4.000 millones de personas en todo el mundo estaban bajo algún tipo de bloqueo, más de la mitad de la población mundial.

Los cierres en Europa fueron en general menos estrictos que en China, lo que permitió la continuación de los servicios e industrias esenciales y la circulación de perso-



nas cuando estaba justificado. La gente generalmente cumplía con las órdenes obligatorias de permanecer en casa, incluso en los Estados Unidos. Según los datos de localización de los dispositivos móviles, en el 97,6% de los condados de los EE.UU. estos pedidos se asociaron con una disminución del movimiento medio de la población (Moreland 2020). Los cierres también fueron generalmente bien aceptados. Durante la semana del 5 al 12 de mayo de 2020, una encuesta realizada entre 2402 adultos en la ciudad de Nueva York y Los Ángeles encontró un apoyo generalizado a los pedidos de productos para el hogar y a los cierres de negocios no esenciales, y un alto grado de adhesión a las directrices de mitigación de COVID-19 (Czeisler 2020).

Los cierres también tuvieron éxito en la reducción de la pandemia. En la ciudad de Nueva York, la prevalencia del SARS-CoV-2 varió sustancialmente entre los distintos distritos entre el 22 de marzo y el 3 de mayo de 2020 (por ejemplo, Manhattan: 11,3%; South Queens: 26,0%). Estas diferencias en la prevalencia se correlacionan con las reducciones precedentes de la movilidad de los trabajadores entre los distintos distritos. La prevalencia fue menor en los distritos con las mayores reducciones en los movimientos matutinos de salida y los movimientos vespertinos de entrada al distrito (Kissler 2020). Según un estudio, entre 12 y 15 millones de personas en Europa habían sido infectadas con el SARS-CoV-2 para el 4 de mayo, lo que representa sólo entre el 3,2% y el 4,0% de la población (Flaxman, junio de 2020). Los porcentajes proyectados de la población total infectada oscilaban entre un mínimo del 0,76% en Austria y un máximo del 8,0% en Bélgica. En América del Sur, los cierres también tuvieron éxito, aunque funcionaron mejor entre los ricos y menos entre los menos ricos que tuvieron que elegir en ocasiones entre el riesgo de morir por COVID o morir de hambre.

### Toques de queda

Los cierres son efectivos pero terriblemente costosos. El cierre de primavera le costó a la mayoría de los países alrededor del 10% de su PIB con consecuencias económicas, políticas y también sanitarias imprevisibles; a cambio, pudieron "aplanar la curva" y lograron mantener bajas las tasas de seroprevalencia, entre el 1% y el 10%. Es evidente que los cierres generalizados no son un modelo viable a largo plazo para el futuro.

¿Podría ser el toque de queda una alternativa menos costosa, tanto económica como social? En la Guayana Francesa, un *departamento de ultramar*, una combinación de toques de queda y cierres selectivos en junio y julio de 2020 fue suficiente para evitar la saturación de los hospitales. Los días de semana, se ordenaba a los residentes primero que se quedaran en casa a las 11 p.m., luego a las 9 p.m., más tarde a las 7 p.m., y finalmente a las 5 p.m. Los fines de semana, todos debían quedarse en casa desde la 1 p.m. del sábado (Andronico 2020). No se sabe si los toques de queda pueden adaptarse con éxito a otras áreas que no sean la Guayana Francesa. La Guayana Francesa

es un territorio joven con una edad media de 25 años y el riesgo de hospitalización tras una infección era sólo del 30% que el de Francia. Alrededor del 20% de la población se había infectado con el SARS-CoV-2 en julio de 2020 (Andronico 2020). Después de Bélgica y Alemania, Francia acaba de implantar ahora un toque de queda nocturno en París y en algunas otras ciudades importantes. Prepárense para ver más órdenes de toque de queda en los próximos seis meses.

## La "segunda ola"

No hay una verdadera pandemia en África, una ola sin fin en América y ahora una segunda ola en Europa. Lo peor puede estar aún por venir (The Lancet 2020) con más gente muriendo y cada muerte deja a 10 personas más de luto por un abuelo, un padre, un hermano, un cónyuge o un hijo (Verdery 2020). ¿Seguirá la pandemia de SARS-CoV-2 el escenario de la pandemia de gripe de 1918 (Horton 2020) con una segunda ola mucho peor? Al anticipar las epidemias locales, los políticos deben prepararse para lo peor, al menos hasta la primavera de 2021.

Existen importantes diferencias entre la "primera ola" de primavera de las epidemias de COVID-19 en Europa y la segunda ola de finales de verano y otoño. Una característica importante de esta segunda ola de infecciones es su carácter generalizado, a diferencia de los brotes anteriores más localizados (por ejemplo, en el norte de Italia, en Madrid (España) o en Mulhouse (Francia).) Los municipios más poblados y mejor conectados se vieron generalmente afectados antes por la epidemia de SARS-CoV-2, y los municipios menos poblados en una etapa posterior de la epidemia (de Souza 2020).

La relajación de las medidas de mitigación y la disminución de la carga de enfermedades durante el verano condujeron a la reanudación de los comportamientos de "vida normal" y al resurgimiento de las infecciones. Inicialmente, la difusión del virus puede haber parecido tener pocos efectos negativos, sólo para conducir a brotes mortales semanas o meses después (Thomas 2020). Los mensajes de salud pública deben hacer hincapié en que las aparentes pausas en el progreso de la enfermedad no son necesariamente indicadores de que la amenaza haya disminuido, y que las áreas "pasadas por alto" por los brotes pasados podrían verse afectadas en cualquier momento.

Una segunda gran diferencia en esta segunda ola es el papel que desempeñan los diferentes grupos de edad en la propagación del virus. Es importante comprender si la creciente incidencia se produce predominantemente en grupos de edad específicos para identificar las oportunidades de prevenir o reducir la transmisión (Oster 2020). En el departamento francés de Bouches-du-Rhône, que incluye Marsella, los primeros signos de la segunda ola se detectaron en las aguas residuales el 13 de ju-

lio<sup>2</sup>. Tres semanas más tarde, se observó el primer aumento posterior al cierre de nuevas infecciones de SARS-CoV-2 en adultos jóvenes de 20 a 29 años de edad; y nuevamente unas semanas más tarde, las tasas de infección aumentaron en los grupos de mayor edad. En España (NCOMG 2020), Suiza (véase la figura 2) y otros países europeos, la segunda ola pareció igualmente desencadenada principalmente por la transmisión entre adultos jóvenes en lugares de ocio como bares, restaurantes, discotecas o clubes durante el verano de 2020.

80+	2,7	2,9	5,8	9,2	17,1	22,5	13,5	17,1	31,0	66,5
70 - 79	3,9	4,2	3,8	5,8	8,2	14,2	14,8	14,5	22,0	57,8
60 - 69	7,4	9,7	10,9	11,1	14,4	21,5	23,8	17,4	31,6	75,4
50 - 59	12,3	12,8	12,8	17,5	25,0	28,6	32,0	29,9	40,9	101,9
40 - 49	11,8	16,0	19,4	24,2	29,2	38,8	40,4	29,5	43,8	107,3
30 - 39	18,2	25,6	30,7	34,3	41,9	43,3	46,1	36,6	59,4	126,7
20 - 29	29,3	53,3	63,8	63,2	68,7	71,4	66,0	46,0	74,3	183,7
10 - 19	16,1	21,7	26,3	31,0	26,6	37,0	40,3	21,7	30,1	80,1
0 - 9	2,2	3,3	3,4	4,4	4,8	2,3	1,7	1,7	3,1	6,5
	03.08.	10.08.	17.08.	24.08.	31.08.	07.09.	14.09.	21.09.	28.09.	05.10.

**Figura 2. Pruebas** semanales positivas de SARS-CoV-2 en Suiza por grupo de edad (3 de agosto a 5 de octubre): SRF, *So entwickeln sich die Corona-Zahlen in der Schweiz* (<https://www.srf.ch/news/schweiz/coronavirus-so-entwickeln-sich-die-corona-zahlen-in-der-schweiz>; consultado el 12 de octubre de 2020).

En los EE.UU., la dinámica de verano de COVID-19 era comparable. Durante junio-agosto de 2020, la incidencia del SARS-CoV-2 fue más alta en personas de 20 a 29 años, que representaron más del 20% de todos los casos confirmados. En todo el sur de los Estados Unidos, en junio de 2020, los aumentos en el porcentaje de resultados

<sup>2</sup> El SARS-CoV-2 puede ser detectado en aguas residuales usando RT-qPCR. En un estudio, la carga total de equivalentes genéticos en las aguas residuales se correlacionó con el número acumulado y agudo de casos de COVID-19 notificados en las respectivas zonas de captación [Westhaus 2020]. Nótese que las aguas residuales no son una ruta para la transmisión del SARS-CoV-2 a los humanos! Todas las pruebas de replicación fueron negativas.

positivos de las pruebas de SARS-CoV-2 en adultos de 20 a 39 años precedieron a los aumentos entre los de  $\geq 60$  años por 4 a 15 días (Boehmer 2020, Oster 2020). Primero los niños, luego los padres y, finalmente los abuelos - con resultado desconocido?

### **Inmunidad de grupo: ¡Todavía no !**

La inmunidad de grupo, la noción introducida a un público más amplio por un político tonto, puede no estar en la agenda por mucho tiempo. La inmunidad de grupo, también conocida como *protección indirecta*, *inmunidad comunitaria* o *protección de la comunidad*, se refiere a la protección de los individuos susceptibles contra una infección cuando existe una proporción suficientemente grande de individuos inmunes en una población (Omer 2020). Por ahora, ningún país está cerca de alcanzar la inmunidad de grupo. Incluso en puntos conflictivos pasados como Wuhan, la prevalencia de la positividad de IgG del SARS-CoV-2 fue del 9,6% entre 1021 personas que solicitaron un permiso para reanudar el trabajo (la prueba de ácido nucleico del SARS-CoV-2 debía ser negativa) (Wu X 2020).

Un estudio francés proyectó una prevalencia de infecciones en Francia de 2,8 millones o 4,4% (rango: 2,8-7,2). En Los Ángeles, la prevalencia de anticuerpos fue del 4,65% (Sood 2020). (E incluso este bajo número puede estar sesgado porque las personas sintomáticas pueden haber sido más propensas a participar). Un estudio nacional de anticuerpos contra el coronavirus en España mostró que alrededor del 5% de la población había contraído el virus. Estas tasas de infección son claramente insuficientes para evitar una segunda ola de una epidemia de SARS-CoV-2 (Salje 2020). Lograr la inmunidad de grupo sin abrumar la capacidad hospitalaria requeriría un improbable equilibrio de múltiples fuerzas mal definidas (Brett 2020).

### **Vacunas: A la vista, ¡por fin! ¡Pero ten paciencia!**

Muy pocos expertos esperaban que en la Navidad de 2020 se dispusiera de vacunas seguras y eficaces. Las tecnologías modernas, la financiación masiva, y tanto la cooperación internacional como la competencia están haciendo que sea una realidad. Sin embargo, incluso si se confirma la eficacia y la seguridad de las vacunas pronto, la vacunación masiva para COVID-19 será un enorme desafío logístico y nadie debería esperar que las vacunas tengan un impacto notable en la pandemia de SARS-CoV-2 antes de por lo menos el verano del próximo año. Mientras tanto, la gente tendrá que ser paciente y seguir practicando y observando las formas alternativas de protección establecidas.

### **"Variolación" - ¡Hallazgo del año?**

La reducción del inóculo viral del SARS-CoV-2 podría no sólo reducir la probabilidad de infección sino también favorecer una infección asintomática y al mismo tiempo generar inmunidad. En algunos trabajos (Bielecki 2020, Ghandi 2020; véanse también los comentarios al trabajo de Rasmussen 2020, Brosseau 2020) se sugirió que si el uso

de mascarar faciales puede ayudar a reducir el tamaño del inóculo vírico, el uso de mascarar faciales universal podría garantizar que una mayor proporción de las nuevas infecciones sean asintomáticas. Si se pudiera demostrar que el uso de mascarar universal es una forma de "variación" (inoculación), sería un argumento adicional a favor del uso obligatorio de la máscara.

## Perspectiva

A principios del otoño, muchos temían una segunda ola de COVID-19 comparable a la devastadora pandemia de gripe del otoño y el invierno de 1918/1919 (Soper 1919). Afortunadamente, el distanciamiento físico (Bedford 2020) y - cuando fue necesario - los confinamientos selectivos parciales no permitieron que el SARS-CoV-2 desarrollara todo su potencial. Ahora, con la primera vacuna (BioNTech/Pfizer) aprobada en el Reino Unido y más vacunas y más aprobaciones en otros países a nuestro alcance, podemos estar seguros: El SARS-CoV-2 no será como el H1N1 y tenemos las herramientas y capacidades para pasar el invierno (Bedford 2020).

Hace un mes, nos preguntamos: "¿Cuánto tiempo se quedará el SARS-CoV-2 con nosotros? ¿Cuánto tiempo pasará antes de que volvamos a la normalidad anterior al Covid 19? ¿Cuánto tiempo se necesitará una combinación de distanciamiento físico, pruebas mejoradas, cuarentena y rastreo de contactos? Éramos escépticos, diciendo que "incluso las vacunas podrían no tener un impacto sustancial en la pandemia antes de 2024, si es que alguna vez lo tienen". Sentimos -y seguimos sintiendo- que antes de la vacunación masiva, las medidas clásicas de control de infecciones son la única manera de reducir el número de infecciones y evitar que los sistemas de salud se descompongan, dejando a los pacientes con otras morbilidades -emergencias y cirugías comunes, tratamiento del cáncer, manejo de pacientes con enfermedades crónicas- varados y abandonados en una tierra de nadie médica.

En diciembre de 2020, sin embargo, vemos la luz al final del túnel del SARS-CoV-2. Las perspectivas son brillantes - vacunas para el 99% de las personas que están en riesgo de COVID-19 grave. Sin embargo, este nuevo futuro está todavía a unos meses de distancia, y todavía se desconoce cuánto tiempo durará la inmunidad inducida por la vacuna. Las perspectivas brillantes no deberían inducir el fatídico error de bajar las guardias. Ninguna nación debería repetir este invierno los errores del verano pasado. El verano de 2020 nos enseñó que la dinámica de la epidemia después del cierre puede ser impulsada por los adultos jóvenes con un "diseminación" gradual en los grupos de mayor edad. La fórmula 'adultos jóvenes -> padres -> abuelos -> muerte' es claramente un modelo simplista para la segunda ola europea. El SARS-CoV-2 se introduce y se propaga en las comunidades por todas las vías imaginables. Sin embargo, hay reglas y comportamientos simples que pueden minimizar la necesidad de cierres locales y las dificultades económicas.

En situaciones de transmisión intensa del SARS-CoV-2 en la comunidad, la tríada de prevención es simple:

1. Evitar que la gente se encuentre en grandes reuniones.
2. Si deben reunirse, que usen máscaras faciales.
3. En cualquier caso, reducir el tiempo en que las personas infectadas o sospechosas de estar infectadas se reúnen con otras personas: hacer pruebas en la medida de lo posible, aislar los casos rápidamente y hacer un seguimiento de los contactos cercanos.

En los focos de transmisión, las medidas restrictivas de distanciamiento social tendrán que seguir combinándose con pruebas generalizadas y el rastreo de contactos para frenar la pandemia (Giordano 2020 + menos realista, Peto 2020). Las personas deben concentrarse en las actividades esenciales de suministro de alimentos y refugio, así como en la continuación de sus actividades laborales, escolares y universitarias. Todas las actividades "después del trabajo" y "después de la escuela" deben reducirse al mínimo (sin bares nocturnos, sin vida nocturna).

En esas ralentizaciones sociales, las personas deberán evitar los encuentros prolongados con personas de fuera de su "burbuja de amigos y familiares", en particular los eventos sociales que reúnen a personas de muchas familias diferentes (por ejemplo, matrimonios, funerales, eventos religiosos). Incluso dentro de la "burbuja de los amigos y la familia", las reuniones deben limitarse a un puñado de personas. Desde el punto de vista económico, una desaceleración social implica el cierre temporal de los lugares donde se reúnen los extranjeros, los extraños o simplemente las personas desconocidas: discotecas, parques de atracciones, bares, restaurantes, burdeles y muchos más. En una situación de intensa transmisión comunitaria del SARS-CoV-2, los extraños no deben reunirse.

Los Coronavirus han recorrido un largo camino (Weiss 2020) y se quedarán con nosotros por mucho tiempo. Las preguntas todavía abundan: ¿Cuándo podremos movernos libremente por el mundo como lo hacíamos antes? ¿Llevaremos máscaras durante años? ¿Cuándo veremos el impacto de las vacunas COVID-19 en la propagación del virus? ¿Cuánto tiempo llevará vacunar a la mayoría de la población mundial? ¿Será la inmunidad duradera? ¿Mutará el virus, forzando nuevas medidas de control y una nueva prisa por una vacuna más efectiva? ¿Habrá algún evento de vida nocturna con gente densa bailando y gritando y bebiendo en alguna ciudad del mundo en el futuro cercano? Nadie lo sabe.

Los franceses tienen una fórmula exquisitamente precisa para expresar la falta de voluntad de vivir en un mundo que no se reconoce: "*Un monde de con!*" Afortunadamente, somos capaces de salir de este "*monde de con*" de forma lenta pero segura gracias a una comunidad científica que es más grande, más fuerte y más rápida que en cualquier otro momento de la historia. (Por cierto, algunos políticos que eran escép-

ticos de la ciencia han sido expulsados de sus cargos. ¡Es hora de que se haga realidad!

A día de hoy, todavía no sabemos cuán duradera, cuán intensa y cuán mortal será esta pandemia. Estamos caminando sobre terreno movedizo y, en los próximos meses y años, tendremos que seguir siendo flexibles, resistentes e inventivos, buscando y encontrando soluciones que nadie habría imaginado hace sólo unos meses. Sin embargo, la ciencia nos conducirá a la salida. Si pudiéramos saltar cinco años hacia el futuro y leer la historia de COVID-19, no creeríamos a nuestros ojos.

## Referencias

- Adam D. **A guide to R - the pandemic's misunderstood metric.** Nature. 2020 Jul;583(7816):346-348. PubMed: <https://pubmed.gov/32620883>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02009-w>
- Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. **Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong.** Nat Med. 2020 Sep 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32943787>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>
- Anand S, Montez-Rath M, Han J, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study.** Lancet. 2020 Sep 25;396(10259):1335-44. PubMed: <https://pubmed.gov/32987007>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32009-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32009-2)
- Andronico A, Kiem CT, Paireaux J, et al. **Evaluating the impact of curfews and other measures on SARS-CoV-2 transmission in French Guiana.** medRxiv 2020, posted 12 October. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.07.20208314>
- Anonymous. **Deutsche Box-Olympiamannschaft mit Coronavirus infiziert.** Die Zeit 2020, published 12 September. Full-text: <https://www.zeit.de/sport/2020-09/trainingslager-oesterreich-deutsche-box-olympiamannschaft-coronavirus-infektion-quarantaene>
- Aschwanden C. **The false promise of herd immunity for COVID-19.** Nature. 2020 Nov;587(7832):26-28. PubMed: <https://pubmed.gov/33087872>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02948-4>
- Atrubin D, Wiese M, Bohinc B. **An Outbreak of COVID-19 Associated with a Recreational Hockey Game - Florida, June 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 16;69(41):1492-1493. PubMed: <https://pubmed.gov/33056952>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941a4>
- Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston.** JAMA. 2020 Apr 27. pii: 2765378. PubMed: <https://pubmed.gov/32338732>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6887>
- Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, et al. **Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020.** JAMA Intern Med. 2020 Nov 24. PubMed: <https://pubmed.gov/33231628>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7976>
- Baker MG, Wilson N, Anglemeyer A. **Successful Elimination of Covid-19 Transmission in New Zealand.** N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):e56. PubMed: <https://pubmed.gov/32767891>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025203>
- Barbarossa MV, Fuhrmann J, Meinke JH, et al. **Modeling the spread of COVID-19 in Germany: Early assessment and possible scenarios.** PLoS One. 2020 Sep 4;15(9):e0238559. PubMed: <https://pubmed.gov/32886696>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238559>
- Bassi F, Arbia G, Falorsi PD. **Observed and estimated prevalence of Covid-19 in Italy: How to estimate the total cases from medical swabs data.** Sci Total Environ. 2020 Oct 8;142799. PubMed: <https://pubmed.gov/33066965>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142799>
- Bedford J, Enria D, Giesecke J, et al. **Living with the COVID-19 pandemic: act now with the tools we have.** Lancet. 2020 Oct 8;396(10259):1314-6. PubMed: <https://pubmed.gov/33038947>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32117-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32117-6)

- Bielecki M, Züst R, Siegrist D, et al. **Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 29;ciaa889. PubMed: <https://pubmed.gov/32594121>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa889>
- Boehmer TK, DeVies J, Caruso E, et al. **Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic — United States, May–August 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 23 September 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6939e1>
- Boehmer TK, DeVies J, Caruso E, et al. **Changing Age Distribution of the COVID-19 Pandemic - United States, May-August 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 2;69(39):1404-1409. PubMed: <https://pubmed.gov/33001872>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6939e1>
- Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, et al. **Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series.** Lancet Infect Dis. 2020 Aug;20(8):920-928. PubMed: <https://pubmed.gov/32422201>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30314-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30314-5)
- Brett TS, Rohani P. **Transmission dynamics reveal the impracticality of COVID-19 herd immunity strategies.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Sep 22;202008087. PubMed: <https://pubmed.gov/32963094>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2008087117>
- Brosseau LM, Roy CJ, Osterholm MT. **Facial Masking for Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Oct 23;383(21):10.1056/NEJMc2030886#sa2. PubMed: <https://pubmed.gov/33095524>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2030886>
- Brotans P, Launes C, Buetas E, et al. **Susceptibility to Sars-CoV-2 Infection Among Children And Adults: A Seroprevalence Study of Family Households in the Barcelona Metropolitan Region, Spain.** Clin Infect Dis. 2020 Nov 12;ciaa1721. PubMed: <https://pubmed.gov/33180914>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1721>
- Brown KA, Jones A, Daneman N, et al. **Association Between Nursing Home Crowding and COVID-19 Infection and Mortality in Ontario, Canada.** JAMA Intern Med. 2020 Nov 9:e206466. PubMed: <https://pubmed.gov/33165560>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6466>
- Buonanno P, Galletta S, Puca M. **Estimating the severity of COVID-19: Evidence from the Italian epicenter.** PLoS One. 2020 Oct 1;15(10):e0239569. PubMed: <https://pubmed.gov/33002036>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239569>. eCollection 2020
- Burki T. **China's successful control of COVID-19.** Lancet Infect Dis. 2020 Oct 8;20(11):1240-1. PubMed: <https://pubmed.gov/33038941>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30800-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30800-8)
- Burki T. **Prisons are "in no way equipped" to deal with COVID-19.** Lancet. 2020 May 2;395(10234):1411-1412. PubMed: <https://pubmed.gov/32359457>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30984-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30984-3).
- Buss LF, Prete Jr A, Abraham CMM, et al. **Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic.** Science 2020, published 8 December. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe9728>
- Calcagno A, Ghisetti V, Emanuele T, et al. **Risk for SARS-CoV-2 Infection in Healthcare Workers, Turin, Italy.** Emerg Infect Dis. 2020 Oct 6;27(1). PubMed: <https://pubmed.gov/33021927>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2701.203027>
- Callaghan AW, Chard AN, Arnold P, et al. **Screening for SARS-CoV-2 Infection Within a Psychiatric Hospital and Considerations for Limiting Transmission Within Residential Psychiatric Facilities - Wyoming, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 3;69(26):825-829. PubMed: <https://pubmed.gov/32614815>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926a4>
- Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, et al. **Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil.** Science. 2020 Sep 4;369(6508):1255-1260. PubMed: <https://pubmed.gov/32703910>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd2161>
- CDC 200311. Centers for Disease Control and Prevention. **Nursing home care.** March 11, 2016. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/nursing-home-care.htm> (accessed 12 May 2020)
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** Preprint. Full-text: <https://arxiv.org/abs/2003.09320>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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. 2020 Feb



- 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical facemasks from an epidemiological perspective.** *Int J Epidemiol.* 2020 Aug 1;49(4):1063-1066. PubMed: <https://pubmed.gov/32232402>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044>
- Chen CM, Jyan HW, Chien SC, et al. **Containing COVID-19 Among 627,386 Persons in Contact With the Diamond Princess Cruise Ship Passengers Who Disembarked in Taiwan: Big Data Analytics.** *J Med Internet Res.* 2020 May 5;22(5):e19540. PubMed: <https://pubmed.gov/32353827>. Full-text: <https://doi.org/10.2196/19540>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset.** *JAMA Intern Med.* 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Cheng SY, Wang CJ, Shen AC, Chang SC. **How to Safely Reopen Colleges and Universities During COVID-19: Experiences From Taiwan.** *Ann Intern Med.* 2020 Oct 20;173(8):638-641. PubMed: <https://pubmed.gov/32614638>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2927>
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, 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* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- Cho SY, Kang JM, Ha YE, et al. **MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study.** *Lancet.* 2016 Sep 3;388(10048):994-1001. PubMed: <https://pubmed.gov/27402381>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30623-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30623-7)
- Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. **Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review.** *Ann Intern Med.* 2020 Jul 21;173(2):120-136. PubMed: <https://pubmed.gov/32369541>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1632>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Czeisler MÉ, Tynan MA, Howard ME, et al. **Public Attitudes, Behaviors, and Beliefs Related to COVID-19, Stay-at-Home Orders, Nonessential Business Closures, and Public Health Guidance - United States, New York City, and Los Angeles, May 5-12, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):751-758. PubMed: <https://pubmed.gov/32555138>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e1>
- D'Souza G, Dowdy D. **What is Herd Immunity and How Can We Achieve It With COVID-19?** *Johns Hopkins School of Public Health* 2020, published 10 April (accessed 23 October 2020). Full-text: <https://www.jhsph.edu/covid-19/articles/achieving-herd-immunity-with-covid19.html>
- Danis K, Epaulard O, Bénét T, et al. **Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 11:ciaa424. PubMed: <https://pubmed.gov/32277759>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa424>
- Dawood FS, Ricks P, Njie GJ, et al. **Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the pre-pandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Nov;20(11):1255-1262. PubMed: <https://pubmed.gov/32738203>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30581-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30581-8)
- de Souza WM, Buss LF, Candido DDS, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil.** *Nat Hum Behav.* 2020 Jul 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32737472>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>

- DeBiasi RL, Delaney M. **Symptomatic and Asymptomatic Viral Shedding in Pediatric Patients Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Under the Surface.** JAMA Pediatr. 2020 Aug 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32857158>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3996>
- Deng X, Gu W, Federman S, et al. **Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California.** Science. 2020 Jul 31;369(6503):582-587. PubMed: <https://pubmed.gov/32513865>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb9263>
- Denny TN, Andrews L, Bonsignori M, et al. **Implementation of a Pooled Surveillance Testing Program for Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections on a College Campus - Duke University, Durham, North Carolina, August 2-October 11, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Nov 20;69(46):1743-1747. PubMed: <https://pubmed.gov/33211678>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6946e1>
- Dora AV, Winnett A, Jatt LP, et al. **Universal and Serial Laboratory Testing for SARS-CoV-2 at a Long-Term Care Skilled Nursing Facility for Veterans - Los Angeles, California, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 29;69(21):651-655. PubMed: <https://pubmed.gov/32463809>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6921e1>
- Ebrahim SH, Ahmed Y, Alqahtani SA, Memish ZA. **The Hajj pilgrimage during the COVID-19 pandemic in 2020: event hosting without the mass gathering.** J Travel Med. 2020 Nov 13:taaa194. PubMed: <https://pubmed.gov/33184626>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa194>
- ECDC Public Health Emergency Team, Danis K, Fonteneau L, et al. **High impact of COVID-19 in long-term care facilities, suggestion for monitoring in the EU/EEA, May 2020.** Euro Surveill. 2020 Jun;25(22):2000956. PubMed: <https://pubmed.gov/32524949>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2000956>
- Editors. **Dying in a Leadership Vacuum.** N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1479-1480. PubMed: <https://pubmed.gov/33027574>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2029812>
- Endo A; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. **Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China.** Wellcome Open Res. 2020 Jul 10;5:67. PubMed: <https://pubmed.gov/32685698>. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.3>. eCollection 2020
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCready J, Tuite AR. **Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada.** JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2015957. PubMed: <https://pubmed.gov/32697325>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15957>
- Fisman DN, Greer AL, Tuite AR. **Age Is Just a Number: A Critically Important Number for COVID-19 Case Fatality.** Ann Intern Med. 2020 Nov 3;173(9):762-763. PubMed: <https://pubmed.gov/32698604>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-4048>
- Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: **Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>
- Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. **Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe.** Nature. 6/2020 Jun 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32512579>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>
- Furuse Y, Sando E, Tsuchiya N, et al. **Clusters of Coronavirus Disease in Communities, Japan.** January-April 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Jun 10;26(9). PubMed: <https://pubmed.gov/32521222>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202272>
- Gedi Visual. **La situazione in Lombardia.** Web site: <https://lab.gedidigital.it/gedi-visual/2020/coronavirus-i-contagi-in-italia/lombardia.php> (accessed 3 June 2020)
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)

- Giordano G, Blanchini F, Bruno R, et al. **Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy.** *Nat Med.* 2020 Apr 22. pii: 10.1038/s41591-020-0883-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32322102> . Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>
- Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** *J Med Virol.* 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32190908>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>
- Graham N, Jungthans C, Downes R, et al. **SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes.** *J Infect* 2020b, Jun 3:S0163-4453(20)30348-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32504743>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.073>
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. **Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 10;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32275497>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
- Habib H. **Has Sweden's controversial covid-19 strategy been successful?** *BMJ.* 2020 Jun 12;369:m2376. PubMed: <https://pubmed.gov/32532807>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2376>
- Haider N, Yavlinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** *Epidemiol Infect* 2020;148: PubMed: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>
- Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, et al. **SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys.** *Lancet Glob Health.* 2020 Nov;8(11):e1390-e1398. PubMed: <https://pubmed.gov/32979314>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30387-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30387-9)
- Han MS, Choi EH, Chang SH, et al. **Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea.** *JAMA Pediatr.* 2020 Aug 28:e203988. PubMed: <https://pubmed.gov/32857112>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3988>
- Havers FP, Reed C, Lim T, et al. **Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020.** *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32692365>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>
- Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, et al. **SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May 11;26(8). PubMed: <https://pubmed.gov/32392125>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201235>
- Honigsbaum M. **Revisiting the 1957 and 1968 influenza pandemics.** *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1824-1826. PubMed: <https://pubmed.gov/32464113>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31201-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31201-0)
- Horton R. **Offline: The second wave.** *Lancet.* 2020 Jun 27;395(10242):1960. PubMed: <https://pubmed.gov/32593328>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31451-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31451-3)
- Houlihan CF, Vora N, Byrne T, et al. **Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers.** *Lancet.* 2020 Jul 25;396(10246):e6-e7. PubMed: <https://pubmed.gov/32653078>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31484-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31484-7)
- James A, Eagle L, Phillips C, et al. **High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church - Arkansas, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 22;69(20):632-635. PubMed: <https://pubmed.gov/32437338>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6920e2>
- Jia JS, Lu X, Yuan Y, Xu G, Jia J, Christakis NA. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China.** *Nature.* 2020 Jun;582(7812):389-394. PubMed: <https://pubmed.gov/32349120>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y>
- Jiménez MC, Cowger TL, Simon LE, Behn M, Cassarino N, Bassett MT. **Epidemiology of COVID-19 Among Incarcerated Individuals and Staff in Massachusetts Jails and Prisons.** *JAMA Netw Open.* 2020 Aug 3;3(8):e2018851. PubMed: <https://pubmed.gov/32821919>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18851>
- Jing QL, Liu MJ, Zhang ZB, et al. **Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10):1141-1150. PubMed: <https://pubmed.gov/32562601>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30471-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30471-0)

- Kalk A, Schultz A. **SARS-CoV-2 epidemic in African countries-are we losing perspective?** Lancet Infect Dis. 2020 Dec;20(12):1370. PubMed: <https://pubmed.gov/32777206>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30563-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30563-6)
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **SARS Reference**. Flying Publisher 2003. <http://www.SARSReference.com> (accessed 20 May 2020).
- Kang CR, Lee JY, Park Y, et al. **Coronavirus Disease Exposure and Spread from Nightclubs, South Korea**. Emerg Infect Dis. 2020 Oct;26(10):2499-2501. PubMed: <https://pubmed.gov/32633713>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202573>
- Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, et al. **An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier**. N Engl J Med. 2020 Nov 11;NEJMoa2019375. PubMed: <https://pubmed.gov/33176077>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019375>
- Khan A, Bieh KL, El-Ganainy A, Ghallab S, Assiri A, Jokhdar H. **Estimating the COVID-19 Risk during the Hajj Pilgrimage**. J Travel Med. 2020 Sep 5;taaa157. PubMed: <https://pubmed.gov/32889536>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa157>
- Kissler SM, Kishore N, Prabhu M, et al. **Reductions in commuting mobility correlate with geographic differences in SARS-CoV-2 prevalence in New York City**. Nat Commun. 2020 Sep 16;11(1):4674. PubMed: <https://pubmed.gov/32938924>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18271-5>
- Kupferschmidt K. **Why do some COVID-19 patients infect many others, whereas most don't spread the virus at all?** Science Magazine 19 May. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/why-do-some-covid-19-patients-infect-many-others-whereas-most-don-t-spread-virus-all> (accessed 31 May 2020).
- Lai X, Wang M, Qin C, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China**. JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e209666. PubMed: <https://pubmed.gov/32437575>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9666>
- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China**. J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: <https://pubmed.gov/32181488>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application**. Ann Intern Med 2020: PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Le Monde 200506. **La France et les épidémies : 2011-2017, la mécanique du délitement**. Le Monde, 6 May 2020. Full-text : [https://www.lemonde.fr/sante/article/2020/05/06/la-france-et-les-epidemies-2011-2017-la-mecanique-du-delitement\\_6038873\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2020/05/06/la-france-et-les-epidemies-2011-2017-la-mecanique-du-delitement_6038873_1651302.html) (accessed 25 May 2020)
- Le Quéré C, Jackson RB, Jones MW et al. **Temporary reduction in daily global CO2 emissions during the COVID-19 forced confinement**. Nat Clim Chang 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41558-020-0797-x>
- Letizia AG, Ramos I, Obla A, et al. **SARS-CoV-2 Transmission among Marine Recruits during Quarantine**. N Engl J Med. 2020 Nov 11;NEJMoa2029717. PubMed: <https://pubmed.gov/33176093>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029717>
- Lewis M, Sanchez R, Auerbach S, et al. **COVID-19 Outbreak Among College Students After a Spring Break Trip to Mexico - Austin, Texas, March 26-April 5, 2020**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 3;69(26):830-835. PubMed: <https://pubmed.gov/32614814>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e1>
- Li J, Wu C, Zhang X, et al. **Post-pandemic testing of SARS-CoV-2 in Huanan Seafood Market area in Wuhan, China**. Clin Infect Dis. 2020 Jul 25;ciaa1043. PubMed: <https://pubmed.gov/32710746>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1043>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia**. N Engl J Med 2020: PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Liu JY, Chen TJ, Hwang SJ. **Analysis of Imported Cases of COVID-19 in Taiwan: A Nationwide Study**. Int J Environ Res Public Health. 2020 May 9;17(9):E3311. PubMed: <https://pubmed.gov/32397515>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/ijerph17093311>.

- Liu M, Thomadsen R, Yao S. **Forecasting the spread of COVID-19 under different reopening strategies.** *Sci Rep.* 2020 Nov 23;10(1):20367. PubMed: <https://pubmed.gov/33230234>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77292-8>
- Liu P, Cai J, Jia R, et al. **Dynamic surveillance of SARS-CoV-2 shedding and neutralizing antibody in children with COVID-19.** *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1254-1258. PubMed: <https://pubmed.gov/32515685>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1772677>
- Looi MK. **Covid-19: Japan ends state of emergency but warns of "new normal".** *BMJ.* 2020 May 26;369:m2100. PubMed: <https://pubmed.gov/32457055>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2100>
- Mahale P, Rothfuss C, Bly S, et al. **Multiple COVID-19 Outbreaks Linked to a Wedding Reception in Rural Maine - August 7-September 14, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Nov 13;69(45):1686-1690. PubMed: <https://pubmed.gov/33180752>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6945a5>
- Malani A, Shah D, Kang G, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2 in slums versus non-slums in Mumbai, India.** *Lancet Glob Health.* 2020 Nov 13:S2214-109X(20)30467-8. PubMed: <https://pubmed.gov/33197394>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30467-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30467-8)
- Marossy A, Rakowicz S, Bhan A, et al. **A study of universal SARS-CoV-2 RNA testing of residents and staff in a large group of care homes in South London.** *J Infect Dis.* 2020 Sep 5:jiaa565. PubMed: <https://pubmed.gov/32889532>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa565>
- Maxmen A. **California's San Quentin prison declined free coronavirus tests and urgent advice — now it has a massive outbreak.** *Nature NEWS* 07 July 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02042-9>
- Maxmen A. **California's San Quentin prison declined free coronavirus tests and urgent advice - now it has a massive outbreak.** *Nature.* 2020 Jul;583(7816):339-340. PubMed: <https://pubmed.gov/32636511>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02042-9>
- Maxmen A. **Why the United States is having a coronavirus data crisis.** *Nature.* 2020 Sep;585(7823):13-14. PubMed: <https://pubmed.gov/32843755>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02478-z>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):2005-2011. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- McNeil Jr DG. **A Viral Epidemic Splintering Into Deadly Pieces.** *The New York Times*, 29 July 2020. Full-text: <https://www.nytimes.com/2020/07/29/health/coronavirus-future-america.html>
- Moreland A, Herlihy C, Tynan MA, et al. **Timing of State and Territorial COVID-19 Stay-at-Home Orders and Changes in Population Movement - United States, March 1-May 31, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Sep 4;69(35):1198-1203. PubMed: <https://pubmed.gov/32881851>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6935a2>
- Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area.** *JAMA* 2020, published 6 August. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14765>
- Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area.** *JAMA.* 2020 Sep 1;324(9):893-895. PubMed: <https://pubmed.gov/32780804>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14765>
- Mosites E, Parker EM, Clarke KEN, et al. **Assessment of SARS-CoV-2 Infection Prevalence in Homeless Shelters - Four U.S. Cities, March 27-April 15, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 1;69(17):521-522. PubMed: <https://pubmed.gov/32352957>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6917e1>
- Mubarak N, Zin CS. **Religious tourism and mass religious gatherings - The potential link in the spread of COVID-19. Current perspective and future implications.** *Travel Med Infect Dis.* 2020 Jun 9;36:101786. PubMed: <https://pubmed.gov/32531422>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101786>
- Nacoti M et al. **At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation.** *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery.* 21 March 2020. Full-text: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0080>

- Nagano T, Arii J, Nishimura M, et al. **Diligent medical activities of a publicly designated medical institution for infectious diseases pave the way for overcoming COVID-19: A positive message to people working at the cutting edge.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32474577>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa694>
- NCOMG. The national COVID-19 outbreak monitoring group. **COVID-19 outbreaks in a transmission control scenario: challenges posed by social and leisure activities, and for workers in vulnerable conditions, Spain, early summer 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Sep;25(35):2001545. PubMed: <https://pubmed.gov/32885777>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.35.2001545>
- Nayar KR, Koya SF, Ramakrishnan V, et al. **Call to avert acceleration of COVID-19 from India's Sabarimala pilgrimage of 25 million devotees.** *J Travel Med.* 2020 Sep 5:taaa153. PubMed: <https://pubmed.gov/32889547>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa153>
- Ng OT, Marimuthu K, Koh V, et al. **SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Nov 2:S1473-3099(20)30833-1. PubMed: <https://pubmed.gov/33152271>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30833-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30833-1)
- Nie X, Fan L, Mu G, et al. **Epidemiological characteristics and incubation period of 7,015 confirmed cases with Coronavirus Disease 2019 outside Hubei Province in China.** *J Infect Dis.* 2020 Apr 27;jiaa211. PubMed: <https://pubmed.gov/32339231>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa211>
- Njuguna H, Wallace M, Simonson S, et al. **Serial Laboratory Testing for SARS-CoV-2 Infection Among Incarcerated and Detained Persons in a Correctional and Detention Facility - Louisiana, April-May 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 3;69(26):836-840. PubMed: <https://pubmed.gov/32614816>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e2>
- Graham NSN, Junghans C, McLaren R, et al. **High rates of SARS-CoV-2 seropositivity in nursing home residents.** *J Infect.* 2020 Aug 27:S0163-4453(20)30574-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32860817>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.040>
- O'Driscoll M, Dos Santos GR, Wang L, et al. **Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2.** *Nature.* 2020 Nov 2. PubMed: <https://pubmed.gov/33137809>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0>
- Okarska-Napierała M, Mańdziuk J, Kuchar E. **SARS-CoV-2 Cluster in Nursery, Poland.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Oct 9;27(1). PubMed: <https://pubmed.gov/33035153>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2701.203849>
- Omer SB, Yildirim I, Forman HP. **Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control.** *JAMA.* 2020 Oct 19. PubMed: <https://pubmed.gov/33074293>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20892>
- Oster AM, Caruso E, DeVies J, Hartnett KP, Boehmer TK. **Transmission Dynamics by Age Group in COVID-19 Hotspot Counties - United States, April-September 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct 16;69(41):1494-1496. PubMed: <https://pubmed.gov/33056949>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941e1>
- Otte Im Kampe E, Lehfeld AS, Buda S, Buchholz U, Haas W. **Surveillance of COVID-19 school outbreaks, Germany, March to August 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Sep;25(38):2001645. PubMed: <https://pubmed.gov/32975186>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.38.2001645>
- Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, et al. **SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members - USS Theodore Roosevelt, April 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 12;69(23):714-721. PubMed: <https://pubmed.gov/32525850>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e4>
- Percivalle E, Cambiè G, Cassaniti I, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 specific neutralising antibodies in blood donors from the Lodi Red Zone in Lombardy, Italy, as at 06 April 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(24):2001031. PubMed: <https://pubmed.gov/32583766>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.24.2001031>
- Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. **Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):e238-e244. PubMed: <https://pubmed.gov/32628905>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9)

- Petersen MS, Strøm M, Christiansen DH, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies, Faroe Islands.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Nov;26(11):2761-2763. PubMed: <https://pubmed.gov/32726200>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2611.202736>
- Peto J, Alwan NA, Godfrey KM, et al. **Universal weekly testing as the UK COVID-19 lockdown exit strategy.** *Lancet.* 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30936-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32325027>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30936-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30936-3)
- Pham QT, Rabaa MA, Duong HL, et al. **The first 100 days of SARS-CoV-2 control in Vietnam.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 1;ciaa1130. PubMed: <https://pubmed.gov/32738143>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1130>
- Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study.** *Lancet.* 2020 Aug 22;396(10250):535-544. PubMed: <https://pubmed.gov/32645347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
- Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. **COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families.** *Pediatrics.* 2020 Aug;146(2):e20201576. PubMed: <https://pubmed.gov/32457213>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1576>
- Rajmil L. **Role of children in the transmission of the COVID-19 pandemic: a rapid scoping review.** *BMJ Paediatr Open.* 2020 Jun 21;4(1):e000722. PubMed: <https://pubmed.gov/32596514>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000722>. eCollection 2020
- Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Randolph HE, Barreiro LB. **Herd Immunity: Understanding COVID-19.** *Immunity.* 2020 May 19;52(5):737-741. PubMed: <https://pubmed.gov/32433946>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>
- Rasmussen AL, Escandón K, Popescu SV. **Facial Masking for Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 23;383(21):10.1056/NEJMc2030886#sa1. PubMed: <https://pubmed.gov/33095523>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2030886>
- Rickman HM, Rampling T, Shaw K, et al. **Nosocomial transmission of COVID-19: a retrospective study of 66 hospital-acquired cases in a London teaching hospital.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32562422>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa816>
- Rincón A, Moreso F, López-Herradón A. **The keys to control a coronavirus disease 2019 outbreak in a haemodialysis unit.** *Clinical Kidney Journal*, 13 July 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa119>
- Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** *J Travel Med* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rogers JH, Link AC, McCulloch D, et al. **Characteristics of COVID-19 in Homeless Shelters : A Community-Based Surveillance Study.** *Ann Intern Med.* 2020 Sep 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32931328>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3799>
- Sabbadini LL, Romano MC, et al. **[First results of the seroprevalence survey about SARS-CoV-2] (Primi risultati dell'indagine di sieroprevalenza sul SARS-CoV-2).** Italian Health Ministry and National Statistics Institute 2020, published 3 August. Full-text (Italian): <https://www.istat.it/it/files//2020/08/ReportPrimiRisultatiIndagineSiero.pdf>
- Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, et al. **Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France.** *Science.* 2020 Jul 10;369(6500):208-211. PubMed: <https://pubmed.gov/32404476>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc3517>
- Saloner B, Parish K, Ward JA, DiLaura G, Dolovich S. **COVID-19 Cases and Deaths in Federal and State Prisons.** *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):602-603. PubMed: <https://pubmed.gov/32639537>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12528>

- Saloner B, Parish K, Ward JA. **COVID-19 Cases and Deaths in Federal and State Prisons.** JAMA July 8, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12528>
- Santos-Hövenner C, Neuhauser HK, Rosario AS, et al. **Serology- and PCR-based cumulative incidence of SARS-CoV-2 infection in adults in a successfully contained early hotspot (CoMoLo study), Germany, May to June 2020.** Euro Surveill. 2020 Nov;25(47):2001752. PubMed: <https://pubmed.gov/33243353>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001752>
- Sassano M, McKee M, Ricciardi W, Boccia S. **Transmission of SARS-CoV-2 and Other Infections at Large Sports Gatherings: A Surprising Gap in Our Knowledge.** Front Med (Lausanne). 2020 May 29;7:277. PubMed: <https://pubmed.gov/32574343>. Full-text: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00277>. eCollection 2020
- Schwartz J, King CC, Yen MY. **Protecting Health Care Workers during the COVID-19 Coronavirus Outbreak -Lessons from Taiwan's SARS response.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 12:ciaa255. PubMed: <https://pubmed.gov/32166318>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa255>
- Seemann T, Lane CR, Sherry NL, et al. **Tracking the COVID-19 pandemic in Australia using genomics.** Nat Commun. 2020 Sep 1;11(1):4376. PubMed: <https://pubmed.gov/32873808>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18314-x>
- Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2 Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network - 13 Academic Medical Centers, April-June 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Sep 4;69(35):1221-1226. PubMed: <https://pubmed.gov/32881855>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6935e2>
- Shen Z, Ning F, Zhou W, et al. **Superspreading SARS events, Beijing, 2003.** Emerg Infect Dis. 2004 Feb;10(2):256-60. PubMed: <https://pubmed.gov/15030693>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid1002.030732>
- Sood N, Simon P, Ebner P, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2-Specific Antibodies Among Adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020.** JAMA. 2020 Jun 16;323(23):2425-2427. PubMed: <https://pubmed.gov/32421144>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8279>
- Soper GA. **The lessons of the pandemic.** Science. 1919 May 30;49(1274):501-6. PubMed: <https://pubmed.gov/17793800>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.49.1274.501>
- Soriano V, Meiriño R, Corral O, Guallar MP. **SARS-CoV-2 antibodies in adults in Madrid, Spain.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 16:ciaa769. PubMed: <https://pubmed.gov/32544951>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa769>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Steinberg J, Kennedy ED, Basler C, et al. **COVID-19 Outbreak Among Employees at a Meat Processing Facility - South Dakota, March-April 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 7;69(31):1015-1019. PubMed: <https://pubmed.gov/32759914>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6931a2>
- Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. **Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study.** Lancet. 2020 Aug 1;396(10247):313-319. PubMed: <https://pubmed.gov/32534626>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)
- Sudharsanan N, Didzun O, Bärnighausen T, Geldsetzer P. **The Contribution of the Age Distribution of Cases to COVID-19 Case Fatality Across Countries : A Nine-Country Demographic Study.** Ann Intern Med. 2020 Nov 3;173(9):714-720. PubMed: <https://pubmed.gov/32698605>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2973>
- Sugano N, Ando W, Fukushima W. **Cluster of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections Linked to Music Clubs in Osaka, Japan.** J Infect Dis. 2020 Oct 13;222(10):1635-1640. PubMed: <https://pubmed.gov/32840606>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa542>
- Szablewski CM, Chang KT, Brown MM, et al. **SARS-CoV-2 Transmission and Infection Among Attendees of an Overnight Camp - Georgia, June 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 7;69(31):1023-1025. PubMed: <https://pubmed.gov/32759921>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6931e1>



- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun 17;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32150527>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
- Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV).** *Infect Dis Model* 2020;5:248-255. PubMed: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- Taylor CA, Boulos C, Almond D. **Livestock plants and COVID-19 transmission.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Nov 19;202010115. PubMed: <https://pubmed.gov/33214147>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2010115117>
- Taylor L. **How Latin America is fighting covid-19, for better and worse.** *BMJ.* 2020 Sep 1;370:m3319. PubMed: <https://pubmed.gov/32873574>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3319>
- The Lancet. **Reviving the US CDC.** *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1521. PubMed: <https://pubmed.gov/32416772>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31140-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31140-5).
- Thomas LJ, Huang P, Yin F, et al. **Spatial heterogeneity can lead to substantial local variations in COVID-19 timing and severity.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Sep 29;117(39):24180-24187. PubMed: <https://pubmed.gov/32913057>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2011656117>
- To KK, Chan WM, Ip JD, et al. **Unique SARS-CoV-2 clusters causing a large COVID-19 outbreak in Hong Kong.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 5;ciaa1119. PubMed: <https://pubmed.gov/32756996>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1119>
- Torres JP, Piñera C, De La Maza V, et al. **SARS-CoV-2 antibody prevalence in blood in a large school community subject to a Covid-19 outbreak: a cross-sectional study.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 10;ciaa955. PubMed: <https://pubmed.gov/32649743>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa955>
- Twahirwa Rwema JO, Diouf D, Phaswana-Mafuya N, et al. **COVID-19 Across Africa: Epidemiologic Heterogeneity and Necessity of Contextually Relevant Transmission Models and Intervention Strategies.** *Ann Intern Med.* 2020 Jun 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32551812>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2628>
- Uyoga S, Adetifa IMO, Karanja HK, et al. **Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors.** *Science.* 2020 Nov 11:eabe1916. PubMed: <https://pubmed.gov/33177105>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe1916>
- Vahidy FS, Bernard DW, Boom ML, et al. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Asymptomatic Health Care Workers in the Greater Houston, Texas, Area.** *JAMA Netw Open.* 2020 Jul 1;3(7):e2016451. PubMed: <https://pubmed.gov/32716512>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16451>
- Verdery AM, Smith-Greenaway E, Margolis R, Daw J. **Tracking the reach of COVID-19 kin loss with a bereavement multiplier applied to the United States.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jul 10;202007476. PubMed: <https://pubmed.gov/32651279>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2007476117>
- Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. **Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis.** *JAMA Pediatr.* 2020 Sep 25:e204573. PubMed: <https://pubmed.gov/32975552>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573>
- Vos ERA, den Hartog G, Schepp RM, et al. **Nationwide seroprevalence of SARS-CoV-2 and identification of risk factors in the general population of the Netherlands during the first epidemic wave.** *J Epidemiol Community Health.* 2020 Nov 28;jech-2020-215678. PubMed: <https://pubmed.gov/33249407>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-215678>
- Wallace M, Hagan L, Curran KG, et al. **COVID-19 in Correctional and Detention Facilities - United States, February-April 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 15;69(19):587-590. PubMed: <https://pubmed.gov/32407300>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e1>.
- Waltenburg MA, Victoroff T, Rose CE, et al. **Update: COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities - United States, April-May 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 10;69(27):887-892. PubMed: <https://pubmed.gov/32644986>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6927e2>

- Wang EA, Western B, Berwick DM. **COVID-19, Decarceration, and the Role of Clinicians, Health Systems, and Payers: A Report From the National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine.** JAMA. 2020 Nov 16. PubMed: <https://pubmed.gov/33196762>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22109>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Wang L, Didelot X, Yang J, et al. **Inference of person-to-person transmission of COVID-19 reveals hidden super-spreading events during the early outbreak phase.** Nat Commun. 2020 Oct 6;11(1):5006. PubMed: <https://pubmed.gov/33024095>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18836-4>
- Ward H, Atchison C, Whitaker M, et al. **Antibody prevalence for SARS-CoV-2 following the peak of the pandemic in England: REACT2 study in 100,000 adults.** Imperial College London 2020. Pre-print: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-global-health-innovation/Ward-et-al-120820.pdf>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: <https://pubmed.gov/32170017>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117>
- Wells CR, Stearns JK, Lutumba P, Galvani AP. **COVID-19 on the African continent.** Lancet Infect Dis. 2020 Dec;20(12):1368-1370. PubMed: <https://pubmed.gov/32618281>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30374-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30374-1)
- WHO 200315. **Preparedness, prevention and control of COVID-19 in prisons and other places of detention,** 15 March 2020, interim guidance <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/publications/2020/preparedness,-prevention-and-control-of-covid-19-in-prisons-and-other-places-of-detention,-15-march-2020>
- WHO 200424. **“Immunity passports” in the context of COVID-19.** Scientific Brief, 24 April 2020. Full-text: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/immunity-passports-in-the-context-of-covid-19> (accessed 25 May 2020).
- WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- Wilson E, Donovan CV, Campbell M, et al. **Multiple COVID-19 Clusters on a University Campus - North Carolina, August 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Oct 2;69(39):1416-1418. PubMed: <https://pubmed.gov/33001871>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6939e3>
- WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission’s briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 March 2020.
- Worobey M, Pekar J, Larsen BB, et al. **The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America.** Science. 2020 Oct 30;370(6516):564-570. PubMed: <https://pubmed.gov/32912998>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc8169>
- Wu X, Fu B, Chen L, Feng Y. **Serological tests facilitate identification of asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China.** J Med Virol. 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32311142>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25904>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xu X, Sun J, Nie S, et al. **Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China.** Nat Med. 2020 Jun 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32504052>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0949-6>

- Yehya N, Venkataramani A, Harhay MO. **Statewide Interventions and Covid-19 Mortality in the United States: An Observational Study**. Clin Infect Dis. 2020 Jul 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32634828>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa923>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore**. JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Yu X, Wei D, Chen Y, Zhang D, Zhang X. **Retrospective detection of SARS-CoV-2 in hospitalized patients with influenza-like illness**. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):1470-1473. PubMed: <https://pubmed.gov/32608335>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1785952>
- Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak**. Int J Infect Dis 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
- Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China**. J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**. Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>



## 2. Transmisión

Bernd Sebastian Kamps + Christian Hoffmann

Publicado el 15 de diciembre de 2020

### Resumen

La maquinaria fundamental que impulsa la pandemia de COVID-19 ya está bien establecida (Lee EC 2020, Madewell 2020). Un resumen (Meyerowitz 2020):

1. La transmisión respiratoria es el modo de transmisión dominante.
2. La transmisión vertical se produce raramente; se ha documentado la transmisión transplacentaria.
3. Se presume que el contacto directo y la transmisión a través de fómites (objetos inanimados) es un modo de transmisión poco habitual.
4. Aunque se ha aislado el virus vivo de la saliva y las heces y se ha aislado el ARN viral del semen y las donaciones de sangre, no se ha informado de casos de transmisión del SARS-CoV-2 por vía fecal-oral, sexual o sanguínea. Hasta la fecha, hay un grupo de posibles transmisiones fecales-respiratorias.
5. Los gatos y los hurones pueden estar infectados y transmitirse entre sí, pero hasta la fecha no se han notificado casos de transmisión a los seres humanos; los visones se transmiten entre sí y a los seres humanos.

Para la vida diaria, las siguientes cinco *reglas generales* son útiles:

1. Evita los lugares concurridos (más de 5-10 personas). Cuantas más personas se agrupan, mayor será la probabilidad de que esté presente un superdifusor (ver página 84) que emita partículas infecciosas decenas o centenares de veces más que un individuo "normalmente" contagioso.
2. Evite en particular los espacios **cerrados y abarrotados** (lo peor: los lugares cerrados con aire acondicionado donde se mueve el "aire viejo"). En una habitación donde un individuo infectado por el SARS-CoV-2 tose frecuentemente, se puede aislar un virus viable de muestras recogidas a 2 a 4,8 metros de distancia.
3. Evite en todas las circunstancias los espacios **abarrotados, cerrados y ruidosos** en los que la gente deba gritar para comunicarse. El ruido de las máquinas o la música en un ambiente cerrado crea el escenario perfecto para un evento de súper difusión.
4. Fuera de los espacios concurridos, cerrados o ruidosos, mantén una distancia de **2 metros** con otras personas.
5. Siempre use una **mascarilla en los espacios públicos**.

## Introducción

Los virus han influido sustancialmente en la salud humana, las interacciones con la ecosfera y la historia y las estructuras de la sociedad (Chappell 2019). En un mundo altamente conectado, está impulsada la evolución microbiana y los patógenos explotan los comportamientos humanos para su propio beneficio (Morens 2013). Esto se demostró en gran medida durante la epidemia de SARS en 2003 (Kamps-Hoffmann 2003), el brote del coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) (Zaki 2012), la última gran epidemia de Ebola en África Occidental (Arwady 2015, Heymann 2015) y la epidemia de Zika en 2015-2017 (Fauci 2016). En el mismo período de tiempo, han surgido cepas más virulentas de patógenos respiratorios conocidos: el virus de la gripe H5N1, la tuberculosis, el virus de la gripe aviar H7N9 (Kamps-Hoffmann 2006, Jassal 2009, Gao 2013).

## El virus

El SARS-CoV-2, coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, es un "asesino complejo" altamente transmisible (Cyranoski 2020) que obligó a la mitad de la humanidad, 4.000 millones de personas, a refugiarse en sus casas a principios de la primavera de 2020. La enfermedad respiratoria evolucionó rápidamente a una pandemia (Google 2020). En la mayoría de los casos, la enfermedad es asintomática o paucisimática y autolimitada. Un subconjunto de individuos infectados tiene síntomas severos y a veces de duración prolongada (Garner 2020). Alrededor del 10% de las personas infectadas necesitan ser hospitalizadas y alrededor de un tercio de ellas reciben tratamiento en unidades de cuidados intensivos. La tasa de mortalidad general de la infección por el SARS-CoV-2 parece ser inferior al 1%.

Los Coronavirus son esferas diminutas de unos 70 a 80 nanómetros (una millonésima de milímetro) en un microscopio electrónico de transmisión (Perlman 2019). Comparado con el tamaño de un humano, el SARS-CoV-2 es tan pequeño como una gran gallina comparado con el planeta Tierra (El País). La razón de ser del SARS-CoV-2 es proliferar, como la de otras especies, por ejemplo *H. sapiens sapiens*, que ha logrado poblar casi todos los rincones del mundo, a veces a expensas de otras especies. El SARS-CoV-2, por ahora, parece estar en un camino igualmente exitoso. Para el 7 de junio, sólo un puñado de países pudieron afirmar que se habían salvado de la pandemia.

El éxito global del SARS-CoV-2 tiene múltiples razones. El nuevo coronavirus secuestra el sistema respiratorio humano para pasar de un individuo a otro cuando la gente estornuda, tose, grita y habla. Se encuentra a gusto tanto en climas fríos como cálidos; y, lo más importante y a diferencia de los otros dos coronavirus mortales, el SARS-CoV y el MERS-CoV, se las arregla para transmitirse al siguiente individuo antes de que desarrolle síntomas en el primero (véase más abajo, Infección asinto-

mática, página 86). No hay duda de que el SARS-CoV-2 tiene un futuro brillante, al menos hasta que la comunidad científica desarrolle una vacuna segura (véase el capítulo *Vacunas*, página xxx) y medicamentos eficientes (véase el capítulo *Tratamiento*, página xxx).

## El SARS-CoV-2 y sus parientes

El SARS-CoV-2 es un **coronavirus**, como

- SARS-CoV (primo de la epidemia de 2002/2003),
- MERS-CoV (coronavirus del Síndrome Respiratorio del Oriente Medio),
- y un grupo de los llamados coronavirus CAR (para los CoV respiratorios adquiridos en la comunidad: 229E, OC43, NL63, HKU1).

El grupo de virus CAR es altamente transmisible y produce entre el 15 y el 30% de los resfriados comunes, típicamente en los meses de invierno. Por el contrario, el SARS-CoV y el MERS-CoV tienen tasas de letalidad del 10% y el 34%, respectivamente, pero nunca lograron una propagación pandémica. El SARS-CoV-2, desde un punto de vista estrictamente viral, reúne simultáneamente múltiples características desfavorables, es decir, combina una alta transmisibilidad con una alta morbilidad y mortalidad.

El SARS-CoV-2 es un **virus** como otros comúnmente conocidos que causan enfermedades humanas como la hepatitis C, la hepatitis B, el Ébola, la gripe y los virus de inmunodeficiencia humana (Nótese que las diferencias entre ellos son mayores que las que existen entre los humanos y las amebas). Con la excepción de la gripe, estos virus tienen más dificultades para infectar a los seres humanos que el SARS-CoV-2. El virus de la **hepatitis C (VHC)**, una de las principales causas de enfermedades hepáticas crónicas y a menudo mortales, se transmite principalmente por exposición percutánea a la sangre, por prácticas médicas inseguras y, con menor frecuencia, por vía sexual. El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, además de la exposición la sangre y la transmisión perinatal, también explota el contacto sexual como una potente vía de transmisión. El **virus de la hepatitis B (VHB)** es un propagador aún más versátil que el VHC y el VIH, ya que puede encontrarse en títulos altos en la sangre, las secreciones cervicales, el semen, la saliva y las lágrimas; incluso cantidades minúsculas de sangre o secreciones contaminadas pueden transmitir el virus. Los entornos de infección ideales para el VHB incluyen, por ejemplo, escuelas, instituciones y hospitales donde las personas están en contacto estrecho y prolongado.

Cabe destacar que, salvo el VIH y la hepatitis B y C, la mayoría de las enfermedades virales no tienen tratamiento. Por ejemplo, no hay tratamiento para el sarampión, la polio o la viruela. En cuanto a la gripe, décadas de investigación han producido dos medicamentos específicos que no han podido demostrar una reducción de la morta-

lidad, a pesar de las pruebas realizadas en miles de pacientes. Después de 35 años de investigación, todavía no existe una vacuna para prevenir la infección por el VIH.

## Ecología del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 está presente en las mayores concentraciones en las vías respiratorias al principio de la enfermedad, y luego aumenta en las vías respiratorias inferiores (Zhu N 2020, Wang 2020, Huang 2020, Wölfel 2020). El virus también se ha encontrado, aunque en niveles bajos, en el riñón, el hígado, el corazón, el cerebro y la sangre (Puelles 2020). Fuera del cuerpo humano, el virus es más estable en condiciones de baja temperatura y baja humedad, mientras que las temperaturas más cálidas y la mayor humedad acortan su vida media (Matson 2020). También se ha demostrado que es detectable en forma de aerosol (en el aire) hasta tres horas, hasta 24 horas en el cartón y hasta dos o tres días en el plástico y el acero inoxidable (van Doremalen 2020). Como se esperaba, era más probable que el ARN viral se encontrara en las zonas inmediatamente ocupadas por los pacientes con COVID-19 que en otras zonas de hospitales (Zhou J 2020). Otro estudio documentó la contaminación de los inodoros (taza de baño, lavabo y manija de la puerta) y de los ventiladores de salida de aire (Ong SWX 2020). Esto está en línea con la experiencia del MERS donde muchas superficies ambientales de las habitaciones de los pacientes, incluyendo puntos frecuentemente tocados por pacientes o trabajadores de la salud, fueron contaminados por el MERS-CoV (Bin 2016).

## Transmisión de persona a persona

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 se estableció en las semanas siguientes a la identificación de los primeros casos (Chan JF 2020, Rothe 2020). Poco después, se sugirió que los individuos asintomáticos probablemente representarían una proporción sustancial de todas las transmisiones de SARS-CoV-2 (Nishiura 2020, Li 2020). La carga viral puede ser alta 2-3 días antes de la aparición de los síntomas y se supone que casi la mitad de todas las infecciones secundarias son causadas por pacientes pre-sintomáticos (He 2020).

Un factor clave en la transmisibilidad del SARS-CoV-2 es el alto nivel de excreción viral en el tracto respiratorio superior (Wölfel 2020), incluso entre pacientes paucisintomáticos. La diseminación del virus desde la faringe es muy alta durante la primera semana de síntomas, con un pico de más de  $7 \times 10^8$  copias de ARN por frotis de garganta en el día 4. El virus infeccioso fue fácilmente aislado de muestras de la garganta o el pulmón. Eso lo distingue del SARS-CoV, donde la replicación se produjo principalmente en el tracto respiratorio inferior (Gandhi 2020); el SARS-CoV y el MERS-CoV infectan más las células epiteliales intrapulmonares que las células de las vías respiratorias superiores (Cheng PK 2004, Hui 2018).



La eliminación del ARN viral del esputo parece durar más tiempo que el fin de los síntomas y la seroconversión no siempre va seguida de una rápida disminución de la carga viral (Wölfel 2020). Esto contrasta con la gripe, donde las personas con enfermedad asintomática suelen tener cargas virales cuantitativamente menores en las secreciones de las vías respiratorias superiores que en las inferiores y una duración de la excreción viral más corta que las personas con síntomas (Ip 2017).

En una revisión recientemente publicada se resumieron las pruebas de la transmisión del SARS-CoV-2 en los seres humanos (Meyerowitz 2020):

1. La transmisión respiratoria es el modo de transmisión dominante.
2. La transmisión vertical se produce raramente; se ha documentado la transmisión transplacentaria.
3. Se presupone que el contacto directo y la transmisión de fómites son un modo de transmisión poco habitual.
4. Aunque se ha aislado el virus vivo de la saliva y las heces y se ha aislado el ARN viral del semen y las donaciones de sangre, no se ha informado de casos de transmisión del SARS-CoV-2 por vía fecal-oral, sexual o sanguínea. Hasta la fecha, hay 1 grupo de posibles transmisiones fecales-respiratorias.
5. Los gatos y los hurones pueden estar infectados y transmitirse entre sí, pero hasta la fecha no se han notificado casos de transmisión a los seres humanos; los visones se transmiten entre sí y a los seres humanos.

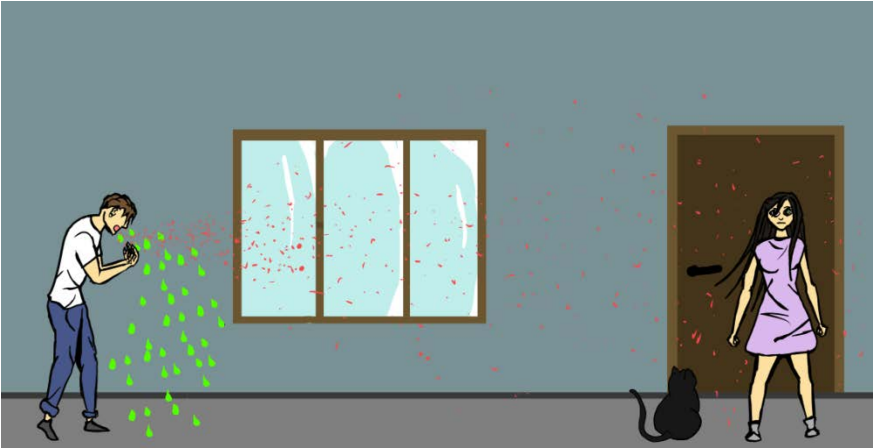
## Rutas de transmisión

El SARS-CoV-2 se propaga predominantemente por medio de gotitas que contienen virus al estornudar, toser o cuando las personas interactúan entre sí durante algún tiempo en estrecha proximidad (generalmente menos de un metro) (ECDC 2020, Chan JF 2020, Li Q 2020, Liu Y 2020, Lu J 2020). Se sospecha que el contacto directo o la transmisión por fómites se produce y puede ocurrir en algunos casos. La transmisión sexual, fecal-oral y sanguínea están teorizadas, pero no han sido documentadas (Meyerowitz 2020).

### Transmisión respiratoria

El tracto respiratorio superior es el sitio inicial habitual de replicación viral, con la subsiguiente infección descendente (Wölfel 2020). El escenario de transmisión ideal para el SARS-CoV-2 es un espacio **cerrado** y **ruidoso** donde la gente debe gritar para comunicarse. Gritar o hablar en voz alta emite un flujo continuo de grandes gotas o finos aerosoles cargados de viriones. Aunque el aerosol permanece en el aire durante minutos, capaz de infectar a las personas a distancia, el escenario de transmisión ideal (el 'premio gordo del SARS-CoV-2' desde el punto de vista del virus) son las

personas que se gritan a corta distancia, inhalando profundamente en sus pulmones las exhalaciones de la persona a la que le están hablando/gritando durante 5, 10, 20 minutos o más. Por lo tanto, las máquinas ruidosas, la música alta o el buen estado de ánimo durante las reuniones exuberantes en ambientes concurridos y cerrados son las condiciones perfectas para una transmisión excepcionalmente eficiente del SARS-CoV-2.



**Figura 1.** Transmisión del SARS-CoV-2. 1) Después de toser, estornudar, gritar e incluso después de hablar -especialmente en voz alta-, grandes gotas (verdes) caen al suelo alrededor del joven. 2) Además, algunas gotitas, pequeñas y suficientemente ligeras (rojas), son transportadas por las corrientes de aire a través de distancias más largas (OMS 20200709). La segunda transmisión, la de los aerosoles, se reconoce ahora como una ruta de transmisión posiblemente relevante en el SARS-CoV-2. Adaptado de Morawska 2020. Ilustración: Félix Prudhomme - IYENSS.

El SARS-CoV-2 se transmite por medio de (macro)gotas de más de  $5\text{-}10\ \mu\text{m}$  de diámetro, comúnmente conocidas como **gotas respiratorias**, y por medio de partículas más pequeñas,  $< 5\ \mu\text{m}$  de diámetro, que se conocen como núcleos de gotitas o **aerosoles**. La dicotomía casi centenaria (Wells 1934) "transmisión por gotitas versus aerosol" ha sido puesta a prueba por el SARS-CoV-2. Actualmente se acepta que no hay pruebas reales de que los patógenos del SARS-CoV-2 deban ser transportados sólo en grandes gotitas (Fennelly 2020). Al comienzo de la pandemia, la transmisión por aerosol del SARS-CoV-2 no era generalmente aceptada; sin embargo, al cabo de unos meses, se hizo evidente que algunos grupos de COVID-19, por ejemplo en coros (Hamner 2020, Miller 2020), centros comerciales (Cai J 2020), restaurantes (Li Y 2020 + Lu J 2020), plantas de procesamiento de carne (Günter 2020, The Guardian) o pisos alineados verticalmente conectados por tuberías de drenaje en los baños principales

(Kang M 2020, Gormley 2020), se explicaban mejor por la transmisión por aerosol (Ma J 2020).

El 9 de julio de 2020, la OMS actualizó su información sobre la transmisión del SARS-CoV-2 (OMS 20200709), "Se han notificado brotes de COVID-19 en algunos lugares cerrados, como restaurantes, clubes nocturnos, lugares de culto o lugares de trabajo donde las personas pueden estar gritando, hablando o cantando. En estos brotes no se puede descartar la transmisión por aerosol, en particular en estos lugares cerrados donde hay espacios abarrotados y mal ventilados donde las personas infectadas pasan largos períodos de tiempo con otras". En los días anteriores, un grupo de más de 200 científicos dirigidos por Lidia Morawska y Donald K. Milton había publicado una advertencia de tres páginas: *Es hora de abordar la transmisión por vía de COVID-19* (véase también la primera alerta de LM del 10 de abril y las reseñas de Prather, Wang y Schooley, así como de Jayaweera 2020 y otros).

Una sola tos de una persona con una elevada carga viral en el líquido respiratorio ( $2,35 \times 10^9$  copias por ml) puede generar hasta  $1,23 \times 10^5$  copias de virus que pueden permanecer en el aire después de 10 segundos, en comparación con 386 copias de un paciente normal ( $7,00 \times 10^6$  copias por ml) (Wang Y 2020) (Y el uso de mascarillas puede bloquear alrededor del 94% de los virus que de otra manera podrían permanecer en el aire después de 10 segundos). Una reciente demostración de la producción de aerosoles visualiza gotas de fluido oral generado por el habla y subraya que incluso el hablar normal puede ser un importante modo de transmisión (Bax 2020). Los autores proporcionan vídeos que muestran gotas de habla emitidas por cuatro personas, al pronunciar la frase "spit happens" ("el esputo sucede" en inglés) con la cara posicionada unos 10-15 cm detrás de una fina lámina de luz láser verde intensa (vídeo: <https://www.youtube.com/watch?v=ooVjNth4ut8>). Anteriormente, el apoyo experimental a la transmisión en aerosol del SARS-CoV-2 provenía de estudios que visualizaban la formación de gotitas a la salida de la boca durante eventos espiratorios violentos como estornudos y tos (Scharfman 2016, Bourouiba 2020; véase también el vídeo). Estos estudios mostraron que la vida útil de una gota podía ser considerablemente más larga de lo que se había supuesto anteriormente. Cuando se analizó con la dispersión de luz láser de alta sensibilidad, se encontró que el habla fuerte era capaz de emitir miles de gotitas de fluido oral por segundo que podían permanecer en el aire durante minutos (Anfinrud 2020, Stadnytskyi 2020; ver también los vídeos que muestran el montaje experimental y el comentario crítico de Abbas 2020). Se cree ahora que los gritos fuertes y persistentes, como serían habituales en los ambientes de aire ruidoso, cerrado y estancado (instalaciones de empaqueo de carne, discotecas, pubs, etc.) producen el mismo número de gotitas que las producidas por la tos (Chao 2020). También se ha demostrado que el habla y otras actividades vocales, como el canto, generan partículas de aire cuya tasa de emisión corresponde a la intensidad de la voz (Asadi 2019).

Cabe señalar que durante la epidemia de SRAS de 2003, una ruta de transmisión aérea también pareció ser una explicación plausible para el llamado brote de [Amoy Garden](#). En esa ocasión, el virus fue aerosolizado dentro de los confines de baños muy pequeños y pudo haber sido inhalado, ingerido o transmitido indirectamente por contacto con fómites a medida que el aerosol se asentaba (OMS 2003).

[Morawska, Milton y otros](#) sugirieron las siguientes medidas para mitigar la transmisión aérea del SARS-CoV-2:

- Proporcionar una ventilación suficiente y eficaz (suministrar aire exterior limpio, reducir al mínimo la recirculación de aire), en particular en los edificios públicos, los lugares de trabajo, las escuelas, los hospitales y las residencias de ancianos.

Es posible que haya que ajustar la infraestructura, por ejemplo, los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) en los edificios y en los buques ([Correia 2020](#), [Gormley 2020](#)). En un estudio se detectó ARN viral en filtros de escape de ventilación situados al menos a 50 m de las aberturas de ventilación de las habitaciones de los pacientes ([Nissen 2020](#)).

- Complementar la ventilación general con controles de infección en el aire, como la extracción local, la filtración de aire de alta eficiencia y las luces ultravioletas germicidas.
- Evite el hacinamiento, en particular en el transporte público y en los edificios públicos.

En la Tabla 1 se muestra un enfoque preventivo para COVID-19.

**Tabla 1.** Reducción de la transmisión del SARS-CoV-2

Ruta de transmisión	Prevención
1. (Macro-)Gotas (> 5 µm)	Máscaras faciales + distanciamiento social
2. Aerosol (microgotas, ≤ 5µm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mascarillas</li> <li>• Ventilación mejorada (abrir puertas y ventanas; mejorar los sistemas de ventilación)</li> <li>• Mejora del filtrado de aire</li> <li>• Evitar los espacios cerrados y abarrotados</li> </ul>
3. Fómites	Lavado de manos

En cuanto a los sistemas mecánicos, organizaciones como la ASHRAE (Sociedad Americana de Ingenieros de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado) y la REHVA (Federación de Asociaciones Europeas de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado) han proporcionado directrices basadas en las pruebas existentes de transmisión aérea ([Morawska 2020b](#)).

Las pruebas de la transmisión por aerosol y las consiguientes recomendaciones para la prevención han sido resumidas sublimemente por [Prather et al.](#) En cinco frases: "Las infecciones respiratorias se producen a través de la transmisión de gotas que contienen virus ( $>5$  a  $10 \mu\text{m}$ ) y de aerosoles ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ) exhalados por personas infectadas durante la respiración, el habla, la tos y los estornudos. Las medidas tradicionales de control de las enfermedades respiratorias están concebidas para reducir la transmisión por medio de gotitas producidas en los estornudos y la tos de los individuos infectados. Sin embargo, una gran proporción de la propagación de la enfermedad coronavírica 2019 (COVID-19) parece producirse por la transmisión aérea de aerosoles producidos por personas asintomáticas durante la respiración y el habla ([Morawska 2020](#), [Anderson 2020](#), [Asadi 2019](#)). Los aerosoles pueden acumularse, permanecer infecciosos en el aire interior durante horas y ser fácilmente inhalados en lo profundo de los pulmones. Para que la sociedad se reanude, deben aplicarse medidas destinadas a reducir la transmisión de aerosoles, entre ellas el uso universal de mascarillas y la realización de pruebas periódicas y generalizadas para identificar y aislar a los individuos asintomáticos infectados ([Prather 2020](#))".

Reconocer que el SARS-CoV-2 se transmite por medio de aerosoles tiene consecuencias de gran alcance -personal, profesional, social y económico- en situaciones de brotes de COVID-19 en la comunidad. En el plano personal (recordatorio: se cree que el 20% de las personas infectadas transmiten el 80% de los casos de SRAS-CoV-2, por lo que es imperativo reducir al mínimo la probabilidad de acercarse a esos individuos superdifusores), tal vez se desee evitar las reuniones prolongadas con personas de fuera de su "burbuja de amigos y familiares"; dentro de la burbuja, las reuniones deberían limitarse a un puñado de personas.

A nivel profesional, los trabajadores de la salud requerirán nada menos que una protección óptima. Dado que las mascarillas N95 logran una mejor filtración de las partículas en el aire que las mascarillas médicas, deberían recomendarse para toda la atención de pacientes hospitalizados con COVID-19, no sólo durante los procedimientos de generación de aerosoles ([Dau 2020](#)). Las recomendaciones de las directrices que no apoyan el uso de N95 para toda la gestión de pacientes hospitalizados con COVID-19 deberían considerar la reevaluación de los datos existentes.

A nivel social, la asistencia a acontecimientos biográficos importantes como bodas, bautismos, circuncisiones y funerales puede tener que limitarse a un puñado de amigos íntimos y familiares (probablemente menos de 10). Los servicios religiosos y las actividades recreativas como los deportes en equipo y los coros pueden no ser posibles.

En el plano económico, todas las actividades que reúnan a numerosas personas de fuera de las "burbujas de amigos y familiares" deben prohibirse durante los nuevos brotes comunitarios. Los futuros toques de queda o confinamientos se centrarían en los lugares donde se reúnen personas extrañas o simplemente desconocidas: disco-

tecas, parques de atracciones, bares, restaurantes, burdeles y muchos más. Otras actividades, como las plantas de procesamiento de carne, podrían necesitar una importante reestructuración antes de reanudar el trabajo. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 seguirá influyendo en la vida cultural y económica -teatros, cines, bares, restaurantes, tiendas, etc.- durante algún tiempo.

Mientras tanto, continúa el debate sobre el SARS-CoV-2 y los aerosoles. Incluso la terminología de gota/aerosol ha sido cuestionada recientemente por los defensores de una nueva distinción entre aerosoles y gotitas utilizando un umbral de tamaño de 100  $\mu\text{m}$ , no el histórico 5  $\mu\text{m}$  (Prather 2020). Los autores sostienen que este tamaño separa más eficazmente su comportamiento aerodinámico, la capacidad de ser inhalado y la eficacia de las intervenciones. Los virus en gotitas (más grandes que 100  $\mu\text{m}$ ) típicamente caen al suelo en segundos a 2m de la fuente y pueden ser rociados como pequeñas balas de cañón sobre los individuos cercanos. Recientemente, se ha formulado la hipótesis de una cuarta vía de transmisión: los fómites aerosolizados. En este caso, el virus permanecería viable en el medio ambiente, en materiales como los tejidos de papel y en los cuerpos de los animales vivos el tiempo suficiente para ser pulverizado en partículas de polvo no respiratorias que pueden transmitir la infección a través del aire a nuevos huéspedes mamíferos (Asadi 2020). Algún día comprenderemos retrospectivamente que la transmisión de los virus no es el único marco conceptual alterado por el virus del SARS-CoV-2.

## Fómites

Al principio de la pandemia del SRAS-CoV-2 no estaba claro hasta qué punto la transmisión por medio de fómites (por ejemplo, botones de ascensor, pasamanos, grifos de baño) era relevante desde el punto de vista epidemiológico [un fómite es cualquier objeto inanimado que, cuando se contamina o se expone a agentes infecciosos como un virus, puede transmitir una enfermedad a otra persona]. El SARS-CoV-2 parecía estar omnipresente en los espacios habitados por individuos infectados donde un medio rico en proteínas como las secreciones de las vías respiratorias podía proteger al virus cuando era expulsado y podía mejorar su persistencia y transmisión por fómites contaminados (Pastorino 2020). La secuencia de transmisión incluía gotas cargadas de virus de personas infectadas por el SARS-CoV-2 que aterrizaban en superficies; allí el virus era detectable hasta cuatro horas en el cobre, hasta 24 horas en el cartón y hasta dos o tres días en el plástico y el acero inoxidable (van Doremalen 2020, Aboubakr 2020, Joonaki 2020); y, por último, otras personas que entraban en contacto con estas gotas, se tocaban la nariz, la boca o los ojos (Wang Y 2020, Deng W 2020) y se infectaban. Algunos estudios informaron de que la contami-

nación ambiental por SARS-CoV-2 en torno a los pacientes de COVID-19 era extensa, y los procedimientos de prevención y control de la infección en los hospitales deberían tener en cuenta el riesgo de transmisión del virus a través de fómites, y potencialmente a través del aire (Santarpia 2020). En un crucero, el ARN del SARS-CoV-2 fue detectado en el 10% de los camarotes de 1 a 17 días después de que los individuos infectados por el SARS-CoV-2 abandonaran sus camarotes (Yamagishi 2020). Tiene una visión general de los estudios que evalúan el ARN viral en las superficies y en las muestras de aire en Meyerowitz2020, Tabla 1.

Sin embargo, en el mundo real, los niveles de ARN del SARS-CoV-2 son notablemente inferiores en las superficies ambientales que en la nasofaringe humana (Lui G 2020, Jiang FC 2020) y en los raros casos en que se ha discutido la transmisión de fómites, no se puede excluir la transmisión respiratoria (Cai J 2020, Bae SH 2020). Algunos autores cuestionan ahora el papel de los fómites en la transmisión del SARS-CoV-2 y sugieren que la transmisión fortuita a través de superficies inanimadas podría ser menos frecuente de lo que se ha supuesto hasta ahora (Mondelli 2020) y menos probable que ocurra en condiciones de la vida real, siempre que se apliquen los procedimientos y precauciones de limpieza habituales. La transmisión a través de fómites sólo ocurriría en los casos en que una persona infectada tosa o estornude en la superficie, y otra persona toque esa superficie poco después de la tos o el estornudo (dentro de las 1-2 h) (Goldman 2020). Otro grupo estimó el riesgo de infección al tocar una superficie contaminada en menos de 5 sobre 10.000 después de tomar muestras repetidas de 33 superficies en lugares públicos como licorerías y tiendas de comestibles, bancos, gasolineras, lavanderías, restaurantes y en las puertas del metro y los botones de los cruces peatonales (Harvey 2020). Veintinueve de 348 (8,3%) muestras de superficie dieron positivo en el SARS-CoV-2. Estos autores sugieren que los fómites podrían desempeñar un papel mínimo en la transmisión del SARS-CoV-2 en la comunidad.

Por tanto, como conclusión, es probable que el contacto directo y la transmisión de fómites sean sólo un modo inusual de transmisión y, sobre la base de los datos disponibles actualmente, debemos suponer que es poco probable que los niveles de ARN viral o de virus vivos que permanecen transitoriamente en las superficies causen una infección, especialmente fuera de los entornos con casos activos conocidos (Meyerowitz 2020). Es importante subrayar que este hallazgo no debería persuadir a nadie de abstenerse del ritual de lavarse las manos de forma regular y minuciosa; sin embargo, podría calmar los temores de las personas que se preocupan por tocar cosas de la vida cotidiana (pomos de puertas, llaves, dinero, teléfonos inteligentes, etc.).

## De madre a hijo

La transmisión vertical ocurre rara vez. El IgM para SARS-CoV-2 ha sido notificado en neonatos (Zeng H 2020, Dong L 2020), pero no hay consenso en la interpretación de este hallazgo (Kimberlin 2020). Aunque el SARS-CoV-2 se detectó en la leche materna (Groß 2020), no se ha informado de transmisiones confirmadas a los lactantes a partir de la leche materna (Marín Gabriel 2020, Chambers 2020).

## Gatos y perros et al.

El SARS-CoV-2 puede infectar a los animales domésticos, incluyendo gatos, perros y hurones (Shi J 2020, Richard 2020, Garigliany 2020). El SARS-CoV-2 ha sido transmitido por sus dueños a gatos y perros (Newman 2020, Garigliany 2020), pero actualmente no hay evidencia de transmisión de mascotas domésticas a humanos. Cuando se les inocula el SARS-CoV-2, los gatos pueden transmitir el virus a otros gatos (Halfmann 2020) y aunque ninguno de los gatos mostró síntomas, todos ellos desprendieron el virus durante 4 o 5 días y desarrollaron títulos de anticuerpos al día 24. En otro informe, se encontró que dos de cada quince perros de hogares con casos humanos confirmados de COVID-19 en Hong Kong estaban infectados. Las secuencias genéticas de los virus de los dos perros eran idénticas a las del virus detectado en los respectivos casos humanos (Sit 2020). En otro artículo, 919 animales de compañía en el norte de Italia en el momento más álgido de la epidemia de la primavera de 2020 fueron examinados para detectar el SARS-CoV-2. Aunque ningún animal dio positivo en la PCR, el 3,3% de los perros y el 5,8% de los gatos tenían títulos medibles de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2, siendo los perros de hogares positivos para COVID-19 significativamente más propensos a dar positivo que los de hogares negativos para COVID-19 (Patterson 2020).

Se ha demostrado experimentalmente la infección de animales por el SARS-CoV-2 tanto *in vivo* como *in vitro* en monos, hurones, conejos, zorros y hámsters (Edwards 2020). Si bien los modelos computacionales también predijeron la infectividad de los cerdos y los jabalíes (Santini 2020), un estudio reciente sugirió que los cerdos y los pollos no podían ser infectados intranasalmente u oculo-oronasalmente por el SARS-CoV-2 (Schlotta 2020).

En la actualidad, parece poco probable que los animales sean potenciales huéspedes intermedios en la cadena de transmisión entre humanos y mascotas. Sólo circunstancias especiales, como las altas densidades de población animal que se encuentran en las granjas de visones, podrían poner a los humanos en riesgo de transmisión de animal a humano (Oreshkova 2020).

Se debe aconsejar a las personas con COVID-19 que eviten el contacto con animales. Los animales de compañía que den positivo en las pruebas de SARS-CoV-2 deben ser



vigilados y separados de las personas y otros animales hasta que se recuperen (Newman 2020).

## Modos hipotéticos de transmisión

Rara vez se puede aislar un virus vivo de las heces y la saliva y se ha aislado el ARN del SARS-CoV-2 de las donaciones de semen y sangre; sin embargo, a principios de diciembre de 2020 no se comunicaron casos de transmisión del SARS-CoV-2 por vía fecal-oral, sexual o sanguínea.

### Heces, orina

En la actualidad no hay pruebas de que exista una transmisión relevante de SARS-CoV-2 por vía fecal-oral. Aunque se ha notificado una alta concentración de receptores ECA-2 en el intestino delgado (Gu J 2020) y una presencia prolongada de ARN viral del SARS-CoV-2 en muestras fecales (Wu Y 2020, Chen 2020, Du W 2020), rara vez se han detectado virus vivos en las heces (Wang W 2020, van Doorn 2020, Sun J 2020, Parasa 2020). Este hallazgo no debería interferir con las precauciones habituales al manipular las heces de pacientes infectados con el coronavirus. Las aguas residuales de los hospitales también deben ser desinfectadas adecuadamente (Yeo 2020). Afortunadamente, los antisépticos y desinfectantes como el etanol o la lejía tienen una buena actividad sobre los coronavirus humanos (Geller 2012). Durante el brote de SARS-CoV en 2003, donde se demostró que el SARS-CoV sobrevivía en las aguas residuales durante 14 días a 4°C y durante 2 días a 20°C (Wang XW 2005), las condiciones ambientales podrían haber facilitado esta vía de transmisión.

### Sudor

Recientemente, los análisis de inmunofluorescencia e inmunohistoquímica detectaron proteínas de espiga del SARS-CoV-2 en tres de cinco pacientes. En estos casos, el virus residía principalmente en las glándulas y conductos sudoríparos, con cantidades aparentemente mayores en los primeros que en los segundos; en cambio, el virus rara vez se detectaba en la epidermis o en las glándulas sebáceas (Liu J 2020). Los autores llegaron a la conclusión de que era "importante evaluar más a fondo el riesgo potencial de transmisión del virus por medio de la transpiración y el contacto con la piel". (Nota del editor: Este artículo no cambiará mis medidas de protección estándar).

### Productos sanguíneos

El SARS-CoV-2 rara vez se detecta en la sangre (Wang W 2020, Wolfel 2020). Después de examinar 2430 donaciones en tiempo real (1656 de plaquetas y 774 de sangre total), los autores de Wuhan encontraron muestras de plasma positivas para ARN viral de 4 donantes asintomáticos (Chang 2020). En un estudio coreano, siete donantes de sangre asintomáticos fueron identificados posteriormente como casos de

COVID-19. Ninguno de los 9 receptores de transfusiones de plaquetas o glóbulos rojos dio positivo en el ARN del SARS-CoV-2 (Kwon 2020). A principios de diciembre de 2020, no había pruebas de la existencia de un virus competente en materia de replicación aislado en muestras de sangre y no había ningún caso documentado de transmisión sanguínea.

### Transmisión sexual

Se desconoce si es posible la transmisión puramente sexual. Evitar escrupulosamente la infección a través de fómites y gotas respiratorias durante las relaciones sexuales supondría una notable proeza que muchas personas no estarían dispuestas a realizar. Es tranquilizador que el SARS-CoV-2 no parece estar presente en el semen (Guo L 2020). Los estudios publicados hasta hoy mostraron ARN viral, pero ningún virus infeccioso en el semen (Li 2020) y ARN viral en el fluido vaginal en una sola ocasión (Scorzolini 2020, Qiu L 2020). En un pequeño estudio de Orleans, Francia, no hubo transmisión entre parejas discordantes entre cinco parejas que continuaron teniendo relaciones sexuales mientras uno de ellos estaba en el período de infectividad (Prazuck 2020).

## Evento de transmisión

La transmisión de un virus de una persona a otra depende de cuatro variables:

1. La naturaleza del **virus**;
2. La naturaleza del **transmisor**;
3. La naturaleza del **contagiado** (la persona que se infectará);
4. El **contexto** de la transmisión.

## Virus

Para mantenerse en el juego evolutivo, todos los virus tienen que superar una serie de retos. Deben adherirse a las células, fusionarse con sus membranas, liberar su ácido nucleico en la célula, conseguir hacer copias de sí mismos y hacer que las copias salgan de la célula para infectar otras células. Además, los virus respiratorios deben hacer que su huésped tosa y estornude para volver a entrar en el ambiente. Lo ideal es que esto ocurra antes de que los huéspedes se den cuenta de que están enfermos. Esto es aún más sorprendente ya que el SARS-CoV-2 es más parecido a un trozo de código informático que a una criatura viva *sensu strictu* (sus 30.000 pares de bases de ADN son una mera cienmilésima parte del código genético humano). Eso no impide que el virus tenga un éxito feroz:

- Se adhiere al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) humana (Zhou 2020) que está presente no sólo en la mucosa nasofaríngea y orofaríngea, sino también en las células pulmonares, como en los neumocitos de tipo

II. Así pues, el SARS-CoV-2 combina las altas tasas de transmisión del coronavirus común NL63 (infección de las vías respiratorias superiores) con la gravedad del SARS en 2003 (vías respiratorias inferiores);

- Tiene un tiempo de incubación relativamente largo de unos 5 días (gripe: 1-2 días), lo que le da más tiempo para propagarse;
- Es transmitida por individuos asintomáticos.

Todos los virus mutan. Las mutaciones dentro de los coronavirus, y de hecho todos los virus ARN, pueden llegar como resultado de tres procesos. En primer lugar, las mutaciones surgen intrínsecamente como errores de copia durante la replicación viral, un proceso que puede reducirse en el SARS-CoV-2 en relación con otros virus de ARN, debido a que las polimerasas de los coronavirus incluyen un mecanismo de corrección (van Dorp 2020). En segundo lugar, la variabilidad genómica podría surgir como resultado de la recombinación entre dos linajes virales que coinfectan al mismo huésped. Tercero, las mutaciones pueden ser inducidas por sistemas de edición de ARN del huésped, que forman parte de la inmunidad natural del huésped. Sobre la base de los datos epidemiológicos, una variante del SARS-CoV-2 portadora del cambio del aminoácido de la proteína de espiga D614G se ha asociado con un aumento de la infecciosidad (Korber 2020). En un estudio, el D614G también exhibió una transmisión de gotas significativamente más rápida entre los hámsteres que el virus del TW, al principio de la infección (Hou YJ 2020). Sin embargo, tras analizar 46.723 genomas del SARS-CoV-2 aislados de pacientes de todo el mundo, un grupo no pudo identificar ni una sola mutación recurrente que se asociara de manera convincente con el aumento de la transmisión viral. El debate sobre la importancia de la mutación D614G continúa (van Dorp 2020).

## Transmisor

La incubación media de la infección por SARS-CoV-2 es de unos 5 días (Lauer 2020, Li 2020, Zhang J 2020, Pung 2020), comparable a la de los coronavirus que causan el SARS o el MERS (Virlogeux 2016). Casi todos los individuos sintomáticos desarrollarán síntomas dentro de los 14 días de la infección (Bai Y 2020). Tanto los individuos sintomáticos como los asintomáticos pueden transmitir el SARS-CoV-2 (Bai Y 2020, Qian G 2020, Chau NVV 2020, Luo L 2020). Aproximadamente la mitad de los casos secundarios se adquieren de personas que son presintomáticas en el momento de la transmisión (Shrestha 2020, Yang L 2020, Xu XK 2020). La excreción viral puede no distinguirse entre personas sintomáticas y asintomáticas (Lee S 2020, Long QX 2020).

La infectividad, medida por la detección de virus cultivables, parece comenzar alrededor de dos días antes de la aparición de los síntomas, alcanza su punto máximo alrededor de un día antes de la aparición de los síntomas y disminuye rápidamente en una semana (He X 2020, Lauer 2020). Todavía se desconoce cuántos días pueden

transmitir el virus las personas infectadas, aunque algunos autores sugieren que la ventana de infectividad podría ser tan corta como un día (Goyal 2020), ya que la carga viral del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio disminuye rápidamente después de la aparición de los síntomas (Wölfel 2020, Guo L 2020, To KK 2020). La duración de la excreción de ARN del SARS-CoV-2 puede durar semanas y a veces meses (Sun J 2020), sin embargo, en múltiples estudios no se ha encontrado prácticamente ningún virus viable en pacientes con enfermedad leve o moderada después de 10 días de síntomas, a pesar de la frecuente excreción continua de ARN (Wölfel 2020, Singanayagam 2020, Perera 2020). Diez días después de la aparición de los síntomas, la probabilidad de cultivar el virus disminuyó al 6,0% (Singanayagam 2020). En otros estudios, no se detectó ningún virus viable más allá de 8 ó 9 días después de la aparición de los síntomas y con valores del umbral del ciclo RT-PCR del SARS-CoV-2 (Ct) > 24 (Bullard 2020, Arons 2020). En un estudio de Taiwán, no hubo transmisión a 852 contactos que fueron expuestos al caso índice después del día 6 de la aparición de los síntomas (Cheng HY 2020). Exigir una prueba de ARN negativa hasta 21 días después de la aparición de los síntomas para declarar el fin de la cuarentena tal como se practica no tiene ninguna base científica.

Se desconoce la dosis infectiva eficaz mínima en humanos. Un modelo filogenético-epidemiológico estimó el número de viriones necesarios para iniciar una infección en alrededor de  $10^1$ - $10^3$  (Popa 2020).

La gravedad de los síntomas del índice puede influir en la probabilidad de transmisión. En un estudio de 3410 contactos cercanos de 391 casos índice de infección por SARS-CoV-2, la tasa de infecciones secundarias aumentó con la gravedad de los casos índice, de 0,3% para los asintomáticos a 3,3% para los leves, 5,6% para los moderados y 6,2% para los casos graves o críticos (Luo L 2020). La fiebre y la expectoración se asociaron a un mayor riesgo de infección en sus contactos cercanos (6,7% y 13,6%, respectivamente). La transmisión del SARS-CoV-2 probablemente se correlacione con mayores cargas virales, lo que a su vez se asocia con un aislamiento más frecuente de los virus infecciosos (Singanayagam 2020).

La transmisión del SARS-CoV-2 se correlaciona definitivamente con un "estado de súper propagación" aún mal definido del individuo infectado. Por razones desconocidas, algunos individuos son extremadamente contagiosos, siendo capaces de infectar a docenas o cientos de personas, posiblemente porque exhalan muchas más partículas que otros cuando hablan (Asadi 2019), gritan, tosen o estornudan. La transmisión del SARS-CoV y del MERS-CoV también se produjo en gran medida por medio de eventos de súper propagación (Peiris 2004, Hui 2018). Durante años se ha reconocido que la superdispersión es una característica normal de la propagación de enfermedades (Lloyd-Smith 2005). Varios grupos sugieren que el 80% de las transmisiones secundarias podrían ser causadas por alrededor del 10% al 20% de los individuos infecciosos (Bi Q 2020, Adam 2020, Miller 2020, Sun 2020). Un valor llamado el

factor de dispersión ( $k$ ) describe este fenómeno. Cuanto más bajo es  $k$ , más transmisión proviene de un pequeño porcentaje de personas (Kupferschmidt 2020, Tufekci 2020; si te gusta el *Financial Times* lee también *Para vencer a Covid-19, encuentra las superdifusoras 'Typhoid Marys' de hoy en día*). Mientras que el SARS se estimó que tenía un  $k$  de 0,16 (Lloyd-Smith 2005) y un MERS de 0,25, en la pandemia de gripe de 1918, en cambio, el valor era de aproximadamente uno, lo que indica que las aglomeraciones jugaron un papel menos importante (Endo 2020). En el caso de la pandemia de SARS-CoV-2, se cree que el factor de dispersión ( $k$ ) es actualmente más alto que en el caso del SARS y más bajo que en el de la gripe de 1918 (Endo 2020, Miller 2020, On Kwok 2020, Wang L 2020). Un estudio de 1.407 parejas de transmisión que formaban 643 grupos de transmisión en la China continental identificó 34 súperdiseminadores, con 29 eventos de súperdispersión que ocurrieron fuera de los hogares (Xu XK 2020).

Recientemente, un modelo de red de movilidad cartografió los movimientos cada hora de 98 millones de personas desde los barrios hasta los puntos de interés (POI) como restaurantes y establecimientos religiosos. Tras conectar 57.000 barrios a 553.000 puntos de interés, el modelo predijo que una pequeña minoría de puntos de interés "superdifusores" representaba una gran mayoría de las infecciones (Chang S 2020) y que la restricción de la ocupación máxima en cada punto de interés (por ejemplo, restaurantes, gimnasios, cafés, etc.) (Ma KC 2020, Cyranoski 2020) era más eficaz que la reducción uniforme de la movilidad. (El modelo también predijo correctamente tasas de infección más altas entre los grupos raciales y socioeconómicos desfavorecidos: los grupos desfavorecidos no pueden reducir la movilidad tan bruscamente como otros grupos, y los puntos de interés que visitan están más atestados.)

La transmisión es más probable cuando el individuo infectado tiene pocos o ningún síntoma porque, si bien las personas que experimentan síntomas pueden aislarse o buscar atención médica, las que no tienen ningún síntoma o tienen síntomas leves pueden seguir circulando en la comunidad. Por lo tanto, los individuos asintomáticos tienen una influencia desmesurada en el mantenimiento de la epidemia (Lee EC 2020). La **transmisión asintomática** del SARS-CoV-2 -probada unas pocas semanas después del comienzo de la pandemia (Bai Y 2020)- ha sido justamente llamada el talón de Aquiles de la pandemia COVID-19 (Gandhi 2020). Como se demostró durante un brote en un centro de enfermería especializada, el porcentaje de individuos asintomáticos puede llegar a ser tan alto como el 50% al principio (Arons 2020; la mayoría de estos individuos desarrollarían más tarde algunos síntomas). Es importante señalar que la carga viral del SARS-CoV-2 era comparable en los individuos con síntomas típicos y atípicos y en los que eran pre-sintomáticos o asintomáticos. Diecisiete de 24 muestras (71%) de personas presintomáticas tenían un virus viable por cultivo entre 1 y 6 días antes del desarrollo de los síntomas (Arons 2020), lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede ser transmitido en altas concentraciones antes del desarrollo de los síntomas. xxx

Obsérvese que, aunque el SARS-CoV-2 es altamente transmisible, si se dan las circunstancias adecuadas y se toman las precauciones de prevención adecuadas, es posible una **transmisión nula**. En el informe de un caso, no hubo pruebas de transmisión a 16 contactos cercanos, entre ellos 10 contactos de alto riesgo, de un paciente con una enfermedad leve y pruebas positivas hasta 18 días después del diagnóstico (Scott 2020).

Se desconoce en qué medida **los niños contribuyen** a la propagación de la infección por el SARS-CoV-2 en una comunidad. Los lactantes y los niños pequeños normalmente corren un alto riesgo de contraer infecciones de las vías respiratorias. La inmadurez del sistema inmunológico infantil puede alterar el resultado de la infección viral y se cree que contribuye a los episodios graves de gripe o infección por virus sincitial respiratorio en este grupo de edad (Tregoning 2010). Hasta ahora, sin embargo, hay una sorprendente ausencia de pacientes pediátricos con COVID-19, algo que ha dejado perplejos a médicos, epidemiólogos y científicos (Kelvin 2020). En particular, los niños menores de 10 años parecen ser menos susceptibles que los adultos (alrededor del 50%) (Zhang J 2020, Jing QL 2020, Li W 2020, Gudbjartsson 2020, Davies 2020, Rosenberg 2020).

Aunque un estudio retrospectivo realizado entre personas hospitalizadas en Milán mostró que sólo alrededor del 1% de los niños y el 9% de los adultos sin ningún síntoma o signo de infección por el SARS-CoV-2 dieron positivo en el SARS-CoV-2 (Milani 2020) -lo que sugiere un papel menor de los niños en la transmisión-, los niños pueden ser la fuente de brotes importantes. Doce niños que adquirieron la infección por SARS-CoV-2 en guarderías - todos con síntomas leves o sin síntomas -

transmitieron el virus a por lo menos 12 (26%) de los 46 contactos que no estaban en la guardería (López 2020). Las reuniones familiares son escenarios bien conocidos para la transmisión generalizada del SARS-CoV-2. En un brote que ocurrió durante una reunión familiar de tres semanas de cinco hogares, un adolescente de 13 años fue el sospechoso principal. Entre las 14 personas que se alojaron en la misma casa, 12 experimentaron síntomas (Schwartz 2020). Cabe destacar que ninguno de los seis miembros adicionales de la familia que mantuvieron la distancia física exterior sin mascarillas durante dos visitas más largas (10 y 3 horas) a la reunión familiar desarrolló síntomas.

En cualquier escenario de transmisión potencial, los **elementos que cubren la cara** reducen la transmisión del SARS-CoV-2. Entre 139 clientes expuestos a dos estilistas sintomáticos con COVID-19 confirmado (tanto los estilistas como los clientes usaban mascarilla), no se observó ni un solo caso secundario sintomático; entre 67 clientes sometidos a la prueba del SARS-CoV-2, todas las pruebas fueron negativas (Hendrix 2020). Como mínimo, un estilista estaba contagiado y los cuatro contactos familiares cercanos (presumiblemente no llevaban mascarilla) enfermaron. En Alemania, las mascarillas pueden haber reducido la tasa de crecimiento diario de las infecciones notificadas en alrededor del 47% (Mitze 2020). Desafortunadamente, las mascarillas no funcionan en todas partes, y no para todos. En algunos países, los individuos infectados reclamaron el derecho a no usar mascarillas en nombre de la libertad (olvidaron que la libertad de un individuo termina donde infringe las libertades de los demás). Curiosamente, el cumplimiento del distanciamiento social podría predecirse por las diferencias individuales en la capacidad de **memoria de trabajo** (*working memory*; WM). La WM retiene una cantidad limitada de información durante un corto período de tiempo al servicio de otras actividades mentales continuas. La capacidad limitada de la memoria de trabajo limita las funciones mentales, mientras que las capacidades ampliadas suelen estar asociadas a mejores resultados cognitivos y afectivos. El mensaje oculto en el documento de Weizhen Xie et al es que si el tipo sentado a tu lado en el autobús no lleva una mascarilla, no insistas. Su capacidad de memoria de trabajo es pobre (Xie W 2020). Cambie de asiento.

## Contagiado

Tras la exposición al SARS-CoV-2, este virus puede entrar en contacto con las células de las vías respiratorias superiores o inferiores de un individuo. Después de la inhalación, las gotas respiratorias más grandes son filtradas por la nariz o depositadas en la orofaringe, mientras que los núcleos de las gotas más pequeñas son transportados por la corriente de aire hacia los pulmones, cuyo lugar donde se depositan depende de su masa, tamaño y forma y se rige por diversos mecanismos (Dhand 2020).

Un alto porcentaje de los individuos seronegativos al SARS-CoV-2 tienen células T reactivas al SARS-CoV-2. Esto se explica por la exposición previa a otros coronavirus

(coronavirus del "resfriado común") que tienen proteínas muy similares a las del SARS-CoV-2. Todavía no está claro si estas células T de reacción cruzada confieren algún grado de protección, si son intrascendentes o incluso potencialmente dañinas si alguien que posee estas células se infecta con el SARS-CoV-2 (Braun 2020, Grifoni 2020, Sagar 2020, Meyerholz 2020b).

Se han identificado numerosos mecanismos de entrada de células del SARS-CoV-2 que contribuyen potencialmente a la evasión inmunológica, la infectividad celular y la amplia difusión del SARS-CoV-2 (Shang J 2020). La susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 probablemente esté influenciada por el genotipo del huésped. Esto explicaría el mayor porcentaje de COVID-19 grave en los hombres (Bastard 2020, Zhang Q 2020, Piccininni 2020) y posiblemente el curso similar de la enfermedad en algunos gemelos en el Reino Unido (The Guardian, 5 de mayo de 2020).

El genotipo "correcto" puede no ser suficiente en presencia de una exposición masiva, por ejemplo, por numerosas personas infectadas y en múltiples ocasiones como puede suceder, por ejemplo, en instituciones de atención de la salud que se vean desbordadas durante el comienzo de una epidemia. Se sabe por otras enfermedades infecciosas que la carga viral puede influir en la incidencia y la gravedad de la enfermedad. Aunque las pruebas son limitadas, las altas tasas de infección entre los trabajadores de la salud se han atribuido al contacto más frecuente con pacientes infectados y a la exposición frecuente a excrementos con una alta carga viral (Little 2020).

Recientemente se ha demostrado que el riguroso distanciamiento social no sólo frenó la propagación del SARS-CoV-2 en una cohorte de adultos jóvenes y sanos, sino que también evitó la COVID-19 sintomática, al tiempo que siguió induciendo una respuesta inmunológica (Bielecki 2020). Tras un brote en dos compañías del ejército suizo (compañía 2 y 3, véase la Tabla 2), se descubrió que el 62% de los soldados examinados había estado expuesto al SARS-CoV-2 y casi el 30% presentaba síntomas de COVID-19. En la compañía 1, donde se habían implementado estrictas medidas de distanciamiento e higiene (*strict distancing and hygiene measures*; SDHMs) después del brote en las compañías 2 y 3, sólo el 15% estuvo expuesto al SARS-CoV-2, pero ninguno de ellos tenía síntomas de COVID-19. (Las medidas de seguridad del ejército suizo fueron mantener una distancia de al menos 2 m entre sí en todo momento; utilizar una mascarilla quirúrgica en situaciones en las que esto no pueda evitarse [por ejemplo, en el entrenamiento militar]; imponer una distancia de 2 m entre las camas y durante las comidas; limpiar y desinfectar todas las instalaciones sanitarias dos veces al día; separar inmediatamente a los soldados sintomáticos).



Tabla 2: Características de base de la población de estudio a 31 de marzo de 2020

	Compañía 1	Compañía 2	Compañía 3	Compañía 2+3
Soldados	154	200	154	354
Sometidos al test*	88	130	51	181
Expuestos al SARS-CoV-2**	13/88 (15%)	83/130 (64%)	30/51 (59%)	113/181 (62%)
COVID-19***	0 (0%)	54/200 (27%)	48/154 (31%)	102/354 (29%)

\* A más del 50% de los soldados de todas las compañías se les tomó una muestra el 14 de abril.

\*\* El 14 de abril, detección del SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos o por prueba serológica positiva de inmunoglobulina A, G o M.

\*\*\* Los pacientes sintomáticos entre el 11 de marzo y el 3 de mayo de 2020.

Los autores sugirieron cautelosamente que la reducción cuantitativa del inóculo viral recibido por los receptores vírgenes del SARS-CoV-2 no sólo reducía la probabilidad de infección sino que también podía haber causado infecciones asintomáticas en otros, sin dejar de ser capaz de inducir una respuesta inmunológica (Bielecki 2020), idea de la que posteriormente se hicieron eco Monica Gandhi y George W. Rutherford (Ghandi 2020).

Si los genes no ofrecen protección, el comportamiento puede. En estos meses de invierno de 2020/2021, cubrirse la cara con mascarilla es primordial. Después de un año de experiencia con el SARS-CoV-2, se ha demostrado que las mascarillas disminuyen la transmisión tanto en los centros sanitarios como en la comunidad en general (Chu DK 2020, Chou R 2020, Lee JK 2020). En marzo de 2020, el Mass General Brigham, el mayor sistema de atención de la salud de Massachusetts (12 hospitales, > 75.000 empleados), puso en práctica el enmascaramiento universal de todos los trabajadores de la salud y los pacientes con mascarillas quirúrgicas. Durante el período anterior a la intervención, la tasa de positividad del SARS-CoV-2 aumentó exponencialmente, con un tiempo de duplicación de casos de 3,6 días. Durante el período de intervención, la tasa de positividad disminuyó linealmente del 14,65% al 11,46% (Wang X 2020). En París, en el entorno de un hospital universitario con 1.500 camas para adultos y 600 camas pediátricas, el número total de casos de infección en trabajadores de la salud alcanzó su punto máximo el 23 de marzo, y luego disminuyó lentamente, de manera concomitante con un aumento continuo de las medidas preventivas (incluidos el enmascaramiento médico universal y los EPI) (Contejean 2020). En Chennai (India), antes de la introducción de las mascarillas, 12/62 trabajadores se infectaron mientras visitaban 5880 hogares con 31.164 personas (222 positivas para el SARS-CoV-2). Después de la introducción de las mascarillas entre 50 trabajadores (previamente no infectados) que continuaron brindando asesoramiento, visitando 18.228 hogares con 118.428 personas (2682 positivas), no se produjo ninguna infec-

ción (Bhaskar 2020). Estas medidas preventivas no son nuevas para la medicina - los cirujanos han estado usando equipo de protección individual (EPI) por más de un siglo (Stewart 2020). El uso de mascarillas por parte de los adultos también sigue siendo fundamental para reducir la transmisión en los centros de atención infantil (Link-Gelles 2020). Bajo ciertas circunstancias, incluso se recomienda entre los miembros del hogar (Wang Y 2020).

Las mascarillas funcionan incluso con superemisores. Al medir las emisiones hacia el exterior de partículas de aerosol a escala de micras por parte de seres humanos sanos que realizan diversas actividades espiratorias, un grupo descubrió que tanto las mascarillas quirúrgicas como los respiradores KN95 sin ventilación redujeron las tasas de emisión de partículas hacia el exterior en un 90% y un 74% de media durante el habla y la tos. Estas mascarillas disminuyeron de forma similar la emisión de partículas hacia el exterior de un superemisor para la tos, que por razones poco claras emitió hasta dos órdenes de magnitud más partículas espiratorias a través de la tos que el promedio (Asadi 2020).

Después de visualizar los campos de flujo de la tos bajo varios escenarios de cobertura bucal, un estudio recientemente publicado (Simha 2020) encontró que

1. Las máscaras N95 son las más efectivas para reducir la propagación horizontal de la tos (propagación: 0,1 y 0,25 metros).
2. Una simple mascarilla desechable puede reducir la propagación a 0,5 metros, mientras que una tos descubierta puede viajar hasta 3 metros.
3. **Toser en el codo no es muy efectivo.** A menos que se cubra con una manga, un brazo desnudo no puede formar el sello adecuado contra la nariz necesario para obstruir el flujo de aire y la tos puede filtrarse a través de cualquier abertura y propagarse en muchas direcciones.

Aunque los datos relativos a la eficacia de las mascarillas están ahora claros, ¿lo entenderá todo el mundo, es decir, incluso los individuos con una memoria de trabajo pobre? Si algunas personas siguen corriendo el riesgo de contraer la infección por el SARS-CoV-2 (así como sus amigos y parientes en caso de infección), ¿qué factores podrían influir en el riesgo de exposición a la COVID-19 entre los adultos jóvenes? En un condado remoto de los EE.UU., los factores desencadenantes de comportamientos irresponsables eran la baja gravedad de la enfermedad, la presión de los compañeros, y la exposición a información errónea, mensajes contradictorios o puntos de vista opuestos con respecto a las máscaras (Wilson 2020). Se necesitará una política nacional de prevención inspirada científicamente para contrarrestar la desinformación y - ¡hablemos con franqueza por sólo dos segundos! - abordar la estupidez humana. Primero, los funcionarios de salud pública deben asegurarse de que el público entienda claramente cuándo y cómo usar correctamente las mascarillas de tela. Segundo, se necesita innovación para extender la comodidad física y la facilidad de

uso. Tercero, el público necesita mensajes consistentes, claros y atractivos que normalicen el uso de mascarillas en la comunidad (Brooks 2020). Una pequeña adaptación en nuestra vida diaria depende de una solución de baja tecnología altamente efectiva que puede ayudar a cambiar la marea.

## Contexto de la transmisión

El escenario de transmisión, es decir, el lugar real donde se produce la transmisión del SARS-CoV-2, es el elemento final de la sucesión de acontecimientos que conduce a la infección de un individuo. Una alta densidad de población que facilite los eventos de transmisión masiva es la clave de la transmisión generalizada del SARS-CoV-2. Desde el comienzo mismo de la pandemia del SARS-CoV-2 se han notificado agrupaciones de transmisión, vinculadas en parte a acontecimientos de superdispersión. Para obtener información detallada sobre los puntos críticos del SARS-CoV-2, véase el capítulo *Epidemiología, Puntos críticos de transmisión*, página 23. Basta con presentar aquí una lista de brotes importantes que se han notificado en entornos predominantemente interiores:

- Hospitales (al comienzo de la pandemia; Houlihan 2020).
- Instalación de enfermería, King County, Washington, 28 de febrero (McMichael 2020).
- Reunión de negocios, Alemania del Sur, 20-21 de enero (Rothe 2020).
- Reunión de la Junta Consultiva Médica, Munich, Alemania, 20-21 (Hijnen 2020).
- Crucero, Yokohoma, Japón, 4 de febrero (Rocklov 2020).
- Reunión de la Iglesia, Daegu, Corea, 9 y 16 de febrero (Kim 2020).
- Reunión religiosa, Mulhouse, Francia, 17-24 de febrero (Kuteifan 2020, Gerbaud 2020).
- Portaaviones: Theodore Roosevelt (Payne 2020) + Charles-de-Gaulle, March (Le Monde).
- Prisiones (Kennedy 2020, Maxmen 2020, Wang EA 2020).
- Plantas de procesamiento de carne y ganado (Günther 2020, Waltenburg 2020, Taylor 2020).
- Refugios para los sin techo (Baggett 2020, Mosites 2020).
- Centro de llamadas (Park SY 2020).
- Matrimonio (Mahale 2020).
- Funeral (Kant 2020).

- [Coro \(Hamner 2020, Alsveld 2020\)](#).
- [Concierto \(Plautz 2020\)](#).
- [Clubes nocturnos \(Kang 2020, Muller 2020\)](#).
- [Bares \(Chau NVV\)](#).
- [Restaurantes \(Lu J 2020\)](#).
- [Encuentros deportivos \(Atrubin 2020\)](#).

### Entornos de interior

Al igual que con otros virus respiratorios, la mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 se producen en el hogar donde las personas viven en estrecho contacto muchas horas al día, quedando con múltiples individuos (Leer 2014). En un estudio realizado en Corea del Sur, los contactos en el hogar representaron el 57% de las infecciones secundarias identificadas, a pesar del seguimiento exhaustivo de los contactos en la comunidad (Park YJ 2020). A nivel mundial, las tasas de infección secundaria en los hogares son de alrededor del 20% (Madewell 2020), siendo los cónyuges dos veces más propensos a ser infectados que otros miembros adultos del hogar. Las tasas de infección secundaria en los hogares también parecen ser más altas en los casos índice sintomáticos que en los casos índice asintomáticos, y en los contactos con adultos que en los contactos con niños. En el caso de las infecciones sospechosas o confirmadas que se refieren al aislamiento en el hogar, la transmisión en el hogar seguirá siendo una fuente importante de transmisión (Madewell 2020). Otros entornos que favorecen el contacto diario cercano y prolongado son los asilos de ancianos, las prisiones (Njuguna 2020), los refugios para personas sin hogar y los dormitorios de los trabajadores, donde se han registrado tasas de infección superiores al 60%. El riesgo de transmisión en interiores puede ser hasta 20 veces mayor que el de transmisión del SARS-CoV-2 en un entorno exterior (Bulfone 2020).

Los ambientes interiores son los patios de juego preferidos del SARS-CoV-2. En un estudio de modelos, los autores estimaron que las concentraciones de carga viral en una habitación con un individuo que tosía frecuentemente eran muy altas, con un máximo de 7,44 millones de copias/m<sup>3</sup> de un individuo que era un alto emisor (Riediker 2020). Sin embargo, la respiración regular de un individuo que era un alto emisor se modeló para dar lugar a concentraciones más bajas en la habitación de hasta 1248 copias/m<sup>3</sup>. Concluyeron que el riesgo infeccioso estimado que representaba una persona con una carga viral típica que respiraba normalmente era bajo y que sólo unas pocas personas con una carga viral muy alta representaban un riesgo de infección en el ambiente cerrado mal ventilado simulado en este estudio.

Fue aislado el virus viable de las muestras de aire recogidas a 2 a 4,8 metros de distancia de dos pacientes de COVID-19 (Lednicky 2020). La secuencia del genoma de la

cepa de SARS-CoV-2 aislada era idéntica a la aislada del hisopo nasofaríngeo del paciente con una infección activa. Las estimaciones de las concentraciones virales viables oscilaron entre 6 y 74 unidades TCID<sub>50</sub>/litro de aire. Durante los primeros meses de la pandemia, se comprobó que la mayoría de las aglomeraciones implicaban menos de 100 casos, con las excepciones de los centros de atención de la salud (hospitales y centros de atención de ancianos), grandes reuniones religiosas y grandes entornos de convivencia (dormitorios de trabajadores y barcos). Otros lugares con ejemplos de aglomeraciones de entre 50 y 100 casos de tamaño fueron las escuelas, los deportes, los bares, los centros comerciales y una conferencia (Leclerc 2020).

Las puertas y ventanas cerradas y la mala ventilación favorecieron la transmisión del SARS-CoV-2 en iglesias y bares (James 2020, Furuse Y 2020). Abrir las ventanas y permitir un mejor movimiento de aire puede conducir a una menor transmisión secundaria en los hogares (Wang Y 2020).

Se ha demostrado que el transporte en espacios cerrados -en autobús, tren o avión- transmite el SARS-CoV-2 en varios grados, dependiendo del uso de la mascarilla y del tiempo de viaje. Un trabajo describe un viaje en **autobús** en un vehículo de 11,3 metros de largo y 2,5 metros de ancho con 49 asientos, totalmente lleno con todas las ventanas cerradas y el sistema de ventilación encendido durante el viaje de 2,5 horas. Entre los 49 pasajeros (incluido el conductor) que compartieron el viaje con la persona índice, ocho dieron positivo y ocho desarrollaron síntomas. La persona índice se sentó en la penúltima fila y los pasajeros infectados se distribuyeron en las filas media y trasera (Luo K 2020). En un documento aún más informativo se describe a 68 personas (incluido el paciente índice) que cogieron un autobús en un viaje de ida y vuelta de 100 minutos para asistir a un acto de culto. En total, 24 individuos (35%) fueron diagnosticados de COVID-19 después del evento. Los autores pudieron identificar asientos para cada pasajero y dividieron los asientos del autobús en zonas de alto y bajo riesgo (Shen Y 2020). Los pasajeros de las zonas de alto riesgo tenían un riesgo moderado, pero no significativo de contraer COVID-19 que los de las zonas de bajo riesgo. En el lado de 3 asientos del autobús, excepto el pasajero sentado junto al paciente índice, ninguno de los pasajeros sentados en los asientos cercanos a la ventana del autobús desarrolló la infección. Además, el conductor y los pasajeros sentados cerca de la puerta del autobús tampoco desarrollaron la infección, y sólo 1 pasajero sentado junto a una ventana accionable desarrolló la infección. La ausencia de un riesgo significativamente mayor en la parte del autobús más cercana al caso índice sugirió que la propagación aérea del virus podría explicar, al menos parcialmente, la tasa de infección notablemente alta observada. ¿Cuál es la lección aprendida para el futuro? Si coges el autobús, elige asientos cerca de una ventana - ¡y ábrela!

Para responder a la pregunta de cuán arriesgado es viajar en **tren** en la era COVID-19, un grupo analizó a los pasajeros de los trenes **de alta velocidad chinos**.

Cuantificaron el riesgo de transmisión usando datos de 2334 pacientes índice y 72.093 contactos cercanos que habían viajado juntos durante 0-8 horas desde el 19 de diciembre de 2019 hasta el 6 de marzo de 2020. No es sorprendente que los viajeros adyacentes a un paciente índice tuvieran la tasa de infección más alta (3,5%) y que la tasa de infección disminuyera con la distancia, pero aumentara con el aumento del tiempo compartido durante el viaje. La tasa de infección general de los pasajeros con contacto cercano con los pacientes índice fue del 0,32% (Hu M 2020).

Un examen sobre la transmisión en vuelo del SARS-CoV-2 reveló que la ausencia de un gran número de transmisiones en vuelo confirmadas y publicadas del SARS-CoV era una prueba alentadora pero no definitiva de que los vuelos son seguros (Freedman 2020). En la actualidad, sobre la base de datos circunstanciales, el uso estricto de mascarillas parece ser protector. En estudios anteriores, se ha descrito la transmisión del SARS-CoV-2 a bordo de aeronaves (Chen J 2020, Hoehl 2020). Tenga en cuenta que si no usa una mascarilla, la clase ejecutiva no lo protegerá de la infección. Un grupo vietnamita informa sobre un grupo de pasajeros en VN54 (Vietnam Airlines), un vuelo comercial de 10 horas de duración de Londres a Hanoi, el 2 de marzo de 2020 (en ese momento, el uso de mascarillas no era obligatorio en los aviones ni en los aeropuertos) (Khanh 2020). Las personas afectadas fueron los pasajeros, la tripulación y sus contactos cercanos. Los autores siguieron la pista de 217 pasajeros y tripulantes hasta sus destinos finales y los entrevistaron, los sometieron a pruebas y los pusieron en cuarentena. De las 16 personas en las que se detectó la infección por el SARS-CoV-2, 12 (75%) eran pasajeros sentados en clase ejecutiva junto con la única persona sintomática (tasa de infección del 62%). La proximidad de los asientos se asoció fuertemente con un mayor riesgo de infección (risk ratio 7,3, IC del 95%: 1,2-46,2). Aún más intrigante: un vuelo de 7.5

hacia Irlanda de pasajeros del 17% (49/283 asientos). La tasa de infección asociado al vuelo fue de 9,8-17,8%, lo que llevó a 13 casos (Murphy 2020). Nueve casos llevaron una mascarilla durante el vuelo, uno no la llevó (un niño) y tres se desconoce. Se extendió a 46 casos no relacionados con el vuelo que ocurrieron en todo el país.

### La temperatura y el clima

**SARS-CoV-1 (2003):** La transmisión de los coronavirus puede verse afectada por varios factores, entre ellos el clima (Hemmes 1962). Mirando hacia atrás a la epidemia de SARS de 2003, encontramos que la estabilidad del primer virus de SARS, SARS-CoV, dependía de la temperatura y la humedad relativa. Un estudio realizado en Hong Kong, Guangzhou, Beijing y Taiyuan sugirió que el brote de SARS en 2002/2003 estaba significativamente asociado con la temperatura ambiental. El estudio proporcionó algunas pruebas de que había una mayor posibilidad de que el SRAS se repitiera en primavera que en otoño e invierno (Tan 2005). Se demostró que el Sars-CoV-2 permaneció viable durante más de 5 días a temperaturas de 22-25°C y

humedad relativa del 40-50%, es decir, en entornos típicos con aire acondicionado (Chan KH 2011). Sin embargo, la viabilidad disminuyó después de 24 h a 38°C y 80-90% de humedad relativa. La mejor estabilidad del coronavirus del SARS en un ambiente de baja temperatura y baja humedad podría haber facilitado su transmisión en áreas subtropicales (como Hong Kong) durante la primavera y en ambientes climatizados. También podría explicar por qué algunos países asiáticos en los trópicos (como Malasia, Indonesia o Tailandia) con un ambiente de alta temperatura y alta humedad relativa no tuvieron brotes importantes del SARS en la comunidad (Chan KH 2011).

**SARS-CoV-2 (2020):** Al principio de la pandemia no estaba claro si los factores climáticos influían en la supervivencia del virus fuera del cuerpo humano y si podían influir en las epidemias locales, y en qué medida lo hacían. El SARS-CoV-2 no se inactiva fácilmente a temperatura ambiente y por un ambiente seco como otros virus como, por ejemplo, el virus del herpes simple. Un estudio mencionado anteriormente demostró que el SARS-CoV-2 puede detectarse en forma de aerosol (en el aire) durante un máximo de tres horas, hasta cuatro horas en el cobre, hasta 24 horas en el cartón y hasta dos o tres días en el plástico y el acero inoxidable (van Doremalen 2020). Unos pocos estudios sugirieron que la baja temperatura podría mejorar la transmisibilidad del SARS-CoV-2 (Wang 2020b , Tobías 2020) y que la llegada del verano en el hemisferio norte podría reducir la transmisión del COVID-19. En un estudio, después de comparar 50 ciudades con (Wuhan, China; Tokio, Japón; Daegu, Corea del Sur; Qom, Irán; Milán, Italia; París, Francia; Seattle, EE.UU.; y Madrid, España ; n=8) y sin una importante epidemia de SARS-CoV-2 (n=42) en las primeras 10 semanas de 2020, las zonas con una transmisión comunitaria sustancial del virus se distribuyeron aproximadamente a lo largo de la latitud de 30° N a 50° N con patrones climáticos consistentemente similares, consistentes en temperaturas medias de 5 a 11 °C combinadas con una baja humedad específica y absoluta (Sajadi 2020). Se ha propuesto que los entornos de trabajo fríos se consideren un factor de riesgo laboral para el COVID-19 (Cunningham 2020).

Se ha discutido una posible asociación entre la incidencia de COVID-19 y la reducción de la irradiación solar y el aumento de la densidad de población (Guasp 2020). También se informó de que la luz solar simulada inactivaba rápidamente el SARS-CoV-2 suspendido en la saliva simulada o en medios de cultivo y se secaba en placas de acero inoxidable, mientras que no se observaba ninguna descomposición significativa en la oscuridad durante más de 60 minutos (Ratnesar-Shumate 2020). Sin embargo, en otro estudio se llegó a la conclusión de que era probable que la transmisión siguiera siendo elevada incluso a temperaturas más altas (Sehra 2020) y las epidemias en Brasil y la India y en el sur de los Estados Unidos -zonas con altas temperaturas- pronto anularon la esperanza de que el COVID "simplemente desaparece como un milagro". Las condiciones cálidas y húmedas del verano por sí solas no son

suficientes para limitar sustancialmente nuevos e importantes brotes (Luo 2020, Baker 2020, Collins 2020).

Recientemente, un grupo encontró una asociación negativa significativa entre las muertes de UCI y COVID-19, lo que indica una evidencia del papel protector de los Ultravioletas-B (UVB) en la mitigación de las muertes por COVID-19 (Moozhipurtath 2020). Si se confirma mediante estudios clínicos, la posibilidad de mitigar las muertes por COVID-19 mediante una exposición sensible a la luz solar o una intervención de vitamina D sería atractiva.

## Fin de la cuarentena

La infecciosidad alcanza su punto máximo alrededor de un día antes de la aparición de los síntomas y disminuye dentro de la semana siguiente a la aparición de los síntomas, y no se han documentado transmisiones tardías vinculadas (después de que un paciente haya tenido síntomas durante aproximadamente una semana) (Meyerowitz 2020). Después de la sospecha o confirmación de una infección por SARS-CoV-2, las personas deben ponerse en cuarentena hasta que

- pasen 10 días desde la aparición de los síntomas
- y
- lleven 24 horas sin fiebre sin el uso de medicamentos antipiréticos.
- y
- Otros síntomas de COVID-19 estén mejorando (excepción: pérdida del gusto y el olfato que puede persistir durante semanas o meses después de la recuperación y no es necesario retrasar el fin del aislamiento).

(Obsérvese que estas recomendaciones **no** se aplican a las personas inmunocomprometidas o a las personas con COVID-19 grave. Encontrará más información en <https://bit.ly/3qB62IR> [CDC]).

Las autoridades sanitarias deben saber que las personas infectadas por el SARS-CoV-2 no necesitan estar en **cuarentena** durante semanas. Las RT-PCR persistentemente positivas generalmente no reflejan virus competente para la replicación. La infecciosidad del SARS-CoV-2 disminuye rápidamente hasta casi cero después de unos 10 días en los pacientes de enfermedad leve a moderada y 15 días en los pacientes de enfermedad grave a crítica e inmunocomprometidos (Rhee 2020). Cabe destacar que los valores del umbral del ciclo de RT-PCR (CT, del inglés *cycle threshold*, una medida de la carga viral) se correlacionan fuertemente con el virus cultivable. En un estudio, la probabilidad de cultivar el virus disminuyó al 8% en las muestras con CT > 35 y al 6% (IC del 95%: 0,9-31,2%) 10 días después de su aparición; fue similar en las personas asintomáticas y sintomáticas (Singanayagam 2020). Un metaanálisis recientemente publicado de 79 estudios (5340 individuos) concluyó que ningún estudio de-



tectó virus vivos más allá del día 9 de la enfermedad, a pesar de las cargas virales persistentemente altas (Cevik 2020). En los individuos que tuvieron una infección leve o moderadamente sintomática de SARS-CoV-2 y que no presentaron síntomas durante al menos dos días, una prueba RT-PCR positiva 10 días o más después de los primeros síntomas no indica infecciosidad ("post-infectious PCR-positivity"; Mina 2020).

En la mayoría de los países (por ejemplo, Alemania y los Estados Unidos), las autoridades sanitarias no exigen una prueba RT-PCR del SARS-CoV-2 negativa para poner fin a la cuarentena. Las autoridades de Italia u otros países que, incluso a finales de noviembre, siguieron poniendo en cuarentena a las personas en sus hogares durante dos, tres, cuatro semanas o más debido a los resultados continuamente positivos de la RT-PCR deben tomar nota.

## Prevención

En el capítulo correspondiente de la página 69 hay un análisis detallado de la prevención contra el SRAS-CoV-2.

Para la vida diaria, las siguientes cinco *reglas generales* son útiles:

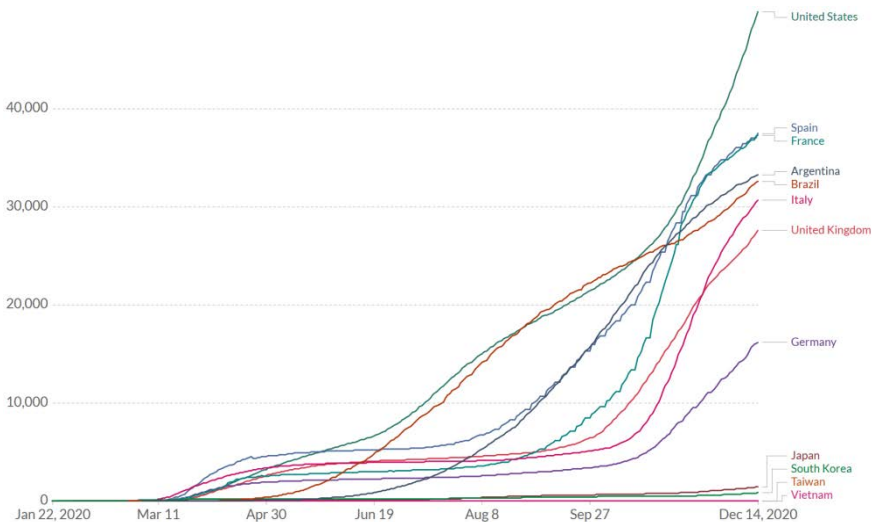
1. Evite los lugares **concurridos** (más de 5-10 personas). Cuantas más personas se agrupen, mayor será la probabilidad de que haya un superdifusor que emita partículas infecciosas decenas o centenares de veces más que un individuo contagioso "normal". Evite los funerales y posponga los servicios religiosos como bodas, bautizos, circuncisiones, así como los deportes de equipo y los cantos de coro hasta después de la pandemia.
2. Evite en particular los espacios **cerrados y abarrotados** (peor aún: los lugares cerrados con aire acondicionado donde se mueve el "aire viejo"). En una habitación donde un individuo infectado por el SARS-CoV-2 tose frecuentemente, se ha podido aislar virus viable de muestras recogidas a 2 y a 4,8 metros de distancia. Los extraños o las personas no conocidas no deben reunirse en espacios cerrados o abarrotados.
3. Evite en todas las circunstancias los espacios **abarrotados, cerrados y ruidosos** en los que la gente deba gritar para comunicarse. Gritar o hablar en voz alta emite un flujo continuo de aerosoles que permanecen en el aire durante minutos. Una conversación íntima en una habitación ruidosa y atestada de gente, con personas que se gritan unas a otras a una distancia de 30 centímetros, inhalando profundamente en sus pulmones las exhalaciones de la persona a la que le están hablando/gritando durante 5, 10, 20 minutos o más es, desde el punto de vista del virus, el mejor escenario de transmisión concebible. El ruido de las máquinas o la música alrededor de las per-

sonas agrupadas en un ambiente cerrado también crea el escenario perfecto para un evento de súper difusión.

4. Fuera de los espacios concurridos, cerrados o ruidosos, mantén una **distancia de 2 metros** con otras personas.
5. Siempre use una **maskarilla en los espacios públicos**. Una maskarilla es una solución de baja tecnología muy efectiva que puede ayudar a contener los brotes locales de SARS-CoV-2. Las maskarillas no son nuevas para la medicina, los cirujanos las han usado durante más de un siglo. La próxima vez que no esté satisfecho con el uso de una maskarilla, [vea este vídeo](#) y disfrute del hecho de que, a diferencia de los médicos que algún día podrían tratarle por COVID-19 u otras dolencias, nunca tendrá que ponerse y quitarse el equipo de protección en un hospital.

Quienes duden de la eficacia de las maskarillas podrían extraer información valiosa de la figura 2. El número acumulado de casos confirmados de COVID-19 en diferentes países - presentados por millón de habitantes - es intrigante. ¿Qué es lo que Japón, Corea del Sur, Taiwán y Vietnam han acertado que los otros países no han hecho? La explicación más probable es la siguiente:

- Mejores pruebas.
- Rastreo de contactos y aislamiento eficientes.
- El uso temprano de las maskarillas.



**Figura 2.** Casos acumulados confirmados de COVID-19 por millón de personas. ¿Qué hicieron bien Japón, Corea del Sur, Taiwán y Vietnam que los otros países no hicieron? Mejores pruebas,

seguimiento y aislamiento eficiente de los contactos, y uso temprano de mascarillas. Fuente: [Our World In Data](#).

## Perspectiva del futuro

Más de un año después del primer brote de SARS-CoV-2 en China, las dinámicas de transmisión que impulsan la pandemia se están poniendo de manifiesto. Ahora parece que un alto porcentaje (¿hasta el 80%?) de las transmisiones secundarias podrían ser causadas por una pequeña fracción de individuos infecciosos (¿10 a 20%?; [Adam 2020](#)); si este es el caso, entonces cuantas más personas se agrupan, mayor será la probabilidad de que un superdifusor forme parte del grupo.

Actualmente se reconoce que la transmisión por aerosol desempeña un papel importante en la transmisión del SARS-CoV-2 ([Morawska 2020b](#), [OMS 20200709](#), [Prather 2020](#)); de ser así, la construcción de un muro alrededor de este mismo grupo de personas y la colocación de un techo encima de ellas aumenta aún más la probabilidad de infección por el SARS-CoV-2.

Finalmente parece que gritar y hablar fuerte emite miles de gotas de fluido oral por segundo que podrían permanecer en el aire durante minutos ([Anfinrud 2020](#), [Stadnytskyi 2020](#), [Chao 2020](#), [Asadi 2019](#), [Bax 2020](#)); si este es el caso, entonces crear ruido (máquinas, música) alrededor de las personas agrupadas en un ambiente cerrado crearía el escenario perfecto para un evento de superdifusión.

En los próximos meses, la comunidad científica intentará

- desentrañar los secretos de la superdifusión;
- avanzar en nuestra comprensión de los factores del huésped que intervienen en la "siembra" exitosa de la infección del SARS-CoV-2;
- dilucidar el papel de los adultos jóvenes en la génesis de la segunda ola europea del SARS-CoV-2;
- seguir describiendo las condiciones en las que se debe permitir que las personas se reúnan en grupos más grandes.

Las vacunas contra el SARS-CoV-2 tendrán que ser distribuidas de forma segura y asequible a miles de millones de personas. Mientras tanto, no habrá vuelta a un modo de vida "normal" anterior al 2020, y el mejor plan de prevención es un popurrí de distanciamiento físico ([Kissler 2020](#)), pruebas intensivas, aislamiento de casos, rastreo de contactos, cuarentena ([Ferretti 2020](#)) y como último (pero no imposible) recurso, confinamientos locales y toques de queda. Gracias al desarrollo ultrarrápido de potentes vacunas, que ha hecho historia, la pandemia debería terminar antes de lo que la mayoría de la gente temía. Tras ello, el SARS-CoV-2 habrá enseñado al mundo una lección de valor para futuras pandemias: las mascarillas son una herra-

mienta simple y poderosa para mitigar el impacto de las enfermedades respiratorias infecciosas.

## Referencias

- Abbas M, Pittet D. **Surfing the COVID-19 scientific wave.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun 30;S1473-3099(20)30558-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32619434>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30558-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30558-2)
- Aboubakr HA, Sharafeldin TA, Goyal SM. **Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: a review.** *Transbound Emerg Dis.* 2020 Jun 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32603505>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/tbed.13707>
- Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. **Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong.** *Nat Med.* 2020 Nov;26(11):1714-1719. PubMed: <https://pubmed.gov/32943787>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>
- Adam DC, Wu P, Wong JY, et al. **Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong.** *Nat Med.* 2020 Sep 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32943787>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>
- Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. **Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health.** *Risk Anal.* 2020 May;40(5):902-907. PubMed: <https://pubmed.gov/32356927>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/risa.13500>
- Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>
- Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. **Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329971>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
- Arwady MA, Bawo L, Hunter JC, et al. **Evolution of ebola virus disease from exotic infection to global health priority, Liberia, mid-2014.** *Emerg Infect Dis.* 2015 Apr;21(4):578-84. PubMed: <https://pubmed.gov/25811176>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2104.141940>
- Asadi S, Cappa CD, Barraza S, Wexler AS, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Efficacy of masks and face coverings in controlling outward aerosol particle emission from expiratory activities.** *Sci Rep.* 2020 Sep 24;10(1):15665. PubMed: <https://pubmed.gov/32973285>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72798-7>
- Asadi S, Gaaloul Ben Hnia N, Barre RS, Wexler AS, Ristenpart WD, Bouvier NM. **Influenza A virus is transmissible via aerosolized fomites.** *Nat Commun.* 2020b Aug 18;11(1):4062. PubMed: <https://pubmed.gov/32811826>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17888-w>
- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barraza S, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness.** *Sci Rep.* 2019 Feb 20;9(1):2348. PubMed: <https://pubmed.gov/30787335>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z>
- Aydillo T, Gonzales-Reiche AS, Aslam S, et al. **Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer.** *N Engl J Med* 2020, published 24 December. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031670>
- Bae SH, Shin H, Koo HY, Lee SW, Yang JM, Yon DK. **Asymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 on Evacuation Flight.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Nov;26(11):2705-2708. PubMed: <https://pubmed.gov/32822289>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203353>
- Baggett TP, Keyes H, Sporn N, Gaeta JM. **Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Residents of a Large Homeless Shelter in Boston.** *JAMA.* 2020 Apr 27. pii: 2765378. PubMed: <https://pubmed.gov/32338732>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6887>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565> ^

- Baker RE, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. **Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic.** *Science*. 2020 May 18:eabc2535. PubMed: <https://pubmed.gov/32423996>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc2535>
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. **Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.** *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585. PubMed: <https://pubmed.gov/32972996>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>
- Bastug A, Hanifehzhad A, Tayman C, et al. **Virolactia in an Asymptomatic Mother with COVID-19.** *Breastfeed Med*. 2020 Jul 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32614251>. Full-text: <https://doi.org/10.1089/bfm.2020.0161>
- Bax A, Bax CE, Stadnytskyi V, Anfirud P. **SARS-CoV-2 transmission via speech-generated respiratory droplets.** *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep 11:S1473-3099(20)30726-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32926836>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30726-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30726-X)
- Bhaskar ME, Arun S. **SARS-CoV-2 Infection Among Community Health Workers in India Before and After Use of Face Shields.** *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1348-1349. PubMed: <https://pubmed.gov/32808979>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15586>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug;20(8):911-919. PubMed: <https://pubmed.gov/32353347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- Bielecki M, Züst R, Siegrist D, et al. **Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study.** *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 29;ciaa889. PubMed: <https://pubmed.gov/32594121>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa889>
- Bin SY, Heo JY, Song MS, et al. **Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea.** *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 15;62(6):755-60. PubMed: <https://pubmed.gov/26679623>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/civ1020>
- Bourouiba L. **Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19.** *JAMA*. 2020 Mar 26. pii: 2763852. PubMed: <https://pubmed.gov/32215590>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4756>
- Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. **SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19.** *Nature*. 2020 Jul 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32726801>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
- Brooks JT, Butler JC, Redfield RR. **Universal Masking to Prevent SARS-CoV-2 Transmission-The Time Is Now.** *JAMA*. 2020 Jul 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32663243>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13107>
- Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford, et al. **Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses, a Systematic Review.** *J Inf Dis* November 29, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa742>
- Bullard J, Dust K, Funk D, et al. **Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples.** *Clin Infect Dis*. 2020 May 22;ciaa638. PubMed: <https://pubmed.gov/32442256>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. **SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Microbe* 2020, published 19 November. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
- Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. **Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women.** *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1347-1348. PubMed: <https://pubmed.gov/32822495>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15580>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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*. 2020 Feb

- 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chan JF, Yuan S, Zhang AJ, et al. **Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Clin Infect Dis. 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32472679>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644>
- Chan KH, Peiris JS, Lam SY, Poon LL, Yuen KY, Seto WH. **The Effects of Temperature and Relative Humidity on the Viability of the SARS Coronavirus**. Adv Virol. 2011;2011:734690. PubMed: <https://pubmed.gov/22312351>. Full-text: <https://doi.org/10.1155/2011/734690>
- Chang S, Pierson E, Koh PW, et al. **Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening**. Nature. 2020 Nov 10. PubMed: <https://pubmed.gov/33171481>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2923-3>
- Chappell JD, Dermody TS. **Biology of Viruses and Viral Diseases**. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, p. 1795. Elsevier Inc. <https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infectious-diseases-9e/chapter-131/biology-of-viruses-and-viral>
- Chau NVV, Thanh Lam V, Thanh Dung N, et al. **The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection**. Clin Infect Dis. 2020 Jun 4:ciaa711. PubMed: <https://pubmed.gov/32497212>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa711>
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records**. Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):809-815. PubMed: <https://pubmed.gov/32151335>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Chen J, He H, Cheng W, et al. **Potential transmission of SARS-CoV-2 on a flight from Singapore to Hangzhou, China: An epidemiological investigation**. Travel Med Infect Dis. 2020 Jul-Aug;36:101816. PubMed: <https://pubmed.gov/32645477>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101816>
- Chen YJ, Qin G, Chen J, et al. **Comparison of Face-Touching Behaviors Before and During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic**. JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2016924. PubMed: <https://pubmed.gov/32725247>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16924>
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset**. JAMA Intern Med. 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Cheng PK, Wong DA, Tong LK, et al. **Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome**. Lancet. 2004 May 22;363(9422):1699-700. PubMed: <https://pubmed.gov/15158632>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16255-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16255-7)
- Chou R, Dana T, Jungbauer R, Weeks C, McDonagh MS. **Masks for Prevention of Respiratory Virus Infections, Including SARS-CoV-2, in Health Care and Community Settings : A Living Rapid Review**. Ann Intern Med. 2020 Oct 6;173(7):542-555. PubMed: <https://pubmed.gov/32579379>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3213>
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. **Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis**. Lancet. 2020 Jun 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32497510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Collins F. **Will Warm Weather Slow Spread of Novel Coronavirus?** NIH Director's Blog, 2 June 2020. Full-text: <https://directorsblog.nih.gov/2020/06/02/will-warm-weather-slow-spread-of-novel-coronavirus>
- Contejean A, Leporrier J, Canoui E, et al. **Comparing dynamics and determinants of SARS-CoV-2 transmissions among health care workers of adult and pediatric settings in central Paris**. Clin Infect Dis. 2020 Jul 15:ciaa977. PubMed: <https://pubmed.gov/32663849>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa977>

- Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, Goncalves T. **Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission.** *Med Hypotheses.* 2020 Apr 25;141:109781. PubMed: <https://pubmed.gov/32361528>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109781>
- Cunningham L, Nicholson PJ, O'Connor J, McFadden JP. **Cold working environments as an occupational risk factor for COVID-19.** *Occup Med* 2020, published 28 November. Full-text: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa195>
- Cyranoski D. **How to stop restaurants from driving COVID infections.** *Nature.* 2020 Nov;587(7834):344. PubMed: <https://pubmed.gov/33173217>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03140-4>
- Cyranoski D. **Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic.** *Nature.* 2020 May;581(7806):22-26. PubMed: <https://pubmed.gov/32367025>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01315-7>
- Dau NQ, Peled H, Lau H, Lyou J, Skinner C. **Why N95 Should Be the Standard for All COVID-19 Inpatient Care.** *Ann Intern Med.* 2020 Nov 3;173(9):749-751. PubMed: <https://pubmed.gov/32598163>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2623>
- Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M; CMMID COVID-19 working group, Eggo RM. **Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics.** *Nat Med.* 2020 Aug;26(8):1205-1211. PubMed: <https://pubmed.gov/32546824>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9>
- Deng W, Bao L, Gao H, et al. **Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques.** *Nat Commun.* 2020 Sep 2;11(1):4400. PubMed: <https://pubmed.gov/32879306>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>
- Dhand R, Li J. **Coughs and Sneezes: Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32543913>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1263PP>
- Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.** *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1846-1848. PubMed: <https://pubmed.gov/32215581>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Dong L, Tian J, He S, et al. **Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.** *JAMA.* 2020 Mar 26. pii: 2763853. PubMed: <https://pubmed.gov/32215581>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Du W, Yu J, Liu X, Chen H, Lin L, Li Q. **Persistence of SARS-CoV-2 virus RNA in feces: A case series of children.** *J Infect Public Health.* 2020 Jun 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32546439>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.025>
- ECDC 15 May 2020. **Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children** (accessed 18 May 2020). Full-text: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>
- ECDC 2020. **Q & A on COVID-19.** Web page: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers> (accessed 15 May 2020)
- Edwards SJL, Santini JM. **Anthroponotic risk of SARS-CoV-2, precautionary mitigation, and outbreak management.** *Lancet Microbe.* 2020 Sep;1(5):e187-e188. PubMed: <https://pubmed.gov/32838345>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30086-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30086-0)
- Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S et al. **Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China.** *Wellcome Open Res* 2020, 5:67. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.1>
- Fauci AS, Morens DM. **Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat.** *N Engl J Med.* 2016 Feb 18;374(7):601-4. PubMed: <https://pubmed.gov/26761185>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1600297>
- Fennelly KP. **Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control.** *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):914-924. PubMed: <https://pubmed.gov/32717211>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30323-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30323-4)

- Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. **Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing.** *Science*. 2020 May 8;368(6491). pii: science.abb6936. PubMed: <https://pubmed.gov/32234805>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>
- Freedman DO, Wilder-Smith A. **In-flight Transmission of SARS-CoV-2: a review of the attack rates and available data on the efficacy of face masks.** *J Travel Med*. 2020 Sep 25;taaa178. PubMed: <https://pubmed.gov/32975554>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa178>
- Furuse Y, Sando E, Tsuchiya N, et al. **Clusters of Coronavirus Disease in Communities, Japan, January–April 2020.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2176–9. PubMed: <https://pubmed.gov/32521222>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202272>
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. **Asymptomatic Transmission, the Achilles’ Heel of Current Strategies to Control Covid-19.** *N Engl J Med*. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329972>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>
- Gao R, Cao B, Hu Y, et al. **Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus.** *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1888–97. PubMed: <https://pubmed.gov/23577628>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304459>
- Garigliani M, Van Laere AS, Clercx C, et al. **SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Aug 12;26(12). PubMed: <https://pubmed.gov/32788033>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2612.202223>
- Garner P. **For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion.** *The BMJ Opinion*, 5 May 2020. Full-text: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/> (accessed 16 May 2020)
- Geller C, Varbanov M, Duval RE. **Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies.** *Viruses*. 2012 Nov 12;4(11):3044–68. PubMed: <https://pubmed.gov/23202515>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/v4113044>
- Gerbaud L, Guiguet-Auclair C, Breysse F, et al. **Hospital and Population-Based Evidence for COVID-19 Early Circulation in the East of France.** *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 30;17(19):7175. PubMed: <https://pubmed.gov/33007976>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/ijerph17197175>
- Goldman E. **Exaggerated risk of transmission of COVID-19 by fomites.** *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug;20(8):892–893. PubMed: <https://pubmed.gov/32628907>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30561-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30561-2)
- Gormley M, Aspray TJ, Kelly DA. **COVID-19: mitigating transmission via wastewater plumbing systems.** *Lancet Glob Health*. 2020 May;8(5):e643. PubMed: <https://pubmed.gov/32213325>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30112-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30112-1)
- Goyal A, Reeves DB, Cardozo-Ojeda EF, Schiffer JT, Mayer BT. **Wrong person, place and time: viral load and contact network structure predict SARS-CoV-2 transmission and super-spreading events.** medRxiv. 2020 Sep 28:2020.08.07.20169920. PubMed: <https://pubmed.gov/33024978>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.08.07.20169920>
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.** *Cell*. 2020 May 20;S0092-8674(20)30610-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32473127>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** *Lancet*. 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Gu J, Han B, Wang J. **COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission.** *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518–1519. PubMed: <https://pubmed.gov/32142785>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
- Guasp M, Laredo C, Urra X. **Higher solar irradiance is associated with a lower incidence of COVID-19.** *Clin Infect Dis*. 2020 May 19:ciaa575. PubMed: <https://pubmed.gov/32426805>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa575>



- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2302-2315. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Günther T, Czech-Sioli M, Indenbirken D, et al. **SARS-CoV-2 outbreak investigation in a German meat processing plant.** *EMBO Mol Med.* 2020 Dec 7;12(12):e13296. PubMed: <https://pubmed.gov/33012091>. Full-text: <https://doi.org/10.15252/emmm.202013296>
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).** *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):778-785. PubMed: <https://pubmed.gov/32198501>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- Guo L, Zhao S, Li W, et al. **Absence of SARS-CoV-2 in Semen of a COVID-19 Patient Cohort.** *Andrology.* 2020 Jun 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32598557>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/andr.12848>
- Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats.** *N Engl J Med.* 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32402157>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400>
- Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. **High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice – Skagit County, Washington, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 15;69(19):606-610. PubMed: <https://pubmed.gov/32407303>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>
- Harvey AP, Fuhrmeister ER, Cantrell M, et al. **Longitudinal monitoring of SARS-CoV-2 RNA on high-touch surfaces in a community setting.** medRxiv. 2020 Nov 1:2020.10.27.20220905. PubMed: <https://pubmed.gov/33140065>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.27.20220905>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Heinrich F, Meißner K, Langenwalder F, et al. **Postmortem stability of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal mucosa.** *Emerg Infect Dis* December 16, 2020. Full-text: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-3112\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-3112_article)
- Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM. **Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomyelitis.** *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1962;28:221-33. PubMed: <https://pubmed.gov/13953681>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/BF02538737>
- Hendrix MJ, Walde C, Findley K, Trotman R. **Absence of Apparent Transmission of SARS-CoV-2 from Two Stylists After Exposure at a Hair Salon with a Universal Face Covering Policy - Springfield, Missouri, May 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 17;69(28):930-932. PubMed: <https://pubmed.gov/32673300>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6928e2>
- Heymann DL, Chen L, Takemi K, et al. **Global health security: the wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic.** *Version 2. Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1884-901. PubMed: <https://pubmed.gov/25987157>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60858-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60858-3)
- Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, et al. **SARS-CoV-2 Transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May 11;26(8). PubMed: <https://pubmed.gov/32392125>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201235>
- Hoehl S, Karaca O, Kohmer N, et al. **Assessment of SARS-CoV-2 Transmission on an International Flight and Among a Tourist Group.** *JAMA Netw Open.* 2020 Aug 3;3(8):e2018044. PubMed: <https://pubmed.gov/32809029>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18044>
- Hou YJ, Chiba S, Halfmann P, et al. **SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo.** *Science.* 2020 Nov 12:eabe8499. PubMed: <https://pubmed.gov/33184236>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe8499>
- Hu M, Lin H, Wang J, et al. **The risk of COVID-19 transmission in train passengers: an epidemiological and modelling study.** *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 29:ciaa1057. PubMed: <https://pubmed.gov/32726405>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1057>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. **Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission.** *Lancet*

- Infect Dis. 2018 Aug;18(8):e217-e227. PubMed: <https://pubmed.gov/29680581>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30127-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30127-0)
- Ip DK, Lau LL, Leung NH, et al. **Viral Shedding and Transmission Potential of Asymptomatic and Paucisymptomatic Influenza Virus Infections in the Community.** Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):736-742. PubMed: <https://pubmed.gov/28011603>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw841>
- James A, Eagle L, Phillips C, et al. **High COVID-19 Attack Rate Among Attendees at Events at a Church - Arkansas, March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 May 22;69(20):632-635. PubMed: <https://pubmed.gov/32437338>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6920e2>
- Jassal M, Bishai WR. **Extensively drug-resistant tuberculosis.** Lancet Infect Dis. 2009 Jan;9(1):19-30. PubMed: <https://pubmed.gov/18990610>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70260-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70260-3)
- Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B, Manatunge J. **Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy.** Environ Res. 2020 Jun 13;188:109819. PubMed: <https://pubmed.gov/32569870>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109819>
- Jiang FC, Jiang XL, Wang ZG, et al. **Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA on Surfaces in Quarantine Rooms.** Emerg Infect Dis. 2020 Sep;26(9):2162-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32421495>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.201435>
- Jing QL, Liu MJ, Zhang ZB, et al. **Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1141-1150. PubMed: <https://pubmed.gov/32562601>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30471-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30471-0)
- Jones JM, Kracalik I, Rana MM, Nguyen A, Keller BC, Mishkin A, et al. **SARS-CoV-2 infections among recent organ recipients, March–May 2020, United States.** Emerg Infect Dis 2021. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2702.204046>
- Joonaki E, Hassanpouryouzband A, Heldt CL, Areo O. **Surface Chemistry Can Unlock Drivers of Surface Stability of SARS-CoV-2 in a Variety of Environmental Conditions.** Chem. 2020 Sep 10;6(9):2135-2146. PubMed: <https://pubmed.gov/32838053>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2020.08.001>
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **Influenza Report.** Flying Publisher 2006. <http://www.InfluenzaReport.com> (accessed 20 May 2020).
- Kamps BS, Hoffmann C, et al. **SARS Reference.** Flying Publisher 2003. <http://www.SARSReference.com> (accessed 20 May 2020).
- Kang M, Wei J, Yuan J, et al. **Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building.** Ann Intern Med. 2020 Sep 1:M20-0928. PubMed: <https://pubmed.gov/32870707>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0928>
- Kant R, Zaman K, Shankar P, Yadav R. **A preliminary study on contact tracing & transmission chain in a cluster of 17 cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Basti, Uttar Pradesh, India.** Indian J Med Res. 2020 Jul & Aug;152(1 & 2):95-99. PubMed: <https://pubmed.gov/32811800>. Full-text: [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_2914\\_20](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2914_20)
- Kelvin AA, Halperin S. **COVID-19 in children: the link in the transmission chain.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30236-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32220651>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30236-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30236-X)
- Khanh NC, Thai PQ, Quach HL, et al. **Transmission of SARS-CoV 2 During Long-Haul Flight.** Emerg Infect Dis. 2020 Nov;26(11):2617-2624. PubMed: <https://pubmed.gov/32946369>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203299>
- Kim S, Jeong YD, Byun JH, et al. **Evaluation of COVID-19 epidemic outbreak caused by temporal contact-increase in South Korea.** Int J Infect Dis. 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32417246>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.036>
- Kimberlin DW, Stagno S. **Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed.** JAMA. 2020 May 12;323(18):1788-1789. PubMed: <https://pubmed.gov/32215579>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4868>

- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. **Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period.** *Science*. 2020 Apr 14. pii: science.abb5793. PubMed: <https://pubmed.gov/32291278>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. **Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus.** *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):812-827.e19. PubMed: <https://pubmed.gov/32697968>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. **Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015.** *Osong Public Health Res Perspect*. 2015 Aug;6(4):269-78. PubMed: <https://pubmed.gov/26473095>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2015.08.006>
- Kupferschmidt K. **Why do some COVID-19 patients infect many others, whereas most don't spread the virus at all?** *Science Magazine* 19 May. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/why-do-some-covid-19-patients-infect-many-others-whereas-most-don-t-spread-virus-all> (accessed 31 May 2020).
- Kuteifan K, Pasquier P, Meyer C, Escarment J, Theissen O. **The outbreak of COVID-19 in Mulhouse : Hospital crisis management and deployment of military hospital during the outbreak of COVID-19 in Mulhouse, France.** *Ann Intensive Care*. 2020 May 19;10(1):59. PubMed: <https://pubmed.gov/32430597>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00677-5>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-582. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Leclerc QJ et al. **What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters?** *Wellcome Open Res* 2020, 5:83. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.1>
- Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, CMMID COVID-19 Working Group, Knight GM. **What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters?** *Wellcome Open Res* 2020, 5:83. Full-text: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15889.1>
- Lednicky JA, Lauzardo M, Hugh Fan Z, et al. **Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients.** *Int J Infect Dis*. 2020 Sep 16;S1201-9712(20)30739-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32949774>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.025>
- Lee EC, Wada NI, Grabowski MK, Gurley ES, Lessler J. **The engines of SARS-CoV-2 spread.** *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):406-407. PubMed: <https://pubmed.gov/33093098>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd8755>
- Lee JK, Jeong HW. **Wearing face masks regardless of symptoms is crucial for preventing the spread of COVID-19 in hospitals.** *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020 May 6:1-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32372736>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.202>
- Lee S, Kim T, Lee E, et al. **Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea.** *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 6;180(11):1-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32780793>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>
- Lemieux JE, Siddle KJ, Shaw BM, et al. **Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events.** *Science* 2020, published 10 December. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe3261>
- Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. **Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019.** *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e208292. PubMed: <https://pubmed.gov/32379329>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *N Engl J Med* 2020; PubMed: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Li W, Zhang B, Lu J, et al. **The characteristics of household transmission of COVID-19.** *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 17. pii: 5821281. PubMed: <https://pubmed.gov/32301964>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa450>

- Li Y et al. **Evidence for probable aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant.** medRxiv, posted on 22 April 2020. Full-text: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067728v1> (accessed 05/06/2020).
- Link-Gelles R, DellaGrotta AL, Molina C, et al. **Limited Secondary Transmission of SARS-CoV-2 in Child Care Programs - Rhode Island, June 1-July 31, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 28;69(34):1170-1172. PubMed: <https://pubmed.gov/32853185>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6934e2>
- Little P, Read RC, Amlot R, et al. **Reducing risks from coronavirus transmission in the home—the role of viral load.** BMJ. 2020 May 6;369:m1728. PubMed: <https://pubmed.gov/32376669>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1728>
- Liu J, Li Y, Liu L, et al. **Infection of human sweat glands by SARS-CoV-2.** Cell Discov 6, 84 (2020). Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00229-y>
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. **Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals.** Nature. 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32340022>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19.** Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):656-657. PubMed: <https://pubmed.gov/32199493>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
- Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. **Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence.** Nature. 2005 Nov 17;438(7066):355-9. PubMed: <https://pubmed.gov/16292310>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nature04153>.
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. **Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.** Nat Med. 2020 Aug;26(8):1200-1204. PubMed: <https://pubmed.gov/32555424>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Lopez AS, Hill M, Antezano J, et al. **Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities - Salt Lake City, Utah, April-July 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Sep 18;69(37):1319-1323. PubMed: <https://pubmed.gov/32941418>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e3>
- Lu J, Gu J, Li K, et al. **COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Jul;26(7):1628-1631. PubMed: <https://pubmed.gov/32240078>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Lu J, Gu J, Li K, et al. **COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Jul;26(7):1628-1631. PubMed: <https://pubmed.gov/32240078>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Lui G, Lai CKC, Chen Z, et al. **SARS-CoV-2 RNA Detection on Disposable Wooden Chopsticks, Hong Kong.** Emerg Infect Dis. 2020 Sep;26(9):2274-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32491982>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202135>
- Luo K, Lei Z, Hai Z, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 in Public Transportation Vehicles: A Case Study in Hunan Province, China.** Open Forum Infect Dis. 2020 Sep 13;7(10):ofaa430. PubMed: <https://pubmed.gov/33123609>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa430>
- Luo L, Liu D, Liao X, et al. **Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China : A Prospective Cohort Study.** Ann Intern Med. 2020 Dec 1;173(11):879-887. PubMed: <https://pubmed.gov/32790510>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2671>
- Luo L, Liu D, Liao X, et al. **Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China : A Prospective Cohort Study.** Ann Intern Med. 2020 Aug 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32790510>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2671>
- Ma J, Qi X, Chen H, et al. **COVID-19 patients in earlier stages exhaled millions of SARS-CoV-2 per hour.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 28;ciaa1283. PubMed: <https://pubmed.gov/32857833>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1283>
- Ma KC, Lipsitch M. **Big data and simple models used to track the spread of COVID-19 in cities.** Nature. 2020 Nov 10. PubMed: <https://pubmed.gov/33173216>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02964-4>

- Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. **Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate.** medRxiv. 2020 Jul 31:2020.07.29.20164590. PubMed: <https://pubmed.gov/32766596>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164590>
- Marín Gabriel MA, Cuadrado I, Álvarez Fernández B, et al. **Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19.** Acta Paediatr. 2020 Jul 10:10.1111/apa.15474. PubMed: <https://pubmed.gov/32649784>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15474>
- Matson MJ, Yinda CK, Seifert SN, et al. **Effect of Environmental Conditions on SARS-CoV-2 Stability in Human Nasal Mucus and Sputum.** Emerg Infect Dis. 2020 Jun 8;26(9). PubMed: <https://pubmed.gov/32511089>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202267>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** N Engl J Med 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.
- Meyerholz DK, Perlman S. **Does common cold coronavirus infection protect against severe SARS-CoV2 disease?** J Clin Invest. 2020b Nov 20:144807. PubMed: <https://pubmed.gov/33216734>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI144807>
- Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. **Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors.** Ann Intern Med. 2020 Sep 17:M20-5008. PubMed: <https://pubmed.gov/32941052>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
- Milani GP, Bottino I, Rocchi A, et al. **Frequency of Children vs Adults Carrying Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Asymptomatically.** JAMA Pediatr. 2020 Sep 14:e203595. PubMed: <https://pubmed.gov/32926119>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3595>
- Miller D, Martin MA, Harel N, et al. **Full genome viral sequences inform patterns of SARS-CoV-2 spread into and within Israel.** Nat Commun. 2020 Nov 2;11(1):5518. PubMed: <https://pubmed.gov/33139704>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19248-0>
- Miller SL, Nazaroff WW, Jimenez JL, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event.** Indoor Air. 2020 Sep 26:10.1111/ina.12751. PubMed: <https://pubmed.gov/32979298>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/ina.12751>
- Mina MJ, Parker R, Larremore DB. **Rethinking Covid-19 Test Sensitivity - A Strategy for Containment.** N Engl J Med. 2020 Sep 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32997903>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2025631>
- Mitze T, Kosfeld R, Rode J, Wälde K. **Face masks considerably reduce COVID-19 cases in Germany.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Dec 3:202015954. PubMed: <https://pubmed.gov/33273115>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2015954117>
- Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. **Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions.** Lancet Infect Dis. 2020 Sep 29:S1473-3099(20)30678-2. PubMed: <https://pubmed.gov/33007224>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30678-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30678-2)
- Morawska L, Cao J. **Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality.** Environ Int. 2020 Apr 10;139:105730. PubMed: <https://pubmed.gov/32294574>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>
- Morawska L, Milton DK. **It is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 6:ciaa939. PubMed: <https://pubmed.gov/32628269>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>
- Morens DM, Fauci AS. **Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability.** PLoS Pathog. 2013;9(7):e1003467. PubMed: <https://pubmed.gov/23853589>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003467>
- Muller N, Kunze M, Steitz F, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak Related to a Nightclub, Germany, 2020.** Emerg Infect Dis. 2020 Dec 2;27(2). PubMed: <https://pubmed.gov/33263514>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2702.204443>

- Muller N, Kunze M, Steitz F, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak Related to a Nightclub, Germany, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Dec 2;27(2). PubMed: <https://pubmed.gov/33263514>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2702.204443>
- Munnink BBO, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans.** *Science.* 2021 Jan 8;371(6525):172-177. PubMed: <https://pubmed.gov/33172935>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe5901>
- Murphy N, Boland M, Bambury N, et al. **A large national outbreak of COVID-19 linked to air travel, Ireland, summer 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Oct;25(42):2001624. PubMed: <https://pubmed.gov/33094715>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.42.2001624>
- Newman A, Smith D, Ghai RR, et al. **First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals - New York, March-April 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 12;69(23):710-713. PubMed: <https://pubmed.gov/32525853>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e3>
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** *Int J Infect Dis.* 2020 Apr;93:284-286. PubMed: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, et al. **Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *medRxiv* 16 April. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>
- Nissen K, Krambrich J, Akaberi D, et al. **Long-distance airborne dispersal of SARS-CoV-2 in COVID-19 wards.** *Sci Rep.* 2020 Nov 11;10(1):19589. PubMed: <https://pubmed.gov/33177563>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76442-2>
- Njuguna H, Wallace M, Simonson S, et al. **Serial Laboratory Testing for SARS-CoV-2 Infection Among Incarcerated and Detained Persons in a Correctional and Detention Facility - Louisiana, April-May 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 3;69(26):836-840. PubMed: <https://pubmed.gov/32614816>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e2>
- On Kwok K, Hin Chan HH, Huang Y, et al. **Inferring super-spreading from transmission clusters of COVID-19 in Hong Kong, Japan and Singapore.** *J Hosp Infect.* 2020 May 21;S0195-6701(20)30258-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32446721>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.027>
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, 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.* 2020 Mar 4. pii: 2762692. PubMed: <https://pubmed.gov/32129805>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
- ONS 200511. Office for National Statistics (UK). **Which occupations have the highest potential exposure to the coronavirus (COVID-19)?** 11 May 2020. Web page: <https://bit.ly/2yF8DeJ> (accessed 28 May 2020).
- Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, et al. **SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(23):2001005. PubMed: <https://pubmed.gov/32553059>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>
- Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. **Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis.** *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2011335. PubMed: <https://pubmed.gov/32525549>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335>
- Park YJ, Choe YJ, Park O, et al. **Contact Tracing during Coronavirus Disease Outbreak, South Korea, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Oct;26(10):2465-2468. PubMed: <https://pubmed.gov/32673193>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2610.201315>
- Patterson EI, Elia G, Grassi A, et al. **Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy.** *Nat Commun.* 2020 Dec 4;11(1):6231. PubMed: <https://pubmed.gov/33277505>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20097-0>
- Payne DC, Smith-Jeffcoat SE, Nowak G, et al. **SARS-CoV-2 Infections and Serologic Responses from a Sample of U.S. Navy Service Members - USS Theodore Roosevelt, April 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 12;69(23):714-721. PubMed: <https://pubmed.gov/32525850>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6923e4>

- Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. **Severe acute respiratory syndrome**. *Nat Med*. 2004 Dec;10(12 Suppl):S88-97. PubMed: <https://pubmed.gov/15577937>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096017/>
- Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. **SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease**. *Emerg Infect Dis*. 2020 Nov;26(11):2701-2704. PubMed: <https://pubmed.gov/32749957>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2611.203219>
- Perlman S, McIntosh K. **Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS)**. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, p. 2072. Elsevier Inc. <https://expertconsult.inkling.com/read/bennett-mandell-douglas-principle-practice-infect-diseases-9e/chapter-155/coronaviruses-including-severe>
- Perlman S. **Another Decade, Another Coronavirus**. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):760-762. PubMed: <https://pubmed.gov/31978944>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
- Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study**. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1835. PubMed: <https://pubmed.gov/32409488>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1835>
- Plautz J. **Is it safe to strike up the band in a time of coronavirus?** *Science*, 17 July 2020. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/it-safe-strike-band-time-coronavirus>
- Popa A, Genger JW, Nicholson MD, et al. **Genomic epidemiology of superspreading events in Austria reveals mutational dynamics and transmission properties of SARS-CoV-2**. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 23:eabe2555. PubMed: <https://pubmed.gov/33229462>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe2555>
- Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. **Airborne transmission of SARS-CoV-2**. *Science*. 2020 Oct 16;370(6514):303-304. PubMed: <https://pubmed.gov/33020250>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abf0521>
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT. **Reducing transmission of SARS-CoV-2**. *Science*. 2020 Jun 26;368(6498):1422-1424. PubMed: <https://pubmed.gov/32461212>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6197>
- Prazuck T, Giaché S, Gubavu C, et al. **Investigation of a family outbreak of COVID-19 using systematic rapid diagnostic tests raises new questions about transmission**. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):647-679. PubMed: <https://pubmed.gov/32610107>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.066>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2**. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590-592. PubMed: <https://pubmed.gov/32402155>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. **COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China**. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):861-862. PubMed: <https://pubmed.gov/32201889>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa316>
- Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 Is Not Detectable in the Vaginal Fluid of Women With Severe COVID-19 Infection**. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):813-817. PubMed: <https://pubmed.gov/32241022>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>
- Ratnesar-Shumate S, Williams G, Green B, et al. **Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces**. *J Infect Dis*. 2020 May 20;jiaa274. PubMed: <https://pubmed.gov/32432672>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa274>
- Read JM, Lessler J, Riley S, et al. **Social mixing patterns in rural and urban areas of southern China**. *Proc Biol Sci*. 2014 Apr 30;281(1785):20140268. PubMed: <https://pubmed.gov/24789897>. Full-text: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.0268>. Print 2014 Jun 22
- Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. **Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation?** *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 25;ciaa1249. PubMed: <https://pubmed.gov/33029620>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1249>

- Richard M, Kok A, de Meulder D, et al. **SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets.** *Nat Commun.* 2020 Jul 8;11(1):3496. PubMed: <https://pubmed.gov/32641684>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>
- Riediker M, Tsai DH. **Estimation of Viral Aerosol Emissions From Simulated Individuals With Asymptomatic to Moderate Coronavirus Disease 2019.** *JAMA Netw Open.* 2020 Jul 1;3(7):e2013807. PubMed: <https://pubmed.gov/32716517>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13807>
- Rocklov J, Sjodin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** *J Travel Med* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, et al. **COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State-March 2020.** *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 5;71(8):1953-1959. PubMed: <https://pubmed.gov/32382743>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa549>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med* 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Sagar M, Reifler K, Rossi M, et al. **Recent endemic coronavirus infection is associated with less severe COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Sep 30;143380. PubMed: <https://pubmed.gov/32997649>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI1143380>
- Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. **Temperature, Humidity, and Latitude Analysis to Estimate Potential Spread and Seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e2011834. PubMed: <https://pubmed.gov/32525550>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11834>
- Santarpija JL, Rivera DN, Herrera VL, et al. **Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care.** *Sci Rep.* 2020 Jul 29;10(1):12732. PubMed: <https://pubmed.gov/32728118>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69286-3>
- Santini JM, Edwards SJL. **Host range of SARS-CoV-2 and implications for public health.** *Lancet Microbe.* 2020 Aug;1(4):e141-e142. PubMed: <https://pubmed.gov/32835344>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30069-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30069-0)
- Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, et al. **Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19.** *Lancet* December 18, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9)
- Scharfman BE, Techet AH, Bush JWM, Bourouiba L. **Visualization of sneeze ejecta: steps of fluid fragmentation leading to respiratory droplets.** *Exp Fluids.* 2016;57(2):24. PubMed: <https://pubmed.gov/32214638>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00348-015-2078-4>
- Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, et al. **SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study.** *Lancet Microbe* July 07, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6)
- Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, et al. **SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study.** *Lancet Microbe.* 2020 Sep;1(5):e218-e225. PubMed: <https://pubmed.gov/32838346>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6)
- Schwartz NG, Moorman AC, Makaretz A, et al. **Adolescent with COVID-19 as the Source of an Outbreak at a 3-Week Family Gathering - Four States, June-July 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Oct 9;69(40):1457-1459. PubMed: <https://pubmed.gov/33031365>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e2>
- Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastrì E. **Comment on the Potential Risks of Sexual and Vertical Transmission of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2298. PubMed: <https://pubmed.gov/32297915>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445>
- Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374>



- Sehra ST, Saliccioli JD, Wiebe DJ, Fundin S, Baker JF. **Maximum Daily Temperature, Precipitation, Ultra-Violet Light and Rates of Transmission of SARS-CoV-2 in the United States.** Clin Infect Dis. 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32472936> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa681>
- Shang J, Wan Y, Luo C, et al. **Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32376634>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- Shen Y, Li C, Dong H, et al. **Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China.** JAMA Intern Med. 2020 Sep 1:e205225. PubMed: <https://pubmed.gov/32870239>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5225>
- Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. **Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2.** Science. 2020 May 29;368(6494):1016-1020. PubMed: <https://pubmed.gov/32269068>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>
- Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. **Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020.** Euro Surveill. 2020 Aug;25(32):2001483. PubMed: <https://pubmed.gov/32794447>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
- Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, et al. **Infection of dogs with SARS-CoV-2.** Nature. 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32408337>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>
- Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. **The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission.** PNAS 2020, May 13. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>. Movies showing the experimental setup and the full 85-minute observation of speech droplet nuclei: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3770559> (accessed 15 May 2020).
- Stewart CL, Thornblade LW, Diamond DJ, Fong Y, Melstrom LG. **Personal Protective Equipment and COVID-19: A Review for Surgeons.** Ann Surg. 2020 Aug;272(2):e132-e138. PubMed: <https://pubmed.gov/32675516>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003991>
- Sun J, Xiao J, Sun R, et al. **Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids.** Emerg Infect Dis. 2020 Aug;26(8):1834-1838. PubMed: <https://pubmed.gov/32383638>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201097>
- Sun K, Gu L, Ma L, Duan Y. **Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2.** Heliyon 2020, published 25 December. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05850>
- Sun K, Wang W, Gao L, et al. **Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2.** Science. 2020 Nov 24:eabe2424. PubMed: <https://pubmed.gov/33234698>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe2424>
- Swadi T, Geoghegan JL, Devine T, et al. **Genomic Evidence of In-Flight Transmission of SARS-CoV-2 Despite Predeparture Testing.** Emerg Infect Dis. 2021 Jan 5;27(3). PubMed: <https://pubmed.gov/33400642>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2703.204714>
- Tan J, Mu L, Huang J, Yu S, Chen B, Yin J. **An initial investigation of the association between the SARS outbreak and weather: with the view of the environmental temperature and its variation.** J Epidemiol Community Health. 2005 Mar;59(3):186-92. PubMed: <https://pubmed.gov/15709076>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/jech.2004.020180>
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 May;20(5):565-574. PubMed: <https://pubmed.gov/32213337>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Tobías A, Molina T. **Is temperature reducing the transmission of COVID-19 ?** Environ Res. 2020 Apr 18;186:109553. PubMed: <https://pubmed.gov/32330766> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109553>
- Tregoning JS, Schwarze J. **Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology.** Clin Microbiol Rev. 2010 Jan;23(1):74-98. PubMed: <https://pubmed.gov/20065326>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>

- Tufekci Z. **This Overlooked Variable Is the Key to the Pandemic.** The Atlantic 2020, published 30 September. Full-text: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/09/k-overlooked-variable-driving-pandemic/616548/>
- van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, de Boer NKH. **Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Oct;52(8):1276-1288. PubMed: <https://pubmed.gov/32852082>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apt.16036>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- van Dorp L, Richard D, Tan CCS, Shaw LP, Acman M, Balloux F. **No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2.** *Nat Commun.* 2020 Nov 25;11(1):5986. PubMed: <https://pubmed.gov/33239633>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19818-2>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Wang L, Didelot X, Yang J, et al. **Inference of person-to-person transmission of COVID-19 reveals hidden super-spreading events during the early outbreak phase.** *Nat Commun.* 2020 Oct 6;11(1):5006. PubMed: <https://pubmed.gov/33024095>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18836-4>
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** *JAMA.* 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang X, Ferro EG, Zhou G, Hashimoto D, Bhatt DL. **Association Between Universal Masking in a Health Care System and SARS-CoV-2 Positivity Among Health Care Workers.** *JAMA.* 2020 Jul 14;324(7):703-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32663246>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12897>
- Wang XW, Li J, Guo T, et al. **Concentration and detection of SARS coronavirus in sewage from Xiao Tang Shan Hospital and the 309th Hospital of the Chinese People's Liberation Army.** *Water Sci Technol.* 2005;52(8):213-21 PubMed: <https://pubmed.gov/16312970>. Full-text: <https://iwaponline.com/wst/article-pdf/52/8/213/434290/213.pdf>
- Wang Y, Tian H, Zhang L, et al. **Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China.** *BMJ Glob Health.* 2020 May;5(5):e002794. PubMed: <https://pubmed.gov/32467353>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002794>
- Wang Y, Wu W, Cheng Z, et al. **Super-factors associated with transmission of occupational COVID-2019 infection among healthcare staff in Wuhan, China.** *J Hosp Infect.* 2020 Jun 20:S0195-6701(20)30308-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32574702>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.06.023>
- Wang Y, Xu G, Huang YW. **Modeling the load of SARS-CoV-2 virus in human expelled particles during coughing and speaking.** *PLoS One.* 2020 Oct 30;15(10):e0241539. PubMed: <https://pubmed.gov/33125421>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241539>
- Wells WF. **On air-borne infection: Study II. Droplets and droplet nuclei.** *Am J Epidemiol* 1934; 20:611-618. Full-text: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/20/3/611/280025>
- WHO 2003. **Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS).** 2003. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70863> (accessed 12 May 2020).
- WHO 20200329. **Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations.** 29 March 2020. Web page: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (accessed 15 May).
- WHO 20200709. **Q&A: How is COVID-19 transmitted?** 9 July 2020. Web page: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-how-is-covid-19-transmitted> (accessed 10 July).

- Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. **Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review.** *Anaesthesia*. 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32311771>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/anae.15093>
- Wilson RF, Sharma AJ, Schluetchermann S, et al. **Factors Influencing Risk for COVID-19 Exposure Among Young Adults Aged 18-23 Years - Winnebago County, Wisconsin, March-July 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Oct 16;69(41):1497-1502. PubMed: <https://pubmed.gov/33056953>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6941e2>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature*. 2020 May;581(7809):465-469. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu J, Huang Y, Tu C, et al. **Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020.** *Clin Infect Dis*. 2020 May 11. pii: 5835845. PubMed: <https://pubmed.gov/32392331>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa557>
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32199469>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
- Wu Y, Liu C, Dong L, et al. **Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: Case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding.** *BJOG*. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369656>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16276>
- Xie W, Campbell S, Zhang W. **Working memory capacity predicts individual differences in social-distancing compliance during the COVID-19 pandemic in the United States.** *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jul 28;117(30):17667-17674. PubMed: <https://pubmed.gov/32651280>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2008868117>
- Xu XK, Liu XF, Wu Y, et al. **Reconstruction of Transmission Pairs for novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in mainland China: Estimation of Super-spreading Events, Serial Interval, and Hazard of Infection.** *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 18;ciaa790. PubMed: <https://pubmed.gov/32556265>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa790>
- Yamagishi T, Ohnishi M, Matsunaga N, et al. **Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during COVID-19 outbreak in the Diamond Princess cruise ship.** *J Infect Dis*. 2020 Jul 21;jiiaa437. PubMed: <https://pubmed.gov/32691828>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa437>
- Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. **Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China.** *Epidemiol Infect*. 2020 Jun 19;148:e117. PubMed: <https://pubmed.gov/32594928>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820001338>
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. **Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?** *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(4):335-337. PubMed: <https://pubmed.gov/32087098>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. **Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.** *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. PubMed: <https://pubmed.gov/23075143>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
- Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia.** *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1848-1849. PubMed: <https://pubmed.gov/32215589>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. **Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China.** *Science*. 2020b Jun 26;368(6498):1481-1486. PubMed: <https://pubmed.gov/32350060>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>
- Zhang J, Litvinova M, Wang W, et al. **Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study.** *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 2. pii: S1473-3099(20)30230-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32247326>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30230-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30230-9)
- Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. **Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19.** *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4570. PubMed: <https://pubmed.gov/32972995>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>

- Zhang Y, Li Y, Wang L, Li M, Zhou X. **Evaluating Transmission Heterogeneity and Super-Spreading Event of COVID-19 in a Metropolis of China.** Int J Environ Res Public Health. 2020 May 24;17(10):E3705. PubMed: <https://pubmed.gov/32456346>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/ijerph17103705>.
- Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. **Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 8:ciaa905. PubMed: <https://pubmed.gov/32634826>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa905>
- Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. **Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 8:ciaa905. PubMed: <https://pubmed.gov/32634826>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa905>
- Zhou P, Shi ZL. **SARS-CoV-2 spillover events.** Science. 2021 Jan 8;371(6525):120-122. PubMed: <https://pubmed.gov/33414206>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abf6097>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.** N Engl J Med 2020; 382:727-733. PubMed: <https://pubmed.gov/31978945>  
Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

## 3. Prevencción

Stefano Lazzari

### Introducción

A falta de una vacuna o un tratamiento antiviral eficaces, la prevención a través de medidas de salud pública sigue siendo el pilar fundamental del control de la infección por SARS-COV-2 y la mitigación de los efectos de la pandemia. Existen medidas preventivas eficaces para las infecciones respiratorias y han sido prácticas habituales durante muchos años. Sin embargo, las incertidumbres sobre el papel y la importancia de las diferentes vías de transmisión en la propagación del SRAS-COV-2 (véase el capítulo *Transmisión*) complican la selección de la combinación más eficiente y eficaz de medidas de salud personal y pública que se han de aplicar, y de los mensajes de prevención que se han de comunicar al público.

Las estrategias preventivas básicas de COVID-19 incluyen: la identificación y aislamiento de los casos infecciosos y la cuarentena para los casos sospechosos y los contactos cercanos; cambios en los comportamientos individuales, incluyendo el distanciamiento físico y social, el uso de máscaras faciales y la higiene de las manos; medidas de salud pública como restricciones de viaje, prohibiciones de reuniones masivas y cierres localizados o nacionales cuando las demás medidas resulten ineficaces para detener la propagación del virus. Las medidas específicas de prevención pueden ser simples recomendaciones que se dejan a la decisión de cada persona o medidas obligatorias que deben aplicarse bajo el control de las autoridades de salud pública. Por consiguiente, las medidas preventivas pueden aplicarse a nivel personal, comunitario o social.

En el presente capítulo se examinarán las pruebas científicas disponibles sobre la eficacia de esas medidas para reducir la propagación del SARS-COV-2.

### Prevencción a nivel personal

#### **Buena higiene respiratoria y protocolo para la tos.**

La buena higiene respiratoria se refiere a las medidas destinadas a contener las secreciones respiratorias y a reducir su propagación en el medio ambiente o a otras personas (Chavis, 2019). Tradicionalmente, incluyen:

- Cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo de papel o con el codo al toser o estornudar; y desechar de forma segura el pañuelo una vez utilizado.
- Uso de una máscara facial quirúrgica o de tejido.
- Realice la higiene de las manos a menudo, y siempre después del contacto con objetos/materiales potencialmente contaminados.

Se suele recomendar una buena higiene respiratoria y un buen protocolo para la tos a las personas con signos y síntomas de una infección respiratoria. Sin embargo, dado el riesgo establecido de infección por el SARS-COV-2 en personas asintomáticas, las autoridades de salud pública de todo el mundo han recomendado estas medidas para todos los que se encuentren en lugares públicos. Esto no está exento de controversia, en particular en lo que respecta al uso de máscaras en ausencia de síntomas.

### Máscaras faciales

El uso de mascarillas para reducir el riesgo de infección es un procedimiento médico y de enfermería establecido. Por lo tanto, es sorprendente que se haya creado un debate de este tipo en el contexto de COVID-19. La recomendación inicial de la OMS y otras autoridades sanitarias de que las mascarillas sólo fueran utilizadas por los trabajadores de la salud y los pacientes sintomáticos dio lugar a una controversia entre los expertos y a una confusión generalizada entre el público. Esta recomendación era contradictoria con las imágenes de personas que llevaban regularmente máscaras en todos los entornos de los países de Asia que lograron contener la pandemia con éxito. Además, la existencia de diferentes tipos de máscaras complicó enormemente los esfuerzos de comunicación.

Las mascarillas pueden prevenir la transmisión de los virus respiratorios de dos maneras:

1. Cuando son usados por personas sanas, los protegen de la infección al reducir la exposición de la boca y la nariz a las partículas virales presentes en el aire o en las manos contaminadas;
2. Cuando son usados por una persona infectada realizan un control de la fuente, reduciendo la cantidad de virus dispersos en el ambiente al toser, estornudar o hablar.

Diferentes tipos de máscaras realizan estas tareas de manera diferente, lo que también dicta las situaciones en las que deben utilizarse. Las máscaras más utilizadas actualmente incluyen:

- **Máscaras N95 (o FFP2)**, diseñadas para bloquear el 95% de las partículas muy pequeñas. Reducen la exposición del portador a las partículas, incluyendo aerosoles y gotas grandes. También reducen la exposición del paciente o de otros transeúntes a las partículas emitidas por el portador (a menos que estén equipadas con una válvula unidireccional para facilitar la respiración).
- **Las máscaras quirúrgicas** sólo filtran eficazmente las partículas grandes. Al estar sueltas, reducirán sólo marginalmente la exposición del usuario a las gotas y aerosoles. Sin embargo, limitan considerablemente la emisión de

saliva o gotas por parte del usuario, reduciendo el riesgo de infectar a otras personas.

- **Las máscaras de tela detendrán las gotitas** que se liberan cuando el portador habla, estornuda o tose. Según la [recomendación de la OMS](#), deben incluir varias capas de tela. Cuando no se dispone de máscaras quirúrgicas o N95, las máscaras de tela pueden reducir el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 en lugares públicos.

Si las mascarillas son protectoras, ¿por qué no se recomendaron ampliamente al principio de la pandemia? Ya sea debido a una comunicación deficiente, al temor a la escasez de suministros médicos esenciales o a la subestimación del papel de los portadores asintomáticos en la propagación del virus, la renuencia inicial a promover el uso de máscaras y la controversia resultante no ayudaron en absoluto a combatir la pandemia y contribuyeron a socavar en general la credibilidad de las autoridades de salud pública nacionales e internacionales.

No fue hasta el 5 de junio, meses después del inicio de la pandemia, que la OMS publicó orientaciones actualizadas sobre el uso de máscaras (actualizadas nuevamente en diciembre de 2020), reconociendo el papel que pueden desempeñar las máscaras faciales en la reducción de la transmisión de portadores asintomáticos en determinados entornos. Esto fue unos pocos días después de la publicación de un examen y metaanálisis amplios de estudios de observación que mostraban una reducción significativa del riesgo de infección con todos los tipos de máscaras ([Chu 2020](#)). También se demostró que las máscaras quirúrgicas funcionaban en un modelo de hámster ([Chan JF 2020](#)). Otros autores, basándose en revisiones o modelos, recomiendan el uso de máscaras adecuadas siempre que las personas infectadas puedan estar cerca ([Meselson2020](#), [Prather 2020](#), [Zhang 2020](#)). (Véase también la discusión sobre las gotas y el aerosol, página 73.

Si bien actualmente existe una aceptación general, sigue habiendo cierta controversia sobre el uso de las máscaras, incluso sobre los posibles efectos negativos del uso de las máscaras en la salud, por ejemplo, en la capacidad cardiopulmonar ([Fikenzer, 2020](#)). Independientemente de la controversia y de los crecientes movimientos de "No máscara", las máscaras faciales están claramente "aquí para quedarse". La visión de las personas que llevan máscaras faciales en público, que en el pasado sorprendió y a veces divirtió a los viajeros occidentales a los países asiáticos, será una visión común en todo el mundo durante meses y tal vez durante años.

### Higiene de las manos

El papel de los fómites en la transmisión del SARS-CoV-2 sigue sin estar claro, pero no puede excluirse. (Aunque los objetos pueden contaminarse fácilmente con gotitas infectadas y contaminar las manos, es extremadamente difícil probar dicha transmisión). En cualquier caso, se sabe que el lavado frecuente de las manos interrumpe la

transmisión de las enfermedades respiratorias, ya que las personas hacen habitualmente contacto de dedo a nariz o de dedo a ojo (Kwok, 2015). Siempre se recomienda lavarse las manos durante 30 segundos con jabón común cuando hay un contacto con un artículo potencialmente infectado y regularmente siempre que sea posible (por ejemplo, al regresar a casa). Si no se dispone de agua y jabón (p. ej., en lugares públicos), se recomienda el uso de soluciones o gel hidroalcohólicos. Se ha demostrado que estas soluciones inactivan eficazmente el virus del SARS-CoV-2 en 30 segundos (Kratzel, 2020) y pueden fabricarse en casa utilizando una formulación recomendada por la OMS. La higiene de las manos tiene la ventaja adicional de prevenir las infecciones de muchos otros patógenos respiratorios. Lamentablemente, tanto el agua para el lavado de manos como las soluciones hidroalcohólicas no suelen estar disponibles en los entornos de escasos recursos (Schmidt, 2020)

### **El distanciamiento físico/social y evitar las condiciones de hacinamiento**

El distanciamiento **físico** significa mantener una distancia segura de los demás. El término se confunde a menudo con el más común "distanciamiento **social**", que suele imponerse durante los encierros, y que significa reducir los contactos sociales en la medida de lo posible quedándose en casa y manteniéndose alejado de los demás para evitar la propagación de COVID-19.

Se ha demostrado inequívocamente que el distanciamiento social contribuye a reducir la propagación del SARS-CoV-2. En Wuhan y Shanghai, los contactos diarios se redujeron 7 u 8 veces durante el período de distanciamiento social, y la mayoría de las interacciones se limitaron al hogar (Zhang J 2020b, Du Z 2020). El distanciamiento social puede ser una elección individual, pero suele ser impuesto por las autoridades sanitarias durante los "encierros" o "órdenes de permanencia en el hogar" localizados o generalizados. Nos extenderemos en los temas relacionados con los cierres y el distanciamiento social en las secciones siguientes.

Con el fin de los cierres y el reinicio de las actividades económicas y sociales, el distanciamiento físico en los lugares públicos debería convertirse en un importante aspecto de comportamiento de la vida cotidiana y en una medida esencial para reducir la propagación del SARS-CoV-2. Mantener una distancia segura de los demás parece una recomendación sencilla, pero definir lo que puede considerarse una "distancia segura" es, de hecho, bastante complejo. En un meta-análisis publicado (Chu, 2020), los autores estimaron que el riesgo de ser infectado por el SARS-CoV-2 se reduce al 13% para aquellos que están parados a 1 m y se reduce aún más a sólo el 3% más allá de esa distancia. Sobre la base de esta evidencia, la OMS y el ECDC recomiendan una distancia interpersonal mínima de 1 m, aunque otros organismos y países sugieren 1,5 m (Australia, Italia, Alemania), 1,8 m (CDC de EE.UU.), o incluso 2 metros (Canadá, China, Reino Unido) (BBC News, 2020).



Algunos autores sugieren que incluso 2 metros podrían no ser suficientes y que el hecho de ser "seguro" dependería de múltiples factores relacionados tanto con el individuo como con el medio ambiente. Estos podrían incluir la carga viral infecciosa, la duración de la exposición, el número de individuos presentes, los ambientes interiores frente a los exteriores, el nivel de ventilación y si se usan o no cubiertas faciales (Qureshi<sup>2020</sup>, Jones <sup>2020</sup>). En condiciones de hacinamiento, incluido el transporte público (por ejemplo, trenes, autobuses, metros), el distanciamiento físico suele ser imposible y el uso de una máscara protectora suele ser obligatorio.

Type and level of group activity	Low occupancy			High occupancy		
	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated
<b>Wearing face coverings, contact for short time</b>						
Silent	Low	Low	Low	Low	Low	High
Speaking	Low	Low	Low	Low	Low	High
Shouting, singing	Low	Low	High	Low	High	High
<b>Wearing face coverings, contact for prolonged time</b>						
Silent	Low	Low	High	Low	High	High
Speaking	Low	Low	High	Low	High	High
Shouting, singing	Low	High	High	Low	High	High
<b>No face coverings, contact for short time</b>						
Silent	Low	Low	High	High	High	High
Speaking	Low	High	High	High	High	High
Shouting, singing	High	High	High	High	High	High
<b>No face coverings, contact for prolonged time</b>						
Silent	Low	High	High	High	High	High
Speaking	High	High	High	High	High	High
Shouting, singing	High	High	High	High	High	High

**Risk of transmission**  
 Low ■ Medium ■ High ■

\* Borderline case that is highly dependent on quantitative definitions of distancing, number of individuals, and time of exposure

**Figura 1.** Jones NR et al. Dos metros o uno: ¿cuál es la evidencia del distanciamiento físico en la covid-19? BMJ. 2020 Aug 25;370:m3223. Reproducido con permiso.

## ¡Habla en voz baja, no grites (o cantes)!

Tradicionalmente, las gotitas visibles producidas durante la tos y los estornudos se consideran los principales portadores de los virus respiratorios. Sólo recientemente ha surgido que el habla normal también produce grandes cantidades de partículas que son demasiado pequeñas para ser visibles pero lo suficientemente grandes para transportar una variedad de patógenos respiratorios transmisibles y pueden permanecer en el aire durante períodos más largos. La tasa de emisión de partículas durante el habla humana normal está positivamente correlacionada con la sonoridad (amplitud) de la vocalización, que oscila entre aproximadamente 1 y 50 partículas por segundo (0,06 a 3 partículas por cm<sup>3</sup>), independientemente del idioma que se hable

(inglés, español, mandarín o árabe) (Asadi2019). Sin embargo, una pequeña fracción de los individuos se comporta como "superemisores del habla", liberando constantemente muchas más partículas que sus pares.

Estos datos pueden ayudar a explicar la ocurrencia de algunos eventos de superdispersión (por ejemplo, coros, fiestas y festivales, mataderos, eventos deportivos, celebraciones religiosas, reuniones familiares, etc.) que son desproporcionadamente responsables de los brotes de COVID-19 (véase la sección de Epidemiología). Si bien la investigación continuará estudiando los eventos de los superdifusores, la gente debe atenerse a una regla muy simple: Independientemente **de la distancia física, habla en voz baja, ¡no grites!**

### Higiene del hogar

Varios estudios sugieren la posibilidad de transmisión en aerosol y fomentan la transmisión del SARS-CoV-2, ya que el virus puede permanecer viable e infeccioso en aerosoles durante horas y en superficies de hasta varios días (Doremalen 2020, Chin 2020). Aunque no se ha documentado claramente la transmisión del SARS-CoV-2 desde superficies contaminadas, se recomiendan medidas tradicionales de buena higiene en el hogar, como la limpieza de suelos y muebles, el mantenimiento de una buena ventilación y la desinfección general de los objetos de uso frecuente (por ejemplo, manijas de puertas y ventanas, zonas de cocina y de preparación de alimentos, superficies de baño, inodoros y grifos, dispositivos personales con pantalla táctil, teclados de computadora y superficies de trabajo) para prevenir la transmisión, en particular cuando hay casos confirmados o presuntos de COVID-19 (CDC 2020, OMS 20200515).

El SARS-CoV-2 es sensible a los rayos ultravioletas y al calor (Chin 2020). El calor sostenido a 56°C durante 30 minutos, el alcohol al 75%, los desinfectantes que contienen cloro, los desinfectantes de peróxido de hidrógeno y el cloroformo pueden inactivar eficazmente el virus. Los detergentes comunes y el hipoclorito de sodio (blanqueador) también pueden ser usados efectivamente (Kampf 2020). Para evitar el envenenamiento, los desinfectantes deben utilizarse siempre en las concentraciones recomendadas, usando el equipo de protección personal (PPE) adecuado y nunca deben mezclarse. El CDC de los Estados Unidos reportó un incremento sustancial de llamadas a los centros de envenenamiento en marzo de 2020 asociadas con el uso inapropiado de limpiadores y desinfectantes; muchos casos fueron en niños <5 años de edad (MMWR 2020).

### Quimioprofilaxis (¡todavía no está ahí!)

En el futuro, se podrán utilizar medicamentos antivirales para reducir la excreción del virus en los casos sospechosos y como tratamiento profiláctico de los contactos. Por ahora, desafortunadamente, no hay medicamentos de este tipo disponibles.

### Prevencción a nivel de la comunidad/sociedad s

#### Pruebas, cuarentena y rastreo de contactos intensivos generalizados

Tedros Adhanom Ghebreyesus no lo hizo todo bien en la pandemia del SARS-CoV-2, pero tenía razón cuando lo recomendó: "¡Testea! ¡Testea! ¡Testea! " (OMS, 16 de marzo de 2020). De hecho, la identificación y el testeo de los casos sospechosos, el aislamiento y la atención a los confirmados, y el rastreo, testeo y cuarentena de los contactos cercanos son **actividades críticas** para tratar de romper la cadena de transmisión en cualquier epidemia. Por ejemplo, funcionaron bien en la respuesta al brote de SARS de 2003 y muchos países de Asia las aplicaron con éxito a COVID-19 (Li 2020, Lam 2020, Park 2020). La experiencia de Corea del Sur se ha resumido muy bien en un artículo de *The Guardian*.

Sin embargo, a pesar de la pronta **disponibilidad de pruebas de PCR sensibles y específicas** (Sheridan 2020), muchos países de Europa y de otras partes fueron sorprendidos inicialmente. Sin estar preparados, al principio se esforzaron por proporcionar suficientes capacidades de testeo, aislamiento y rastreo de contactos para mantener el ritmo de propagación del SARS-CoV-2. Inicialmente, en Italia, la falta de capacidades de laboratorio llevó a limitar las pruebas de PCR a los pacientes sintomáticos solamente, pasando por alto muchos casos asintomáticos. En otros países, como Alemania, les fue mejor en materia de diagnóstico, pero la aplicación de la localización de contactos resultó difícil en todas partes cuando la epidemia alcanzó su punto máximo, debido al gran número de contactos potenciales de casos asintomáticos y su período de incubación relativamente largo.

Garantizar una capacidad de prueba suficiente, junto con el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico rápido (véase la sección sobre Diagnóstico), seguirá siendo una medida esencial para hacer frente a las futuras agrupaciones de COVID-19. El uso de tests rápidos de "lugar de atención", estrategias avanzadas de pruebas agrupadas (Mallapaty, 2020) y el uso de muestras de saliva podrían facilitar la tarea al permitir la realización de tests rápidos a un gran número de personas, como ha hecho China al someter al testeo a toda la población de grandes zonas urbanas como Wuhan (más de 10 millones de personas) en menos de 2 semanas.

**El aislamiento (separación** de las personas enfermas o infectadas de las demás) y **la cuarentena** (la restricción de actividades o la separación de las personas que no están enfermas, pero que pueden estar expuestas a un agente infeccioso o a una enfermedad) son medidas esenciales para reducir la propagación del COVID-19. A menos que un paciente sea hospitalizado, la cuarentena y el aislamiento se realizan generalmente en el hogar o en instalaciones dedicadas, como hoteles, dormitorios o instalaciones de aislamiento de grupo (CDC 2020). Dada la incertidumbre sobre la infecciosidad del individuo sospechoso, las medidas preventivas son similares tanto para el aislamiento de los casos confirmados como para la cuarentena de los contactos. Básicamente, se requiere que permanezca en su casa o en la instalación de aislamiento y que evite contactos no esenciales con otras personas, incluidos los miembros de la familia, durante un período determinado para evitar la propagación de la infección.

La larga incubación y la alta infectividad presintomática de COVID-19 pone a los miembros de la familia de los individuos infectados en un riesgo particular (Little 2020). La tasa de infección encontrada para los miembros de la familia varía entre el 11% y el 32% (Bi Q 2020, Wu J 2020). Estas diferencias se deben probablemente a las diferentes medidas de aislamiento implementadas dentro de los hogares familiares. Lo ideal sería que las personas aisladas tuvieran acceso a un dormitorio (y baño) separado, equipo de protección personal (PPE) y no tuvieran contacto con personas de alto riesgo de contraer la grave enfermedad COVID-19.

Todavía se está debatiendo el **período de aislamiento y cuarentena** necesario para que se considere que los casos sospechosos o confirmados no son más infecciosos. Inicialmente, el requisito para un caso confirmado era haberse recuperado clínicamente y tener dos resultados negativos de RT-PCR en muestras secuenciales tomadas con un intervalo mínimo de 24 horas (OMS 2020). Este segundo criterio resultó difícil de cumplir en países con una capacidad de análisis limitada e incluso cuando se dispone de pruebas, algunos pacientes pueden seguir teniendo resultados positivos de la PCR durante semanas o meses después del cese de los síntomas y la infecciosidad, lo que da lugar a períodos de aislamiento prolongados y probablemente innecesarios.

En junio se publicaron los criterios actualizados de la OMS para liberar a los pacientes de COVID-19 del aislamiento (OMS 20200617). Sobre la base de los datos que muestran la rareza de la presencia del virus vital después de 9 días desde el inicio de los síntomas (Cevic 2020), la nueva recomendación es limitar el período de aislamiento a..:

- 10 días después de la aparición de los síntomas, más al menos 3 días adicionales sin síntomas para los pacientes sintomáticos.
- 10 días después de la prueba positiva de SARS-CoV-2 para casos asintomáticos.

Sin embargo, varios países (por ejemplo, Italia) siguen aplicando los criterios de prueba anteriores, incluida un test de PCR negativo, que puede dar lugar a que se mantenga a la persona aislada durante un período más largo.

El período de cuarentena recomendado para los contactos y los viajeros no ha cambiado y sigue siendo de 14 días, aunque varios países lo han reducido a 10 días (por ejemplo, Suiza).

El rastreo **de contactos** puede ser eficaz para reducir el riesgo de propagación del virus (Keeling 2020), pero es un ejercicio complejo y que requiere muchos recursos. Es más eficaz cuando se aplica al principio del brote, **antes de que se produzca una transmisión sostenida en la comunidad**. Una vez que los casos se disparan, la identificación y el seguimiento de todos los posibles contactos utilizando únicamente los recursos de salud pública se vuelve casi imposible y se hacen necesarias medidas adicionales como el distanciamiento físico, las máscaras faciales y los cierres localizados (Cheng 2020). La OMS ha publicado orientaciones detalladas **sobre la localización de contactos para COVID-19** y recientemente se han sugerido enfoques alternativos para la localización de contactos que permiten ahorrar recursos (ECDC, abril de 2020).

Como han señalado varios autores (Steinbrook, 2020, Salathé 2020), en los países que han logrado controlar la pandemia un paso necesario para "reabrir" la sociedad era disponer de suficientes capacidades de ensayo y rastreo de contactos para contener con éxito los brotes que inevitablemente se producirán a medida que se eliminen o relajen las restricciones sociales. Los próximos meses de invierno mostrarán qué países han aprendido esta importante lección.

### **Aplicaciones de rastreo**

Los datos de los teléfonos móviles revelan detalles sorprendentes sobre los movimientos de población. Según un análisis de Orange, un operador de telefonía francés, los datos de sus abonados telefónicos revelan que el 17% de los habitantes del Grand Paris (**Métropole du Grand Paris**, 7 millones de personas) abandonaron la región entre el 13 y el 20 de marzo, justo antes y después de la aplicación de las medidas de bloqueo francesas (Le Monde, 4 de abril de 2020). Una vez más, los datos de telefonía móvil de las personas que salieron o pasaron por la prefectura de Wuhan entre el 1 y el 24 de enero de 2020 mostraron que la distribución del flujo de salida de la población de Wuhan predecía con precisión la frecuencia relativa y la distribución geográfica de las infecciones por el SARS-CoV-2 en toda China hasta el 19 de febrero de 2020 (Jia JS 2020).

Numerosos países han tratado de aprovechar el poder del teléfono inteligente para diseñar y dirigir medidas para contener la propagación de la pandemia (Oliver 2020). Además de la difusión de los mensajes de información y prevención de COVID-19, se ha promovido ampliamente el uso de los teléfonos inteligentes en apoyo del rastreo

de contactos. Este sistema de rastreo de contactos (mejor denominado "notificación de exposición") utilizaría básicamente una aplicación para detectar si el teléfono se ha acercado durante un período de tiempo determinado a otro teléfono de una persona a la que se le haya diagnosticado el SARS-COV-2 y que, por lo tanto, sea potencialmente infeccioso. A continuación, emitirá un mensaje de advertencia en el que se pedirá al propietario que busque asistencia médica, que se aíse y que se someta a pruebas.

El despliegue de esas aplicaciones de rastreo ha tropezado con varios obstáculos, entre ellos la necesidad de interoperabilidad entre plataformas (Google, Apple) y entre países (lamentablemente, cada país europeo ha desarrollado su propia aplicación); la posibilidad de alertas de falsos positivos; y la necesidad de que la mayoría de la población descargue y active regularmente la aplicación para que sea realmente eficaz. La necesidad de preservar la privacidad de los usuarios obligó a recurrir a soluciones técnicas de menor rendimiento (por ejemplo, sistemas de datos descentralizados con datos sólo almacenados en cada teléfono frente a una base de datos centralizada; preferencia por una conexión Bluetooth de menor precisión en lugar de la geolocalización por GPS; se requiere una decisión voluntaria sobre el intercambio de datos sobre la positividad; almacenamiento por un tiempo limitado de los datos recogidos, etc.) Como resultado, en junio, **la autoridad sanitaria de Noruega tuvo que eliminar todos los datos recogidos a través de su aplicación de rastreo de contactos Covid-19** y suspender su uso posterior a raíz de una decisión de la Autoridad Noruega de Protección de Datos.

A los pocos meses de su introducción, la mayoría de las aplicaciones de rastreo de COVID-19 no han funcionado como se esperaba. En casi todos los países sólo una pequeña proporción de la población ha descargado la aplicación (sólo Qatar, Israel, Australia, Suiza y Turquía han visto descargas **por encima del umbral mínimo del 15% de la población**) y probablemente aún menos personas la están activando regularmente. Lo que es más importante, el éxito de una aplicación de rastreo no debe medirse por el número de descargas sino por el número de contactos detectados, **que hasta ahora han sido relativamente pocos** (debido a cuestiones de privacidad, el número total de contactos no está disponible en los países en que la información está descentralizada).

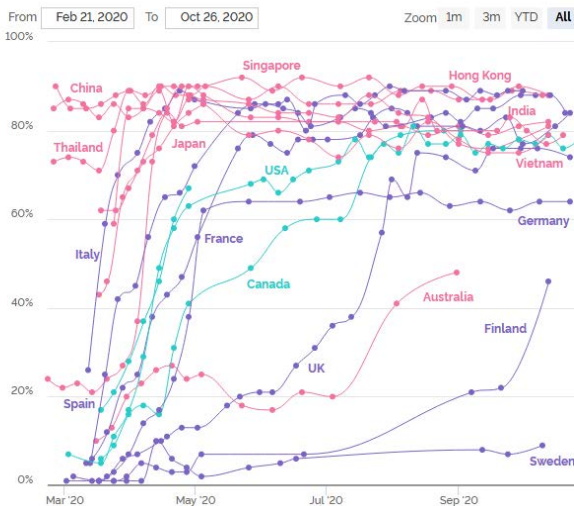
Varios países, entre ellos Francia y Alemania, han comenzado a prestar servicios adicionales con la aplicación, incluso para acceder a los servicios de laboratorio y recibir los resultados de las pruebas de laboratorio. Tal vez, con estas mejoras, las aplicaciones de rastreo serán más eficientes y su uso aumentará en el futuro, aunque probablemente seguirán siendo sólo un apoyo en lugar de un sustituto del sistema tradicional de rastreo "manual" de contactos.

## Uso obligatorio de mascarillas

El uso de una mascarilla para protegerse a sí mismo y a los demás de la infección por el SARS-CoV-2 puede considerarse una elección individual (véase más arriba). Sin embargo, al 6 de mayo de 2020, **más de 150 países** habían establecido el uso de una máscara en algunos entornos como requisito obligatorio como medida preventiva colectiva de salud pública. Los entornos obligatorios van desde "todos los lugares públicos" hasta sólo los lugares públicos interiores, el transporte público, las tiendas, los lugares de trabajo, las escuelas, etc. Los niños y las personas con dificultades respiratorias suelen estar exentos del uso obligatorio de mascarillas (US CDC 2020, OMS 2020, ECDC 2020). Como resultado, el número global de personas que usan regularmente máscaras en público se ha disparado, alcanzando el pico del 80-90% de la población en la mayoría de los países de Asia, pero también en Italia, Francia y España. Sorprendentemente, la aceptación de las máscaras ha aumentado hasta el punto de ser marcadas como artículos de moda.

### YouGov COVID-19 behaviour changes tracker: **Wearing a face mask when in public places**

% of people in each market who say they are: Wearing a face mask when in public places.



**Figura 2.** Fuente: YouGov.com. Reproducido con permiso.

Como se muestra en el gráfico, las autoridades de Asia han ordenado el uso de mascarillas en público en las primeras etapas de la pandemia, lo que contribuyó a redu-

cir la propagación y la fuerte disminución de las infecciones. Como se ha mencionado anteriormente, en muchas otras partes del mundo, el asesoramiento contradictorio con la información engañosa o incompleta sobre la utilidad de las máscaras ha causado confusión entre la población y una tardía adopción de esta medida preventiva. Además, ha cobrado impulso un creciente movimiento de "[no utilización de máscaras](#)", que ha organizado manifestaciones en varios países. No obstante, como las nuevas infecciones han empezado a aumentar de nuevo tras la reapertura del verano, en la mayoría de los países europeos se han vuelto a introducir requisitos obligatorios de utilización de máscaras y se está convirtiendo en una norma en la mayoría de los lugares públicos.

### **Prohibición de las reuniones masivas**

Reconociendo su posible papel en la generación de grupos explosivos de infecciones de SARS-CoV-2, ([McCloskey 2020](#), [Ebrahim 2020](#)) la mayoría de los países han puesto en práctica prohibiciones nacionales de reuniones masivas como eventos deportivos y culturales, conciertos, celebraciones religiosas, mítines y manifestaciones políticas, etc. Se han cancelado o aplazado [varios importantes eventos internacionales de reunión masiva en 2020](#), como los Juegos Olímpicos de Tokio, el Campeonato Europeo de Fútbol, las carreras del Gran Premio de Fórmula 1, el Festival de la Canción de Eurovisión, el Salón del Automóvil de Ginebra, los eventos de la Semana Santa Cristiana en Roma, la peregrinación de la Umrah a la Meca y muchos otros. La mayoría de los eventos deportivos se han reanudado, pero sin público.

En la actualidad no se sabe con certeza en qué condiciones se pueden reanudar los acontecimientos que requieren la presencia contemporánea de un gran número de personas en espacios restringidos o cerrados (discotecas, bares, etc.) sin riesgo de que se produzca un acontecimiento superdifusor. La reapertura limitada de estos locales durante las vacaciones de verano se ha asociado a un resurgimiento de la propagación del virus observado en toda Europa. La OMS ha publicado recientemente [recomendaciones clave para las reuniones masivas en el contexto de COVID-19](#). A menos que se reduzca significativamente el riesgo de propagación del SARS-COV-2, es probable que en los meses venideros se siga aplazando o cancelando el gran acontecimiento previsto.

### **Bloqueos localizados y a nivel nacional**

Los cierres u "órdenes de permanencia" son restricciones de los movimientos de toda la población, ordenadas por una autoridad gubernamental para suprimir o mitigar una epidemia o pandemia. Se diferencian de la cuarentena en que se supone que todos los residentes deben permanecer en sus casas, excepto los que participan en tareas esenciales, mientras que la cuarentena suele limitarse a las personas que se sospecha que están infectadas.



Los encierros y el distanciamiento social se han utilizado durante siglos en la lucha contra las epidemias, como se ilustra en el *Decamerón*, un libro de Boccaccio, un escritor italiano, que contiene cuentos contados por un grupo de jóvenes que se refugiaron en una villa a las afueras de Florencia para escapar de la Peste Negra de 1348. Sin embargo, los cierres nacionales de 2020 que ordenaron a **casi 4.000 millones de personas en 90 países a quedarse en casa** no tienen precedentes en la historia de la humanidad (véase también xxx Los primeros ocho meses). Por primera vez, los cierres se impusieron inicialmente en una ciudad entera de 10 millones de personas (Wuhan), luego a toda la provincia de Hubei (60 millones de personas), y finalmente a todo un país (Italia, seguida por la mayoría de los demás países europeos). Aunque los países optaron por medidas de confinamiento más (China) o menos (Europa) estrictas, los cierres fueron claramente eficaces para reducir la tasa de infección a menos del 10% (Cowling 2020).

Lo estrictas que pueden ser estas medidas se ha demostrado en Hong Kong (Normile 2020). La receta: hospitalizar a todos los que den positivo, aunque sean asintomáticos, y ordenar dos semanas de autocuarentena a todos los contactos cercanos, vigilados por el uso obligatorio de pulseras electrónicas. Un sitio web incluso muestra la ubicación de las personas infectadas en Hong Kong en todo momento: <https://chp-dashboards.geodata.gov.hk/covid-19/en.html>. Esas medidas estrictas pueden ser muy eficaces, pero no serían aceptables ni viables en la mayoría de los países. De hecho, una de las limitaciones de los cierres generalizados es que nunca pueden estar completos al 100%. Las personas ocupadas en servicios esenciales (por ejemplo, salud, seguridad, transporte, comunicación, producción y entrega de alimentos, etc.) deberán poder desplazarse y trabajar, y los enfermos deberán seguir teniendo acceso a los servicios de salud.

Los cierres generalizados son instrumentos de prevención contundentes, que afectan a toda la población sana para reducir el riesgo de transmisión de los relativamente pocos individuos potencialmente infecciosos (Hsiang 2020). Imponen una importante **carga económica y social a las poblaciones afectadas**, al tiempo que impiden a veces el acceso a la prevención y el tratamiento de otras afecciones de salud (Charlesworth 2020). Se han descrito como un tipo de "coma inducido" para toda la sociedad y la economía, aunque también se observan pocos beneficios, por ejemplo en los niveles de contaminación (PNUD 2020). Varios autores (Marshall 2020, Pierce 2020, Williams 2020, Galea 2020) han destacado el impacto combinado de la pandemia, el distanciamiento social y los cierres en la salud mental de la población. Además, la aplicación de cierres generalizados en los países de bajos ingresos es particularmente difícil. Las personas que trabajan en el sector no estructurado de la economía y que carecen de beneficios sociales netos pueden verse obligadas a elegir entre el riesgo de infección y el riesgo de caer en la pobreza y el hambre (OIT, 2020).

De hecho, se ha demostrado que los tests, el aislamiento y la cuarentena generalizados, combinados con los cambios de comportamiento de la población (distanciamiento físico, uso de máscaras, higiene de las manos) - que tienen un impacto social y económico menos perturbador - contienen con éxito COVID-19 si se aplican de forma amplia y consistente (Cowling 2020). En resumen, cuanto más se controle a los individuos infectados y se rastreen y aíslen los contactos cercanos, menos restricciones se tendrán que imponer a los no infectados.

Se espera que los países aprendan esta lección y, estando mejor preparados, puedan evitar en el futuro la necesidad de cierres generalizados para responder a COVID-19 (y otras epidemias). Sin embargo, el resurgimiento de COVID-19 en Europa está demostrando lo difícil que es equilibrar los imperativos sanitarios y económicos/sociales. Hasta que una proporción suficientemente grande de la población no sea inmunizada mediante la vacunación o la infección, podrían seguir siendo necesarios los cierres temporales localizados o incluso generalizados en la lucha contra esta pandemia.

### **Prohibición de viajes y cierre de fronteras**

Desde hace mucho tiempo se reconoce que tanto los viajes por tierra, mar y aire pueden ser rutas eficientes y rápidas para la propagación internacional de un virus pandémico (Hufnagel 2004, Hollingsworth 2007). Por consiguiente, las condiciones para restringir los movimientos de personas y bienes entre países en caso de emergencia de salud pública se describen en el Reglamento Sanitario Internacional de la OMS, adoptado por todos los Estados miembros de la OMS en 2005 (RSI 2005).

Al 18 de junio de 2020, casi todos los países (191) habían adoptado algunas medidas que restringen el movimiento de las personas desde que comenzó la pandemia de COVID-19. Las medidas iban desde el control de la entrada en el territorio de un Estado hasta el control de los desplazamientos dentro de un territorio, que comprendían el cierre parcial o total de las fronteras (125 países) y la suspensión de los vuelos internacionales (122 países).

Como han señalado algunos autores (Habibi 2020), estas medidas pueden ser contrarias al RSI de 2005, ya que no se basan en "principios científicos, pruebas científicas o asesoramiento de la OMS". En efecto, varios estudios científicos han demostrado cómo la limitada eficacia de la imposición de prohibiciones de viaje y cierres de fronteras para frenar la introducción y propagación de un virus epidémico o pandémico (como el de la gripe o el Ébola) tiene muchos efectos perjudiciales e incluso potencialmente contraproducentes (Brownstein 2006, Mateus 2014, Poletto 2014).

De hecho, las amplias restricciones de viaje y los cierres de fronteras no han impedido que el SARS-COV-2 llegue rápidamente a casi todos los países del planeta (véase la sección sobre Epidemiología). Aunque Italia fue el primero de Europa en imponer una prohibición de viaje a China, también fue el primer país europeo que experi-

mentó un brote importante de COVID-19. Australia ha impuesto una prohibición total de viajar desde el 24 de marzo que contribuyó inicialmente a detener la propagación del virus, pero no impidió que los ciudadanos que regresaban y los guardias de cuarentena mal capacitados rompieran las normas y provocaran un brote **importante en Melbourne**.

Una de las razones por las que las prohibiciones de viaje suelen ser ineficaces es que no se puede evitar que todo el mundo entre en un país. Algunas personas (por ejemplo, ciudadanos, residentes de larga duración, diplomáticos, tripulaciones de aviones o barcos, personal sanitario, hombres de negocios, etc.) suelen estar exentas y pueden viajar en virtud de acuerdos nacionales o internacionales. Otras (por ejemplo, los migrantes ilegales) pueden cruzar las fronteras de manera no oficial.

Algunos autores también han señalado cómo las prohibiciones de viaje y los cierres de fronteras pueden restringir la circulación del personal sanitario, el equipo y los suministros sanitarios vitales (por ejemplo, medicinas, PEP, reactivos de pruebas y equipo), especialmente necesarios en los países con recursos limitados (Devi 2020). Otros sugieren que la detección temprana, el lavado de manos, el autoaislamiento y la cuarentena de los hogares serán probablemente más eficaces que las restricciones de viaje para mitigar esta pandemia (Chinazzi 2020).

Por otro lado, el **daño económico de las prohibiciones de viaje** ha sido sustancial. Las actividades de las líneas aéreas, los aeropuertos, las agencias de viajes, los hoteles y los centros turísticos se han detenido básicamente en el punto álgido de la pandemia. Eurocontrol ha registrado un descenso del 90% en el número de pasajeros aéreos en Europa a finales de abril. Esta cifra ha mejorado con la reapertura de las fronteras, pero sigue siendo de -50% en comparación con 2019 a mediados de julio. En mayo, la **Organización Mundial del Turismo de las Naciones Unidas** (OMT) proyectó la pérdida económica potencial para la industria turística en todo el mundo entre 910.000 y 1,2 billones de dólares, con 100-120 millones de puestos de trabajo en peligro.

Las prohibiciones generalizadas de viajar y los cierres de fronteras pueden reducir el riesgo de propagación de un virus pandémico pero, al igual que los cierres generalizados, son herramientas poco contundentes. Afectan a un gran número de personas no infectadas, causan un impacto sustancial en la economía y el comercio, y pueden dar lugar a una falsa sensación de seguridad errónea y peligrosa en la población y las autoridades. La detección periódica y la cuarentena de todos los viajeros siguen siendo las formas más eficaces de evitar la transmisión local de un virus por los ca-

sos importados. Es de esperar que, una vez comprendido esto, se permita finalmente reanudar los viajes internacionales en un entorno seguro y controlado.<sup>3</sup>

### **Vacunar contra la gripe estacional y (casi) contra el COVID-19**

Varios autores (Richmond2020, Jaklevic 2020, Singer 2020, Rubin 2020, Maltezoua 2020) y organismos de salud pública recomiendan ampliar la vacunación contra la gripe estacional en el contexto de la pandemia COVID-19. Esto sigue a las preocupaciones sobre la potencial "doble epidemia" de COVID-19 y la gripe estacional durante los meses de invierno (Balakrishnan 2020, Gostin 2020). En efecto, existen muchas similitudes (pero también algunas diferencias importantes) entre las dos enfermedades (Solomon 2020, Zayet 2020, Faury 2020) que pueden complicar el diagnóstico diferencial para los pacientes sintomáticos, por ejemplo, rutas de transmisión similares, síntomas similares para los casos leves, grupos de alto riesgo similares para las complicaciones graves y la mortalidad. Una "doble epidemia" podría sobrecargar tanto los servicios de atención primaria como los hospitales, exigir un aumento importante de las solicitudes de diagnóstico, provocar un aislamiento y una cuarentena innecesarios de los casos de gripe e incluso aumentar el estigma y la discriminación de toda persona que presente síntomas de una infección respiratoria (Rubin 2020). Tampoco debe descartarse la posibilidad de una coinfección por COVID-19 y la gripe (Kim 2020). Las pruebas combinadas de diagnóstico del SARS-CoV-2 y de la gripe, recientemente aprobadas por la FDA y que se están evaluando en algunos países de Europa, podrían ser útiles para identificar rápidamente el o los patógenos implicados a partir de una sola muestra.

Aumentar la cobertura de la vacunación contra la gripe estacional entre los grupos de alto riesgo es una buena medida de salud pública por sí sola, ya que se estima que la gripe causa cerca de 10 millones de hospitalizaciones y entre 294.000 y 518.000 muertes cada año (Paget 2019, CDC-EE.UU.). También es una medida esencial en la respuesta a COVID-19 para evitar un posible colapso de los sistemas de atención de la salud y el consiguiente aumento de la mortalidad y la morbilidad.

Lamentablemente, la adopción regular de la vacuna antigripal en los grupos de alto riesgo (> 65 años de edad) ha sido en el pasado muy insuficiente, con un promedio de alrededor del 50% en los países de la OCDE. Además de los esfuerzos por aumentar la cobertura en los grupos de riesgo recomendados, se han sugerido otras medidas, como la reducción de la edad recomendada para la vacunación de 65 a 60 años, la

---

<sup>3</sup> Declaración del COI: El autor colaborador ha estado varado desde marzo de 2020, sin poder reunirse, como estaba previsto, con sus parientes lejanos debido a las restricciones de viaje de COVID-19.

vacunación universal de los niños de 6 meses a 17 años, la vacunación obligatoria para todos los trabajadores de la salud, incluidos todos los trabajadores y visitantes de los centros de atención a largo plazo (Balakrishnan 2020, Gostin 2020, CDC).

Sin embargo, la aplicación generalizada de estas medidas adicionales no será sencilla. Habrá que abordar las habituales preocupaciones erróneas sobre la seguridad de las vacunas y las noticias falsas más recientes de los medios sociales sobre la [posibilidad de que la vacuna contra la gripe cause COVID-19](#). La reducción de las conductas de búsqueda de atención médica debido al temor a la infección por SARS-CoV-2 también podría ser un desafío. Además, a pesar de [los esfuerzos de los fabricantes de vacunas](#) y del importante aumento de la capacidad de producción de vacunas contra la gripe en la última década, debido en parte a la preparación para una posible pandemia de gripe (Rockman 2020), es [poco probable que la disponibilidad de la vacuna sea suficiente para satisfacer ese aumento de la demanda](#), al menos para la próxima temporada de gripe del hemisferio norte en 2020-21.

La definición de la composición de la vacuna contra la gripe estacional es acordada por un grupo consultivo de expertos en gripe de la OMS. Sobre la base de un análisis de los datos de los [estudios de vigilancia de la gripe](#), de laboratorio y clínicos, reunidos a través del [Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta a la Gripe](#) (GISRS) de la OMS, el grupo formula recomendaciones sobre la composición de la nueva vacuna contra la gripe. Las reuniones del grupo consultivo se celebran en febrero (para la vacuna contra la gripe estacional del hemisferio norte) y en septiembre (para la vacuna del hemisferio sur) a fin de disponer de tiempo suficiente (7 a 9 meses) para producir las dosis de vacuna necesarias (Dunning 2020).

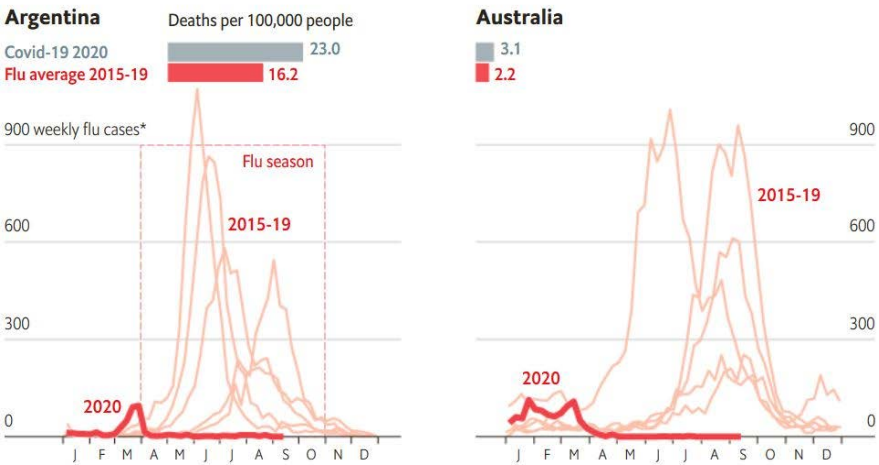
La [eficacia de la vacuna contra la gripe puede variar de una temporada a otra, dependiendo de la similitud o "coincidencia" entre la vacuna contra la gripe y los virus de la gripe que se propagan en la comunidad](#). Durante los años en los que la vacuna de la gripe no está bien adaptada a los virus de la gripe en circulación, [la eficacia puede ser tan baja como el 20%, llegando al 60% en los años en los que hay una buena adaptación](#). Sin embargo, se ha demostrado que vacunas contra la gripe aún menos eficaces reducen considerablemente la carga de los casos graves de gripe, la admisión en las UCI y las muertes relacionadas con la gripe (Thompson 2018, Ferdinands 2019).

En varios estudios recientes se ha informado de que los indicadores de la actividad de la gripe han disminuido considerablemente en 2020 tanto en el [hemisferio septentrional](#) (por ejemplo, en Asia y los Estados Unidos) como en el meridional, incluso en los países que aplicaron [medidas de cierre limitadas](#) (Soo 2020, Olsen 2020, Itaya 2020). La disminución de la actividad de la gripe estuvo estrechamente relacionada con la introducción de intervenciones para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 (Choe 2020). Se trata de una noticia realmente buena, ya que las pruebas sobre la eficacia de las intervenciones de salud pública para frenar la propagación de la gripe

han sido por lo demás limitadas (Fong 2020, Xiao 2020, Ryu 2020). Si estos hallazgos se confirman durante la próxima temporada de invierno en el hemisferio norte, no sólo evitaríamos los peligros de una "doble epidemia", sino que tendríamos la confirmación de la eficacia de las intervenciones no farmacéuticas. Podrían convertirse en intervenciones estándar, además de la vacunación, para reducir la carga sanitaria de la gripe estacional y otras infecciones respiratorias en los grupos de alto riesgo.

Por otra parte, la limitada detección y aislamiento de los virus de la gripe en circulación por el sistema de vigilancia de la OMS reducirá la disponibilidad de datos actualizados y sólidos para la decisión sobre la composición de la vacuna antigripal para 2021-22, lo que plantea el peligro de una mala correspondencia entre las futuras vacunas antigripales y los virus de la gripe en circulación.

### → Lockdowns have all but eliminated flu season in the southern hemisphere



**Figura 3.** El hemisferio sur se saltó la temporada de gripe en 2020 - Los esfuerzos para detener el covid-19 han tenido al menos un efecto secundario bienvenido. The Economist 2020, publicado el 12 de septiembre. Texto completo: <https://www.economist.com/graphic-detail/2020/09/12/the-southern-hemisphere-skipped-flu-season-in-2020>. Reproducido con permiso.

Otras posibles buenas noticias podrían provenir de la investigación sobre los efectos de la vacunación contra la gripe en la gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Entre los pocos estudios disponibles, un documento reciente (Fink2020) informa sobre el análisis de los datos de 92.664 casos confirmados de COVID-19 en el Brasil que muestran que los pacientes que recibieron una vacuna trivalente contra la gripe durante la última campaña (marzo de 2020) experimentaron en promedio un 8% menos de probabilidades de necesitar tratamiento de cuidados intensivos, un 18% menos de probabilidades de requerir apoyo respiratorio invasivo y un 17% menos de

probabilidades de muerte. Se llegó a conclusiones similares en otro documento previo a la impresión en el que se modelaban los datos de mortalidad de COVID-19 y la reciente cobertura de la vacunación contra la gripe en los Estados Unidos (Zanettini2020).

Es evidente que se necesitan más estudios antes de llegar a conclusiones, pero las pruebas disponibles indican que el aumento de la cobertura de la vacunación contra la gripe podría dar lugar a beneficios directos e indirectos en cuanto a la reducción de la morbilidad y la mortalidad tanto por la COVID-19 como por la gripe. Además de los beneficios a largo plazo de la ampliación de la producción y la absorción de la vacuna contra la gripe, estos esfuerzos serán de gran valor para la puesta en marcha de las vacunas COVID-19, ya que la producción, distribución y promoción de la absorción de las nuevas vacunas se enfrentará a retos similares y deberá dar prioridad a las mismas poblaciones vulnerables (Jaklevic 2020, Mendelson 2020).

## ¿Contención o mitigación de COVID-19?

Las intervenciones de salud pública para controlar un brote o una epidemia tienen por objeto lograr dos objetivos separados pero vinculados (Zhang 2020 , OCDE 2020):

- **Contener** la propagación minimizando el riesgo de transmisión de personas infectadas a personas no infectadas, **suprimiendo finalmente la transmisión** y poniendo fin al brote.
- **Mitigar** el impacto frenando la propagación de la enfermedad y protegiendo al mismo tiempo a los que corren mayor riesgo. Sin detener el brote, esto "aplanaría la curva epidémica", reduciría la carga de la enfermedad y evitaría un pico en la demanda de atención médica. En el caso de nuevos patógenos emergentes, también se ganaría tiempo para desarrollar tratamientos o vacunas eficaces (Djidjou-Demasse 2020).

**Las estrategias de contención** se basan en gran medida en la detección de casos y el seguimiento de contratos, el aislamiento y la cuarentena. Suelen aplicarse con mayor éxito en las primeras etapas de un brote o epidemia, cuando el número de casos todavía es manejable por el sistema de salud pública (Hellewell 2020). Cuando las medidas de contención son insuficientes o se aplican demasiado tarde, **la mitigación se convierte en** la única opción, por lo general mediante la imposición de medidas preventivas generalizadas como el cierre de actividades no esenciales, el distanciamiento social, el uso obligatorio de máscaras o los cierres (Parodi 2020, Walker 2020) .

Durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19, varios países (China, Vietnam, Corea del Sur, Australia y Nueva Zelandia) han demostrado cómo la aplicación de un paquete completo y oportuno de políticas agresivas y combinadas de contención y mitigación puede ser eficaz para suprimir la epidemia de COVID-19, al menos

a corto plazo. Otros países (la mayoría de los países de Europa) no han podido suprimir la transmisión pero han logrado, al menos temporalmente, mitigar el impacto y reducir la propagación del SARS-CoV-2 a niveles aceptables durante los meses de verano. En otros, la pandemia se está propagando sin fin (por ejemplo, en los Estados Unidos, el Brasil y la mayor parte de América Latina) y una segunda ola de infecciones se está haciendo evidente en varios países europeos. En cualquier caso, mientras el virus se esté propagando activamente en cualquier parte del mundo, ningún país puede sentirse seguro (como lo demuestran los recientes brotes en Victoria, Australia y Nueva Zelanda). La lucha contra el SARS-CoV-2 está lejos de haber terminado.

## Conclusión

A pesar de los rápidos progresos de los últimos meses, todavía faltan algunos meses para que se disponga de una vacuna eficaz o de tratamientos antivirales. Mientras tanto, los países siguen luchando por encontrar la combinación adecuada de medidas preventivas (y el equilibrio correcto entre las prioridades sanitarias y socioeconómicas) para construir una respuesta eficaz a la pandemia de COVID-19.

Encontrar la combinación de prevención adecuada significa identificar cuáles son las medidas más rentables que pueden aplicarse ampliamente para reducir o detener la transmisión del virus. Para ello, necesitamos una mejor comprensión de cómo se propaga este virus y cuán efectivas son las diferentes medidas preventivas. Sólo una mayor investigación y una mejor ciencia proporcionarán esta información.

Sin embargo, encontrar el equilibrio adecuado también significa reconocer que algunas medidas pueden ser eficaces, pero conllevan costos sociales, económicos, políticos, educativos e incluso sanitarios muy elevados. Estas son decisiones políticas. Por ejemplo, muchos países europeos se han esforzado mucho por evitar que se vuelvan a imponer cierres generalizados estrictos, cierres de fronteras o prohibiciones de viaje. Estas medidas son simplemente demasiado costosas para que la sociedad las acepte.

El mejor escenario es poder responder a un nuevo grupo de casos o a la aceleración de la propagación del virus, debido a acontecimientos de "superdispersión" o a una relajación de las medidas preventivas individuales, mediante medidas de salud pública localizadas y limitadas en el tiempo, cuya eficacia se juzga por una mejor y oportuna vigilancia de la propagación del virus. Incluso en ausencia de vacunas o tratamientos contra el COVID-19 y de un conocimiento amplio de la respuesta inmunológica al SARS-CoV-2, los países pueden navegar por las vías de la reducción de la transmisión, la disminución de las enfermedades graves y la mortalidad, y la disminución de las perturbaciones económicas a corto y largo plazo (Bedford 2020). No es lo ideal, no es estar "de vuelta a la normalidad", pero mientras esperamos la dispo-



nibilidad generalizada de las nuevas "balas de plata" es probablemente la mejor opción que tenemos en este momento para contener esta pandemia.

## Referencias

### Prevention at the personal level

#### Good respiratory hygiene/cough etiquette.

- Chavis S, Ganesh N. **Respiratory Hygiene and Cough Etiquette**. Infection Control in the Dental Office 2019; 91-103. Published 2019 Nov 18. Full-text: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30085-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30085-2_7)

#### Face masks

- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. **Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis**. Lancet. 2020 Jun 1:S0140-6736(20)31142-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32497510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Meselson M. **Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2**. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):2063. PubMed: <https://pubmed.gov/32294374>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009324>
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT. **Reducing transmission of SARS-CoV-2**. Science. 2020 May 27; eabc6197. PubMed: <https://pubmed.gov/32461212>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6197>
- Chan JF, Yuan S, Zhang AJ, et al. **Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Clin Infect Dis. 2020 May 30:ciaa644. PubMed: <https://pubmed.gov/32472679>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa644>
- Howard, J, Huang A, Li Z, et al. **Face Masks Against COVID-19: An Evidence Review**. Preprints 2020, 2020040203 (Full-text: <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0203.v2>).
- Renyi Zhang, View ORCID ProfileYixin Li, Annie L. Zhang, View ORCID ProfileYuan Wang, and Mario J. Molina **Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19** PNAS June 30, 2020 117 (26) 14857-14863; first published June 11, 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2009637117>

- Eikenberry SE, Mancuso M, Iboi E, et al. **To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic.** *Infect Dis Model.* 2020 Apr 21;5:293-308. PubMed: <https://pubmed.gov/32355904>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.04.001>. eCollection 2020
- Fikenzer, S., Uhe, T., Lavall, D. *et al.* **Effects of surgical and FFP2/N95 face masks on cardiopulmonary exercise capacity.** *Clin Res Cardiol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01704-y>
- **Mask use in the context of COVID-19.** Interim guidance 1 December 2020 [https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications/i/item/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)

## Hand Hygiene

- Kwok YL, Gralton J, McLaws ML. **Face touching: a frequent habit that has implications for hand hygiene.** *Am J Infect Control.* 2015 Feb;43(2):112-4. PubMed: <https://pubmed.gov/25637115>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.10.015>
- Kratzel A, Todt D, V'kovski P, et al. **Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 13;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32284092> Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200915>
- Charles W. Schmidt **Lack of Handwashing Access: A Widespread Deficiency in the Age of COVID-19** *Environmental Health Perspectives* 2020 128:6 CID: 064002 <https://doi.org/10.1289/EHP7493>
- Kevin P Fennelly, MD **Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control** *Lancet Respir Med* 2020Published OnlineJuly 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30323-](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30323-)
- WHO Interim recommendations on obligatory hand hygiene against transmission of COVID-19. 1 April 2020
- Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations

## Physical/Social distancing and avoiding crowded conditions

- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, et al. **Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China.** *Science.* 2020 Apr 29:eabb8001. PubMed: <https://pubmed.gov/32350060>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>

- Du Z, Xu X, Wang L, et al. **Effects of Proactive Social Distancing on COVID-19 Outbreaks in 58 Cities, China.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep;26(9):2267-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32516108>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.201932>
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. **Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period.** *Science.* 2020 May 22;368(6493):860-868. PubMed: <https://pubmed.gov/32291278>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
- Alagoz O, Sethi A, Patterson B, et al. **Impact of Timing of and Adherence to Social Distancing Measures on COVID-19 Burden in the US: A Simulation Modeling Approach.** *MedRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.20124859> [published Online First: 9th June, 2020]
- WHO **Considerations for public health and social measures in the workplace in the context of COVID-19** Published online 10 May 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/considerations-for-public-health-and-social-measures-in-the-workplace-in-the-context-of-covid-19>
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. **Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet.* 2020 Jun 27;395(10242):1973-1987. PubMed: <https://pubmed.gov/32497510>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)
- Nazrul Islam, Stephen J Sharp, Gerardo Chowell, Sharmin Shabnam, Ichiro Kawachi, Ben Lacey, Joseph M Massaro, Ralph B D'Agostino Sr, Martin White. **Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries** *BMJ* 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2743> (Published 15 July 2020)
- Zeshan Qureshi, Nicholas Jones, Robert Temple, Jessica PJ Larwood, Trisha Greenhalgh, Lydia Bourouiba. **What is the evidence to support the 2-metre social distancing rule to reduce COVID-19 transmission?** *CEBM*, Published Online June 22, 2020. Full-text: <https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-evidence-to-support-the-2-metre-social-distancing-rule-to-reduce-covid-19-transmission/>

- Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. **Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19?** BMJ. 2020 Aug 25;370:m3223. PubMed: <https://pubmed.gov/32843355>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3223>

### Speak quietly, don't shout (or sing)!

- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barraza S, Bouvier NM, Ristenpart WD. **Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness.** Sci Rep. 2019 Feb 20;9(1):2348. PubMed: <https://pubmed.gov/30787335>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38808-z>

### Household hygiene

- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Alex W H Chin; Julie T S Chu; Mahen R A Perera; Kenrie P Y Hui; Hui-Ling Yen; Michael C W Chan; et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions** Lancet 2020;April 02, 2020DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3)
- Radhika Gharpure; Candis M. Hunter; Amy H. Schnall; Catherine E. Barrett; Amy E. Kirby; Jasen Kunz; Kirsten Berling; Jeffrey W. Mercante; Jennifer L. Murphy; Amanda G. Garcia-Williams. **Knowledge and Practices Regarding Safe Household Cleaning and Disinfection for COVID-19 Prevention – United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. May 2020 Early Release / June 5, 2020 / 69** [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e2.htm?s\\_cid=mm6923e2\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6923e2.htm?s_cid=mm6923e2_w)
- Chang A, Schnall AH, Law R, et al. **Cleaning and Disinfectant Chemical Exposures and Temporal Associations with COVID-19 - National Poison Data System, United States, January 1, 2020-March 31, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 24;69(16):496-498. PubMed: <https://pubmed.gov/32324720>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6916e1>

## Prevention at the community/societal levels

### Widespread testing, quarantine and intensive contact tracing

- Sheridan C. **Coronavirus and the race to distribute reliable diagnostics.** *Nat Biotechnol.* 2020 Apr;38(4):382-384. PubMed: <https://pubmed.gov/32265548>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41587-020-00002-2>
- Li Z, Chen Q, Feng L, et al. **Active case finding with case management: the key to tackling the COVID-19 pandemic.** *Lancet.* 2020 Jul 4;396(10243):63-70. PubMed: <https://pubmed.gov/32505220>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31278-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31278-2)
- Lam HY, Lam TS, Wong CH, et al. **The epidemiology of COVID-19 cases and the successful containment strategy in Hong Kong-January to May 2020.** *Int J Infect Dis.* 2020 Jun 21;98:51-58. PubMed: <https://pubmed.gov/32579906>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.057>
- Park YJ, Choe YJ, Park O, Park SY, Kim YM, Kim J, et al. **Contact tracing during coronavirus disease outbreak, South Korea, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Oct [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2610.201315>
- **Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed.** ECDC, April 2020
- Salathé M, Althaus CL, Neher R, et al. **COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation.** *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar 19;150:w20225. PubMed: <https://pubmed.gov/32191813>. Full-text: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20225>. eCollection 2020 Mar 9
- Mallapaty, Smriti. **The mathematical strategy that could transform coronavirus testing.** *Nature* ; 583(7817): 504-505, 2020 Jul. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02053-6>

### Quarantine and isolation of suspected or confirmed cases

- **Discontinuation of Isolation for Persons with COVID-19 Not in Healthcare Settings.** US CDC Interim Guidance Updated July 20, 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-in-home-patients.html>
- Little P, Read RC, Amlôt R, et al. **Reducing risks from coronavirus transmission in the home-the role of viral load.** *BMJ.* 2020 May 6;369:m1728. PubMed: <https://pubmed.gov/32376669>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1728>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. **Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 27:S1473-3099(20)30287-

5. PubMed: <https://pubmed.gov/32353347>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- Wu J, Huang Y, Tu C, et al. **Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020**. Clin Infect Dis. 2020 May 11:ciaa557. PubMed: <https://pubmed.gov/32392331>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa557>
  - **Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCoV) infection** WHO 10 January 2020 (Interim Guidance) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf>
  - **Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation** WHO Scientific Brief, 17 June 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>
  - Muge Cevik, Matthew Tate, Oliver Lloyd, Alberto Enrico Maraolo, Jenna Schafers, Antonia Ho **SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis** medRxiv 2020.07.25.20162107; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.25.20162107>

#### Test. Treat. Track.

- **Contact tracing in the context of COVID-19: Interim guidance**, WHO 10 May 2020
- Steinbrook R. **Contact Tracing, Testing, and Control of COVID-19-Learning From Taiwan**. JAMA Intern Med. 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356871>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2072>
- Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. **Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset**. JAMA Intern Med. 2020 May 1:e202020. PubMed: <https://pubmed.gov/32356867>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- Keeling MJ, Hollingsworth TD, Read JM. **Efficacy of contact tracing for the containment of the 2019 novel coronavirus (COVID-19)**. J Epidemiol Community Health. 2020 Jun 23:jech-2020-214051. PubMed: <https://pubmed.gov/32576605>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-214051>

## Tracking apps

- Jia JS, Lu X, Yuan Y, Xu G, Jia J, Christakis NA. **Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China.** Nature. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32349120>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y>
- Oliver N, Lepri B, Sterly H, et al. **Mobile phone data for informing public health actions across the COVID-19 pandemic life cycle.** Sci Adv. 2020 Jun 5;6(23):eabc0764. PubMed: <https://pubmed.gov/32548274>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc0764>
- Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. **Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing.** Science. 2020 May 8;368(6491):eabb6936. PubMed: <https://pubmed.gov/32234805>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6936>

## Mandatory face masks

- **Recommendation Regarding the Use of Cloth Face Coverings, Especially in Areas of Significant Community-Based Transmission,** US CDC 2020
- **Considerations for Wearing Masks. Help Slow the Spread of COVID-19.** US CDC, July 2020
- **WHO Advice on the use of masks in the context of COVID-19,** Interim guidance, 5 June 2020
- **European Centre for Disease Prevention and Control. Using face masks in the community.** Stockholm: ECDC; 2020

## Ban on mass gatherings

- McCloskey B, Zumla A, Ippolito G, et al. **Mass gathering events and reducing further global spread of COVID-19: a political and public health dilemma.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1096-1099. PubMed: <https://pubmed.gov/32203693>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30681-4)
- Ebrahim SH, Memish ZA. **COVID-19 - the role of mass gatherings.** Travel Med Infect Dis. 2020 Mar-Apr;34:101617. PubMed: <https://pubmed.gov/32165283>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101617>
- **Key planning recommendations for mass gatherings in the context of the current COVID-19 outbreak,** WHO Interim guidance 29 May 2020 <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332235>

## Localized and nationwide Lockdowns

- Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, et al. **Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study.** *Lancet Public Health.* 2020 May;5(5):e279-e288. PubMed: <https://pubmed.gov/32311320>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30090-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30090-6)
- Hsiang, S., Allen, D., Annan-Phan, S. et al. **The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic.** *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2404-8>
- Anita Charlesworth, Toby Watt, Ruth Thorlby. **Early insight into the impacts of COVID-19 on care for people with long-term conditions.** Blog, 21 May 2020 The Health Foundation. <https://www.health.org.uk/news-and-comment/blogs/early-insight-into-the-impacts-of-covid-19-on-care-for-people-with-long-term>
- **Impact of lockdown measures on the informal economy - A summary** ILO Briefing note | 05 May 2020 [https://www.ilo.org/global/topics/employment-promotion/informal-economy/publications/WCMS\\_743534/lang--en/index.htm](https://www.ilo.org/global/topics/employment-promotion/informal-economy/publications/WCMS_743534/lang--en/index.htm)
- Louise Marshall, Jo Bibby, Isabel Abbs. **Emerging evidence on COVID-19's impact on mental health and health inequalities.** The Health Foundation. Published online on 18 June 2020. <https://www.health.org.uk/news-and-comment/blogs/emerging-evidence-on-covid-19s-impact-on-mental-health-and-health>
- Pierce M, Hope H, Ford T, et al. **Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population.** *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):883-892. PubMed: <https://pubmed.gov/32707037>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30308-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30308-4)
- Williams SN, Armitage CJ, Tampe T, et al. **Public perceptions and experiences of social distancing and social isolation during the COVID-19 pandemic: a UK-based focus group study** *BMJ Open* 2020;10:e039334. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039334 <https://bmjopen.bmj.com/content/10/7/e039334>
- Galea S, Merchant RM, Lurie N. **The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention.** *JAMA Intern Med.* 2020;180(6):817-818. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1562 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2764404>



- Bedford J, Enria D, Giesecke J, et al. **Living with the COVID-19 pandemic: act now with the tools we have.** Lancet. 2020 Oct 8;396(10259):1314-6. PubMed: <https://pubmed.gov/33038947>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32117-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32117-6)

### Travel bans/border closures

- Hufnagel L, Brockmann D, Geisel T. **Forecast and control of epidemics in a globalized world.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 19;101(42):15124-9. PubMed: <https://pubmed.gov/15477600>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308344101>
- Hollingsworth TD, Ferguson NM, Anderson RM. **Frequent travelers and rate of spread of epidemics.** Emerg Infect Dis. 2007 Sep;13(9):1288-94. PubMed: <https://pubmed.gov/18252097>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid1309.070081>
- **#COVID19 Government Measures Dataset**, ACAPS, 2020
- Habibi R, Burci GL, de Campos TC, et al. **Do not violate the International Health Regulations during the COVID-19 outbreak.** Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):664-666. PubMed: <https://pubmed.gov/32061311>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30373-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30373-1)
- **WHO International Health Regulations, WHA 58.3, 2nd edn.** World Health Organization, Geneva 2005 <https://www.who.int/ihr/9789241596664/en/>
- **Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak**, WHO 29 February 2020
- Brownstein JS, Wolfe CJ, Mandl KD. **Empirical evidence for the effect of airline travel on inter-regional influenza spread in the United States.** PLoS Med. 2006 Sep;3(10):e401. PubMed: <https://pubmed.gov/16968115>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030401>
- Mateus ALP, Otete HE, Beck CR, Dolan GP, Nguyen-Van-Tam JS **Effectiveness of travel restrictions in the rapid containment of human influenza: a systematic review.** Bull World Health Organ 2014;92:868-880D doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.14.13559>
- Poletto C, Gomes MF, Pastore y Piontti A, et al. **Assessing the impact of travel restrictions on international spread of the 2014 West African Ebola epidemic.** Euro Surveill. 2014 Oct 23;19(42):20936. PubMed: <https://pubmed.gov/25358040>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.42.20936>

- Devi S. **Travel restrictions hampering COVID-19 response.** Lancet. 2020 Apr 25;395(10233):1331-1332. PubMed: <https://pubmed.gov/32334692>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30967-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30967-3)
- Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, et al. **The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak** Science 2020 Apr 24;368(6489):395-400. <https://science.sciencemag.org/content/368/6489/395>
- Suau-Sanchez P, Voltes-Dorta A, Cugueró-Escofet N. **An early assessment of the impact of COVID-19 on air transport: Just another crisis or the end of aviation as we know it?** J Transp Geogr. 2020 Jun;86:102749. PubMed: <https://pubmed.gov/32834670>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jtrangeo.2020.102749>
- Mangili A, Gendreau MA. **Transmission of infectious diseases during commercial air travel.** Lancet. 2005 Mar 12-18;365(9463):989-96. PubMed: <https://pubmed.gov/15767002>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71089-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71089-8)
- Arnold Barnett **Covid-19 Risk Among Airline Passengers: Should the Middle Seat Stay Empty?** medrxiv.org doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20143826>
- Browne A, Ahmad SS, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. **The roles of transportation and transportation hubs in the propagation of influenza and coronaviruses: a systematic review.** J Travel Med. 2016 Jan 18;23(1):tav002. PubMed: <https://pubmed.gov/26782122>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/tav002>
- Schwartz KL, Murti M, Finkelstein M, et al. **Lack of COVID-19 transmission on an international flight.** CMAJ. 2020 Apr 14;192(15):E410. PubMed: <https://pubmed.gov/32392504>. Full-text: <https://doi.org/10.1503/cmaj.75015>
- <https://www.weforum.org/agenda/2020/04/covid19-airports-pandemics-public-health/>

### Vaccinate for seasonal influenza and for COVID-19 (not yet available)

- Solomon DA, Sherman AC, Kanjilal S. **Influenza in the COVID-19 Era.** JAMA. 2020 Aug 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32797145>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14661>

- Richmond H, Rees N, McHale S, Rak A, Anderson J. **Seasonal influenza vaccination during a pandemic.** Hum Vaccin Immunother. 2020 Jul 31;1-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32735161>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1793713>
- Jaklevic MC. **Flu Vaccination Urged During COVID-19 Pandemic.** JAMA. 2020 Sep 8;324(10):926-927. PubMed: <https://pubmed.gov/32818238>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15444>
- Singer BD. **COVID-19 and the next influenza season.** Sci Adv. 2020 Jul 29;6(31):eabd0086. PubMed: <https://pubmed.gov/32789184>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd0086>
- Rubin R. **What Happens When COVID-19 Collides With Flu Season?** JAMA. 2020 Sep 8;324(10):923-925. PubMed: <https://pubmed.gov/32818229>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15260>
- Maltezou HC, Theodoridou K, Poland G. **Influenza immunization and COVID-19.** Vaccine. 2020 Sep 3;38(39):6078-6079. PubMed: <https://pubmed.gov/32773245>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.058>
- Balakrishnan VS. **In preparation for a COVID-19-influenza double epidemic** Lancet Microbe 2020, Volume 1, ISSUE 5, e199, published: September 2020. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30130-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30130-0)
- Gostin LO, Salmon DA. **The Dual Epidemics of COVID-19 and Influenza: Vaccine Acceptance, Coverage, and Mandates.** JAMA. 2020 Jul 28;324(4):335-336. PubMed: <https://pubmed.gov/32525519>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10802>
- Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. **Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster.** Microbes Infect. 2020 Jun 16:S1286-4579(20)30094-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32561409>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.016>
- Fauray H, Courboulès C, Payen M, et al. **Medical features of COVID-19 and influenza infection: A comparative study in Paris, France.** J Infect. 2020 Aug 14:S0163-4453(20)30551-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32798533>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.017>
- Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. **Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens.** JAMA. 2020 May 26;323(20):2085-2086. PubMed: <https://pubmed.gov/32293646>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>

- Paget J, Spreuwenberg P, Charu V, et al. **Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project.** J Glob Health. 2019 Dec;9(2):020421. PubMed: <https://pubmed.gov/31673337>. Full-text: <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020421>
- Rockman S, Laurie K, Barr I. **Pandemic Influenza Vaccines: What did We Learn from the 2009 Pandemic and are We Better Prepared Now?** Vaccines (Basel). 2020 May 7;8(2):211. PubMed: <https://pubmed.gov/32392812>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020211>
- Thompson MG, Pierse N, Sue Huang Q et al. **Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015.** Vaccine. 2018; 36(39):5916-5925. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.028>
- Ferdinands JM, Gaglani M, Martin ET, et al. **Prevention of Influenza Hospitalization Among Adults in the United States, 2015-2016: Results From the US Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network (HAIVEN).** J Infect Dis. 2019 Sep 13;220(8):1265-1275. PubMed: <https://pubmed.gov/30561689>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy723>
- Dunning J, Thwaites RS, Openshaw PJM. **Seasonal and pandemic influenza: 100 years of progress, still much to learn.** Mucosal Immunol. 2020 Jul;13(4):566-573. PubMed: <https://pubmed.gov/32317736>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0287-5>
- Soo, R., Chiew, C. J., Ma, S., Pung, R., & Lee, V. (2020). **Decreased Influenza Incidence under COVID-19 Control Measures, Singapore.** *Emerging Infectious Diseases*, 26(8), 1933-1935. Full-text: <https://dx.doi.org/10.3201/eid2608.201229>
- Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et al. **Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic - United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Sep 18;69(37):1305-1309. PubMed: <https://pubmed.gov/32941415>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937a6>
- Itaya T, Furuse Y, Jindai K. **Does COVID-19 infection impact on the trend of seasonal influenza infection? 11 countries and regions, from 2014 to 2020.** Int J Infect Dis. 2020 Aug;97:78-80. PubMed: <https://pubmed.gov/32492532>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.088>

- Choe YJ, Lee JK. **The Impact of Social Distancing on the Transmission of Influenza Virus, South Korea, 2020.** *Osong Public Health Res Perspect.* 2020 Jun;11(3):91-92. PubMed: <https://pubmed.gov/32494566>. Full-text: <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.3.07>
- Fong MW, Gao H, Wong JY, et al. **Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-Social Distancing Measures.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May;26(5):976-984. PubMed: <https://pubmed.gov/32027585>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2605.190995>
- Xiao J, Shiu EYC, Gao H, et al. **Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-Personal Protective and Environmental Measures.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May;26(5):967-975. PubMed: <https://pubmed.gov/32027586>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2605.190994>
- Ryu S, Gao H, Wong JY, et al. **Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-International Travel-Related Measures.** *Emerg Infect Dis.* 2020 May;26(5):961-966. PubMed: <https://pubmed.gov/32027587>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2605.190993>
- Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, et al. **Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil** *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 11 December 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111549>
- Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. **Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA.** *medRxiv.* 2020 Jun 26:2020.06.24.20129817. PubMed: <https://pubmed.gov/32607525>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20129817>
- Mendelson M. **Could enhanced influenza and pneumococcal vaccination programs help limit the potential damage from SARS-CoV-2 to fragile health systems of southern hemisphere countries this winter?** *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:32-33. PubMed: <https://pubmed.gov/32194236>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.030>

### Containment and mitigation of COVID-19

- Xiaoyan Zhang, Yuxuan Wang. **Comparison between two types of control strategies for the coronavirus disease 2019 pandemic.** *J Infect Dev Ctries* 2020 14(7):6 96-698. doi:10.3855/jidc. 12899

- **OECD Flattening the covid-19 peak: Containment and mitigation policies** Published online 24 March 2020 <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/flattening-the-covid-19-peak-containment-and-mitigation-policies-e96a4226/>
- Joel Hellewell, Sam Abbott, Amy Gimma, Nikos I Bosse, Christopher I Jarvis, Timothy W Russell, James D Munday, Adam J Kucharski, W John Edmunds. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** Lancet Glob Health 2020; 8: e488–96 Published Online February 28, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7)
- Parodi SM, Liu VX. **From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US.** JAMA. 2020;323(15):1441–1442. doi:10.1001/jama.2020.3882
- Walker PGT, Whittaker C, Watson OJ, et al. **The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries.** Science. 2020 Jul 24;369(6502):413–422. PubMed: <https://pubmed.gov/32532802>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc0035>
- Ramses Djidjou-Demasse, Yannis Michalakis, Marc Choisy, Mircea T. Sofonea, Samuel Alizon. **Optimal COVID-19 epidemic control until vaccine deployment.** medRxiv. 2020.04.02.20049189; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20049189>

### Environmental hygiene and disinfection

- **Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19**, WHO 16 May 2020
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. **Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents.** J Hosp Infect. 2020 Mar;104(3):246–251. PubMed: <https://pubmed.gov/32035997>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- **Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2**, ECDC, March 2020

### Hospitals and other health care settings

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507–513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143> . Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- **Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings** ECDC Second update – 31 March 2020

- **US CDC Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings (Update May 18, 2020)**
- Hoe Gan W, Wah Lim J, Koh D. **Preventing intra-hospital infection and transmission of COVID-19 in healthcare workers.** Saf Health Work. 2020 Mar 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32292622> . Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.03.001>
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. Pub-Med: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)

### Nursing facilities

- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. **Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2158-2160. PubMed: <https://pubmed.gov/32329972>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2009758>

### Long-term Care Institutions

- Yen MY, Schwartz J, King CC, Lee CM, Hsueh PR; **Society of Taiwan Prevention and Control. Recommendations for protecting against and mitigating the COVID-19 pandemic in long-term care facilities.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Apr 10;53(3):447-53. PubMed: <https://pubmed.gov/32303480>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.003>
- Lai CC, Wang JH, Ko WC, et al. **COVID-19 in long-term care facilities: An upcoming threat that cannot be ignored.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Apr 13;53(3):444-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32303483>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.008>

### Workplaces

- **Prevention and Mitigation of COVID-19 at Work ACTION CHECKLIST,** International Labor Organization 16 April 2020
- **Guidance on Preparing Workplaces for COVID-19,** US CDC and OSHA 3990-03 2020.

## Schools

- UK Department of Education **Guidance Actions for schools during the coronavirus outbreak** Updated 3 June 2020
- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. **SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics.** J Formos Med Assoc. 2020 Mar;119(3):670-673. PubMed: <https://pubmed.gov/32139299>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
- Lee B, Raszka WV Jr. **COVID-19 Transmission and Children: The Child is Not to Blame.** Pediatrics. 2020 May 26:e2020004879. PubMed: <https://pubmed.gov/32457212>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-004879>
- Ludvigsson JF. **Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic - a systematic review.** Acta Paediatr. 2020 May 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32430964>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15371>
- Sheikh A, Sheikh A, Sheikh Z, Dhama S. **Reopening schools after the COVID-19 lockdown.** J Glob Health. 2020 Jun;10(1):010376. PubMed: <https://pubmed.gov/32612815>. Full-text: <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010376>
- Stein-Zamir C, Abramson N, Shoob H, et al. **A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020.** Euro Surveill. 2020 Jul;25(29):2001352. PubMed: <https://pubmed.gov/32720636>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352>

## Prisons

- Yang H, Thompson JR. **Fighting covid-19 outbreaks in prisons.** BMJ. 2020 Apr 2;369:m1362. PubMed: <https://pubmed.gov/32241756>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1362>
- Burki T. **Prisons are "in no way equipped" to deal with COVID-19.** Lancet. 2020 May 2;395(10234):1411-1412. PubMed: <https://pubmed.gov/32359457>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30984-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30984-3)
- Barnert E, Ahalt C, Williams B. **Prisons: Amplifiers of the COVID-19 Pandemic Hiding in Plain Sight.** Am J Public Health. 2020 May 14:e1-e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32407126>. Full-text: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305713>



## Homeless shelters

- Tsai J, Wilson M. **COVID-19: a potential public health problem for homeless populations.** Lancet Public Health. 2020 Apr;5(4):e186-e187. PubMed: <https://pubmed.gov/32171054>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30053-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30053-0)
- Wood LJ, Davies AP, Khan Z. **COVID-19 precautions: easier said than done when patients are homeless.** Med J Aust. 2020 May;212(8):384-384.e1. PubMed: <https://pubmed.gov/32266965>. Full-text: <https://doi.org/10.5694/mja2.50571>
- Barbieri A. **CoViD-19 in Italy: homeless population needs protection.** Recent Prog Med. 2020 May;111(5):295-296. PubMed: <https://pubmed.gov/32448878>. Full-text: <https://doi.org/10.1701/3366.33409>
- Stein-Zamir Chen , Abramson Nitza , Shoob Hanna , Libal Erez , Bitan Menachem , Cardash Tanya , Cayam Refael , Miskin Ian . **A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening,** Israel, May 2020. Euro Surveill. 2020;25(29):pii=2001352. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352>



## 4. Vacunas

Thomas Kamradt

Bernd Sebastian Kamps

Revisado el 23 de mayo

Traducción: [Jesús García-Rosales Delgado](#)

### Vacunas aprobadas

Hasta el 23 de mayo de 2021, cuatro vacunas COVID-19 han sido aprobadas o autorizadas para su uso de emergencia en la UE o en los EE.UU. (véase también el cuadro 1):

- La vacuna de **BioNTech/Pfizer**. Nombre comercial: Comirnaty™ (tozinameran, antes conocido como BNT162b2).
- La vacuna **Moderna**, también conocida como mRNA-1273
- La vacuna de **AstraZeneca/Universidad de Oxford**. Nombre comercial: Vaxzevria™/Covishield™ (anteriormente conocida como ChAdOx1 nCoV-19, AZD1222).
- La vacuna de **Johnson & Johnson (Janssen)**, también conocida como Ad26.COV2.S

Fuera de la UE y los Estados Unidos, se han aprobado otras cuatro vacunas candidatas:

- BBIBP-CorV, Sinopharm y el Instituto de Productos Biológicos de Pekín - aprobado por primera vez en China el 30 de diciembre de 2020.
- Covaxin, Bharat Biotech - aprobado por primera vez en la India el 3 de enero de 2021.
- Sputnik-V, Instituto de Investigación Gamaleya - aprobado por primera vez en Rusia, 28 de diciembre de 2020.
- Convidecia, CanSinoBIO - aprobado por primera vez en China, 25 de febrero de 2021.

**Tabla 1.** Vacunas contra el SARS-CoV-2 aprobadas en Europa (EMA) y Estados Unidos (FDA)

<b>Fabricante Vaccine™</b>	<b>Eficacia Almacenamiento</b>	<b>Edad</b>	<b>Inyecciones</b>	<b>Referencias</b>
<b>BioNTech/Pfizer</b> <i>Comirnaty™</i> (Tozinameran, antes BNT162b2)	95% <i>De -25°C a -15°C durante un máximo de dos semanas (de -13°F a 5°F)</i>	16+ años	2 x 3 semanas de diferencia	Polaco 2020 Mulligan 2020 FDA EUA Documento informativo de la FDA Documento informativo del patrocinador Recomendación de uso
<b>Moderna</b> <i>N.N.™</i> ARNm-1273	94% -20°C (-4°F)	18+ años	2 x 4 semanas de diferencia	Polaco 2020 Jackson 2020 FDA EUA Documento informativo de la FDA Documento informativo del patrocinador Recomendación de uso
<b>AstraZeneca y la Universidad de Oxford</b> <i>Vaxzevria™</i> (antes AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19)	62-90% 2-8°C ( <i>nevera</i> ) (36-46°F)	18+ años Más de 55 años Más de 65 años Suspendido (véase más abajo*)	2 x hasta 12 semanas de diferencia	Voysey 2020 Folegatti 2020 Decisión de la MHRA EMA 20210129 Resumen de la EMA
<b>Johnson &amp; Johnson (Janssen)</b> <i>N.N.™</i> Ad26.COVS.2	67% 2-8°C ( <i>nevera</i> ) (36-46°F)	18 años o más	1 x	FDA 20210226 EMA 20210311 Stephenson 2021

Tras la aparición inusualmente frecuente de [trombosis de las venas del seno cerebral](#) menos de dos semanas después de la inyección de la vacuna de AstraZeneca (sobre todo en mujeres jóvenes), varios países europeos suspendieron el uso de la vacuna (Países Bajos, Dinamarca, Noruega) o restringieron su uso a personas de más de 55 años (Francia, Canadá), más de 60 (Alemania) o más de 65 (Suecia, Finlandia). Las autoridades alemanas están estudiando la posibilidad de ofrecer una segunda inyección con otra vacuna.

En diciembre de 2020, un ministro belga tuiteó el precio que la UE había acordado pagar por las vacunas COVID ([The Guardian](#)). La vacuna de la [Universidad de Oxford/AstraZeneca](#) es la más barata y Moderna la más cara:

1. BioNTech/Pfizer: 12 euros.
2. Moderna/NIAID: 18 dólares.
3. Universidad de Oxford/AstraZeneca: 1,78 euros (1,61 libras).
4. Johnson & Johnson: 8,50 dólares (6,30 libras).

Inicialmente, AstraZeneca se había comprometido a suministrar dosis a precio de coste durante al menos el tiempo que dure la pandemia y en los países más pobres a perpetuidad. Sin embargo, según un artículo de prensa, un acuerdo entre AstraZeneca y un fabricante brasileño parece definir que el "periodo de la pandemia" termina el 1 de julio de 2021. El periodo podría ampliarse, pero sólo si "AstraZeneca, actuando de buena fe, considera que la pandemia de SARS-COV-2 no ha terminado" ([Financial Times](#), [8 de octubre de 2020](#)).

## Eficacia

Las vacunas contra la COVID-19 actualmente autorizadas ofrecen una muy buena protección contra la infección por la cepa histórica de Wuhan y la variante B.1.1.7. La eficacia estimada de la vacuna de BioNTech/Pfizer tras la segunda dosis fue del 92% para la infección documentada, del 94% para la COVID-19 sintomática, del 87% para la hospitalización y del 92% para la COVID-19 grave ([Dagan 2021](#)). Se ha demostrado un efecto protector de hasta el 80% tan pronto como dos semanas después de la *primera* inyección ([Dagan 2021](#), [Pilishvili 2021](#)) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Eficacia de la vacuna BioNTech/Pfizer en Israel (2 x 596.618 personas) (Dagan 2021). Encuentre más datos de subpoblación en <https://bit.ly/3eMISfS>.

	Eficacia de la vacuna		
	De 14 a 20 días después de la primera dosis	De 21 a 28 días después de la primera dosis	7 días después de la <b>segunda dosis</b> y más tarde
Infección documentada	46%	60%	<b>92%</b>
COVID-19 sintomático	57%	66%	<b>94%</b>
Hospitalización	74%	78%	<b>87%</b>
COVID-19 severo	62%	80%	<b>92%</b>
Muerte	72%	84%	N.N.

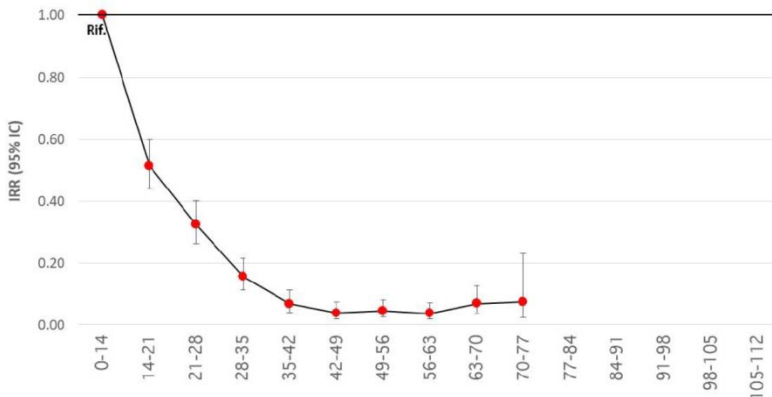
Los resultados de este análisis de fase IV de Israel son importantes en dos sentidos. En primer lugar, describen una vacuna COVID-19 en condiciones reales, emparejando a casi 600.000 vacunados con un número igual de controles no vacunados según las características demográficas y clínicas. Esta cifra es casi 30 veces el número de participantes en el estudio de fase III de Polack et al. (n = 21.720; Polack 2020). En segundo lugar, el ensayo tuvo lugar en un entorno epidemiológico en el que la variante B.1.1.7 era el linaje dominante. Esta es una noticia reconfortante para países como Francia, Alemania, Italia y algunos estados de EE.UU. donde la B.1.1.7 se ha convertido o se está convirtiendo en la cepa dominante. Esta es una noticia reconfortante para los países donde la B.1.1.7 se ha convertido o se está convirtiendo en la cepa dominante.

Otros ensayo de fase IV confirman la eficacia de las vacunas COVID-19:

- Dos semanas después de la administración de la primera dosis de la vacuna de COVID-19, el riesgo de infección por el SRAS-CoV-2, de hospitalización y de muerte disminuye progresivamente hasta unos 35 días, tanto en hombres como en mujeres y en personas de diferentes grupos de edad. Estos son los resultados de un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud italiano (*Istituto Superiore di Sanità, ISS*) que analizó a 7.370.008 individuos vacunados hasta el 4 de abril de 2021. El 65% de la población del estudio había recibido la primera inyección de la vacuna de BioNTech/Pfizer, el 6% la primera de Moderna y el 29 la primera de AstraZeneca (Pezzotti 2021) <sup>4</sup>. Los autores describen una

<sup>4</sup> La gran mayoría de los vacunados con ARNm recibieron dos dosis dentro del calendario de vacunación habitual (BioNTech/Pfizer: 21 + 4 días, Moderna: 28 + 2). De los que recibieron la vacuna de AstraZeneca ninguno recibió la segunda dosis.

- Reducción de ~80% del riesgo de recibir un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.
- Reducción del 90% del riesgo de hospitalización.
- Reducción del 95% del riesgo de muerte (véase la figura 1).



**Figura 1.** Reducción del riesgo de diagnóstico y posterior muerte en diferentes intervalos de tiempo desde la administración de cualquier primera dosis de la vacuna BioNTech/Pfizer, Moderna o AstraZeneca, a partir del inicio del ciclo de vacunación, en comparación con el periodo de 0 a 14 días desde la primera dosis (periodo de referencia).

- [Vasileiou 2021](#), [Hall 2021](#), [Public Health England 20210222](#): Las vacunas utilizadas en Escocia e Inglaterra -BioNTech/Pfizer y AstraZeneca- protegieron a más del 80% de los vacunados contra la hospitalización relacionada con el COVID-19 a los 28-34 días después de la vacunación, incluso a edades  $\geq 80$  años, e incluso después de una sola dosis.
- [Thompson 2021](#): En una cohorte prospectiva de 3950 miembros del personal sanitario, primera línea de emergencias y otros trabajadores esenciales y de primera línea que completaron pruebas semanales de SARS-CoV-2 durante 13 semanas consecutivas, la eficacia de la vacuna de ARNm (BioNTech/Pfizer o Moderna) de la inmunización completa ( $\geq 14$  días después de la segunda dosis) fue del 90% contra las infecciones por SARS-CoV-2, independientemente del estado de los síntomas; la eficacia de la vacuna de la inmunización parcial ( $\geq 14$  días después de la primera dosis pero antes de la segunda) fue del 80%.
- En un estudio de cohorte prospectivo, representativo de la población del Reino Unido, con 373.402 participantes de edad  $\geq 16$  años, las probabilidades de una nueva infección por SARS-CoV-2 se redujeron en un 65% en los  $\geq 21$  días posteriores a la primera vacunación con la vacuna de BioNTech/Pfizer

u Oxford-AstraZeneca (Pritchard 2021). Las personas mayores y más vulnerables estaban tan protegidas como los individuos más jóvenes y sanos. Una segunda dosis de la vacuna BioNTech/Pfizer aumentó la protección, reduciendo las infecciones sintomáticas en un 90% y las asintomáticas en un 70%. La vacunación también redujo las infecciones por SARS-CoV-2 con evidencia de una elevada excreción viral  $Ct < 30$  (reducción del 88% tras dos dosis) y con síntomas autodeclarados (reducción del 90% tras dos dosis).

El inicio de la protección para las vacunas BioNTech/Pfizer y Moderna (ambas vacunas de ARNm) se observó ya a los 12 días de la primera dosis. Un análisis de la respuesta serológica y de células T después de la primera dosis de la vacuna BioNTech/Pfizer mostró que el 80% de los vacunados desarrollaron anticuerpos de unión a la proteína espiga en el día 10 después de la primera dosis y el 100% desarrolló células T específicas de la espiga tras el mismo tiempo. Las respuestas tempranas de las células T y de los anticuerpos de unión, más que el bloqueo del receptor o la actividad neutralizadora del virus, podrían inducir una protección temprana contra COVID-19 (Kalimuddin 2021).

### Eficacia contra variantes similares a la B.1.351

Las variantes similares a la B.1.351 incluyen actualmente la B.1.351 (detectada por primera vez en Sudáfrica) y la P.1 (Brasil). Ambas cepas albergan la mutación E484K (Tegally 2021, Voloch 2020) que es el "chico malo del barrio". Los resultados de los ensayos clínicos de la vacuna (Tabla 3) han mostrado que el nivel de protección contra la infección moderada a grave por COVID-19 fue menor en Sudáfrica, donde B.1.351 ha sido la variante predominante últimamente:

- La vacuna de **Johnson & Johnson** proporcionó un nivel de protección contra la infección moderada a grave por COVID-19 del 57% en Sudáfrica y del 72% en Estados Unidos (JNJ 20210129).
- La vacuna candidata de **Novavax**, aún no aprobada, proporcionó un nivel de protección contra la infección leve y moderada-grave por COVID-19 de sólo el 49% en Sudáfrica (Novavax 20210311).
- La vacuna de **AstraZeneca** tuvo un mal desempeño en Sudáfrica: no hubo protección contra la COVID-19 leve-moderada debido a la B.1.351 (Madhi 2021).



**Tabla 3.** Eficacia de la vacuna contra las nuevas variantes

Fabricante	Participantes	Principales resultados de eficacia
<b>Eficacia contra B.1.1.7</b>		
Novavax	15,203	86% de eficacia (frente al 96% de la variante histórica)
AstraZeneca	4236	75% de eficacia (frente al 85% de la variante histórica)
<b>Eficacia contra B.1.351</b>		
Johnson & Johnson (Janssen)	~10,900	57% de eficacia (72% en EEUU)
Novavax	4422	49% de eficacia - VIH negativo: 55% - VIH positivo: probablemente sea sustancialmente menor
AstraZeneca	~2000	"Protección mínima frente a una infección leve-moderada"

Estos resultados fueron anticipados por estudios *in vitro* que mostraron que las variantes similares a la B.1.351 tienen un mayor potencial de evasión de la inmunidad natural o inducida por la vacuna que la B.1.1.7. Un mapa de todas las mutaciones de aminoácidos en el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 mostró que el sitio en el que las mutaciones tendían a tener el mayor efecto sobre la unión al anticuerpo y la neutralización era E484 (Greaney 2021b). Otro estudio realizado por David H. Ho y sus colegas descubrió que el suero de 12 personas vacunadas con la vacuna de Moderna y de 10 personas vacunadas con la vacuna de BioNTech/Pfizer era de 10 a 12 veces menos potente contra B.1.351 (Wang P 2021). En el suero de 20 personas previamente infectadas por el SARS-CoV-2, el descenso de la neutralización plasmática contra el B.1.351 fue de 9 veces. El E484K representó gran parte del efecto.

P.1, la variante detectada por primera vez en Brasil, también fue más resistente a la neutralización por el plasma de los convalecientes (de Souza 2021, Wang P 2021, Faria 2021). El plasma de individuos vacunados con la vacuna china CoronaVac tampoco logró neutralizar eficazmente los aislados del linaje P.1 (de Souza 2021).

Un artículo reciente informa de que la vacuna de BioNTech/Pfizer no impidió un brote de la variante B.1.351 (detectada por primera vez en Sudáfrica) en una residencia de ancianos francesa; sin embargo, redujo la transmisión: todos los residentes no vacunados (5/5), pero sólo la mitad de los residentes vacunados (13/26) estaban infectados (Bailly 2021). La carga viral de SARS-CoV-2 fue significativamente mayor en los residentes no vacunados (valor medio del umbral de ciclo (Ct): 15, rango 12-

17) que en los residentes vacunados (Ct medio: 21, rango: 13-32). La vacuna también redujo la gravedad de la enfermedad. Entre los residentes vacunados que estaban infectados, 2 (15,4%) eran asintomáticos y 9 (69,2%) tenían la enfermedad de leve a moderada; dos individuos (15,4%) tenían la enfermedad grave y murieron. Entre los 5 residentes no vacunados, 4 evolucionaron hacia la enfermedad grave; uno de ellos murió.

El estado actual -preliminar- de los conocimientos puede resumirse como sigue:

- Aunque es probable que la inmunidad natural y la inducida por la vacuna protejan contra la infección por B.1.1.7, pueden ser insuficientes para proteger completamente contra B.1.351, P.1 and P.1.617.2.
- Sin embargo, incluso en ausencia de neutralización de anticuerpos, deberíamos esperar cierta protección de las células T (Tarke 2021).
- Varias vacunas pueden proporcionar una inmunidad satisfactoria contra las variantes del SARS-CoV-2.
- La mayoría de las vacunas probablemente proporcionarán protección contra las hospitalizaciones/muertes por estas variantes.
- Es probable que una vacuna de refuerzo contra estas variantes sea eficaz.

### Eficacia en personas $\geq 65$ años

Recientemente se ha demostrado que las vacunas de ARNm son exquisitamente eficaces también en adultos de  $\geq 65$  años (Tenforde 2021) con un:

- 94% de protección en las personas totalmente vacunadas.
- 64% en los individuos que estaban parcialmente vacunados (definidos como el inicio de una enfermedad similar a la COVID 14 días o más después de la primera dosis pero menos de 14 días después de la segunda dosis).
- No hay protección durante los primeros 14 días después de la primera dosis de la vacuna.

La mitad de los pacientes de este estudio tenían 75 años o más.

### Mujeres embarazadas

Un análisis de más de 35.000 mujeres embarazadas de entre 16 y 54 años de edad mostró que el dolor en el lugar de la inyección se notificó con mayor frecuencia entre las mujeres embarazadas, mientras que el dolor de cabeza, la mialgia, los escalofríos y la fiebre se notificaron con menor frecuencia (Shimabukuro 2021b). Entre las casi 4.000 mujeres inscritas en el [registro de embarazos v-safe](#), 827 tuvieron un embarazo completo. La frecuencia de pérdidas fetales (Quenby 2021), partos prema-

turos, talla baja para la edad gestacional, anomalías congénitas y muerte neonatal no parecía ser diferente de los datos publicados antes de la pandemia de COVID-19.

En un pequeño estudio de cohorte, 30 mujeres embarazadas y 16 en período de lactancia desarrollaron respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares tras la vacunación con la vacuna de BioNTech/Pfizer o la de Moderna. También se encontraron anticuerpos provocados por la vacuna en la sangre del cordón umbilical y en la leche materna de los bebés (Collier 2021).

## Infecciones posvacunación

Las infecciones posvacunación, incluso entre personas totalmente vacunadas (Hacisuleyman 2021), serán el pan de cada día en los próximos meses. Se espera que el curso clínico sea generalmente más leve que en las personas no vacunadas. En un estudio reciente, dos terceras partes de las infecciones posvacunación entre personas en centros de enfermería especializada (SNF; del inglés *skilled nursing facilities*) fueron asintomáticas (Teran 2021) y no se identificó ninguna transmisión secundaria asociada al centro. Otro estudio estimó que los residentes y el personal sanitario de los SNF no vacunados tenían un riesgo de infección 3,0 y 4,1 veces mayor que los residentes y el personal sanitario vacunados. La vacuna protegía en un 86,5% contra la enfermedad sintomática entre los residentes y en un 87,1% entre el personal sanitario (Cavanaugh 2021).

## Eventos adversos

Aunque los efectos secundarios locales o sistémicos son frecuentes -principalmente dolor en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor en las articulaciones y, a veces, fiebre durante las primeras 24 a 48 horas después de la vacunación (Folegatti 2020, Voysey 2020, Jackson 2020, Mulligan 2020, Polack 2020, Baden 2020)- los efectos secundarios más graves han sido de un solo dígito. Como regla general, los efectos secundarios parecen ser más comunes después de la segunda dosis, y los adultos más jóvenes experimentan más efectos secundarios que los adultos mayores. La frecuencia de las reacciones notificadas ha sido confirmada desde entonces por observaciones en el mundo real de más de 3 millones de personas (Chapin-Bardales 2021) a través de *v-safe*, un sistema de vigilancia para recoger datos casi en tiempo real de los receptores de la vacuna COVID-19 en los Estados Unidos.

En los estudios de fase III de las vacunas de BioNTech/Pfizer y Moderna, los efectos secundarios *severos*<sup>5</sup> fueron igualmente raros en las personas que recibieron la vacuna y en las que recibieron placebo (Polack 2020, Baden 2020). Pueden producirse reacciones anafilácticas en 1 de cada 100.000 receptores de la vacuna (véase la página 173). En los ensayos iniciales no se han encontrado otras advertencias de seguridad, y el riesgo de efectos adversos graves sigue siendo notablemente bajo tras la administración de mil millones de dosis de la vacuna a finales de abril de 2021. A mediados de febrero, sólo se habían notificado 20 casos de pacientes con trombocitopenia y hemorragias *sin* trombosis tras la vacunación con las vacunas basadas en ARNm producidas por BioNTech/Pfizer y Moderna (Lee EJ 2021).

Más tarde, todavía en febrero, se informó repentinamente del primer acontecimiento adverso realmente preocupante de las vacunas COVID-19: trombosis potencialmente mortales, junto con trombocitopenia y a veces hemorragias que se produjeron ya a los 4 días de la inyección de la vacuna de AstraZeneca.

### Coágulos sanguíneos inusuales con plaquetas bajas

Hasta el 26 de abril, se han notificado varios cientos de casos de trombosis inusuales en venas del cerebro (trombosis de las venas del seno cerebral, CSVT), del abdomen (trombosis de las venas esplácnicas) y en arterias tras la primera inyección de la vacuna de AstraZeneca. Los primeros síntomas aparecieron desde cinco días hasta un mes después de la vacunación. Se han notificado casos del nuevo síndrome - *trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna (VITT) o síndrome de trombosis-trombocitopenia (TTS)*- en varios países, como Alemania y Austria (Greinacher 2021), Noruega (Schultz 2021), Francia (ANSM 20210416) y el Reino Unido (MHRA 20210401, Scully 2021). Hasta el 21 de abril, el Paul-Ehrlich-Institut (PEI), organismo regulador de las vacunas en Alemania, había registrado 59 casos (14 hombres y 45 mujeres) de este síndrome. De las 43 mujeres de las que se conoce el intervalo de tiempo entre la vacunación y la aparición de los síntomas, 38 tenían entre 22 y 59 años. Doce de los

---

<sup>5</sup> Los efectos adversos severos se definen como aquellos que requieren hospitalización, que se consideran potencialmente mortales o que provocan una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, otra condición médicamente importante o la muerte. Los términos grave y severo NO son sinónimos. El término general "grave" se utiliza a menudo para describir la intensidad (gravedad) de un acontecimiento específico; sin embargo, el acontecimiento en sí mismo puede tener una importancia médica relativamente menor (como un dolor de cabeza de grado 3). NO es lo mismo que severo, que se basa en el resultado del paciente/evento y suele asociarse a eventos que suponen una amenaza para la vida o la capacidad de funcionamiento del paciente. Un EA grave (Grado 3 o 4) no es necesariamente serio.

14 hombres afectados tenían entre 20 y 59 años, los otros dos tenían entre 60 y 70 años. Los síntomas comenzaron en 57 de los 59 casos en los 29 días siguientes a la vacunación. Doce personas murieron, seis hombres y seis mujeres. Con alrededor de 4,2 millones de vacunados con la vacuna de AstraZeneca, el riesgo de trombocitopenia inmunitaria inducida por la vacuna (VITT) era de alrededor de un caso por cada 70.000 vacunados; en el caso de las mujeres, el riesgo era mayor. En Noruega, cinco trabajadores sanitarios de entre 32 y 54 años tuvieron trombosis venosa y trombocitopenia entre 7 y 10 días después de recibir la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca. Tres pacientes fallecieron. Los cinco casos se produjeron en una población de unas 130.000 personas vacunadas (1:26.000) ([Schultz 2021](#); véase también [Pottegård 2021](#), [Hunter 2021](#)).

Hasta el 14 de abril de 2021, las autoridades del Reino Unido tenían conocimiento de 168 casos de acontecimientos tromboembólicos importantes con trombocitopenia concurrente tras la vacunación con la vacuna de AstraZeneca. Estos acontecimientos se produjeron en 93 mujeres (55%) y 75 hombres con edades comprendidas entre los 18 y los 93 años. Se produjeron un total de 32 muertes (tasa de mortalidad: 19%) ([MHRA 20210422](#)). Se notificó trombosis del seno venoso cerebral en 77 casos (edad media de 47 años) y 91 tuvieron otros acontecimientos tromboembólicos importantes (edad media de 55 años) con trombocitopenia concurrente. Con 21,2 millones administrados hasta el 14 de abril, el riesgo era de 1 en 126.000 administraciones. Los datos también sugieren que hubo una mayor incidencia en los grupos de edad de adultos más jóvenes. La MHRA aconsejó que esta "evidencia en evolución debe tenerse en cuenta al considerar el uso de la vacuna".

Inicialmente se pensó que la edad joven y el sexo femenino suponían un mayor riesgo de VITT; en el estudio de Alemania y Austria, 9 de los 11 pacientes eran mujeres y la mayoría eran adultos relativamente jóvenes (edad media: 36; rango, 22 a 49). Sin embargo, la mayor edad y el sexo masculino no deben inducir a los médicos a excluir la TIV. Los informes franceses describen un total de 34 casos de trombosis atípica sobre más de cuatro millones de inyecciones, incluyendo 11 muertes ([ANSM 20210517](#), 17 de mayo). La edad media de los casos recientes era de 60 años y la mitad de ellos eran hombres ([ANSM 20210416](#), 16 de abril; [ANSM 20210423](#), 23 de abril).

### Fisiopatología

Un mecanismo tentativo por el cual la vacuna de AstraZeneca podría desencadenar una respuesta inmune que conduzca a la VITT (-> anticuerpos anti-PF4 altamente reactivos con amplificación dependiente del receptor FcγIIa aguas abajo; -> reclutamiento de neutrófilos; -> activación de neutrófilos y formación de NETs; -> desencadenamiento de una respuesta protrombótica) ha sido propuesto recientemente en un pre-print ([Greinacher 2021b](#)).

## Presentación clínica

El cuadro clínico de trombocitopenia y complicaciones trombóticas en lugares inusuales entre una y cuatro semanas después de la administración de la vacuna de AstraZeneca refleja un patrón inmunológico similar al de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) grave, un trastorno protrombótico causado por anticuerpos activadores de plaquetas que reconocen complejos multimoleculares entre el PF4 catiónico y la heparina aniónica (Greinacher 2015). [La TIH es una condición trombótica progresiva que puede causar trombosis venosa y arterial, típicamente durante la segunda semana después de la exposición a la heparina, especialmente después de procedimientos cardíacos y ortopédicos (Warkentin 2016)]. La presentación clínica de la trombocitopenia inmunotrombótica inducida por la vacuna (VITT) puede ser totalmente inespecífica (dolor de cabeza, dolor de espalda, escalofríos, fiebre, náuseas, molestias epigástricas) o muy sugestiva (accidente cerebrovascular o reducción de la conciencia después de tres días de dolor de cabeza; Schultz 2021), especialmente cuando los médicos son informados sobre la administración de la vacuna de AstraZeneca en las 4 semanas anteriores. Un artículo de Alemania y Austria describe eventos trombóticos que incluyen trombosis venosa cerebral (en 9 pacientes), trombosis de vena esplácnica (en 3 pacientes), embolia pulmonar (en 3 pacientes) y otros tipos de trombos (en 4 pacientes); 5 de 10 pacientes tuvieron más de un evento trombótico (Greinacher 2021). Todos los pacientes presentaron trombocitopenia concomitante (mediana del recuento de plaquetas, aproximadamente 20.000 por milímetro cúbico; en un rango de 9000 a 107.000). Un artículo de Noruega describe cinco casos que se produjeron entre 7 y 10 días después de la primera inyección de la vacuna de AstraZeneca. Cuatro de los pacientes tuvieron una trombosis venosa cerebral grave con hemorragia intracraneal (Schultz 2021). Tres pacientes murieron.

## Diagnóstico

En el contexto de la vacunación masiva con la vacuna de AstraZeneca, los clínicos deben ser conscientes de que, en raras ocasiones, pueden desarrollarse trombosis venosas o arteriales en lugares no habituales durante los primeros meses después de la vacunación. Los clínicos deben tener un umbral bajo para solicitar pruebas ELISA para anticuerpos PF4-polianión, incluyendo pruebas funcionales confirmatorias, en pacientes que tienen

- Trombosis únicas o múltiples en localizaciones inusuales:
  - Trombosis del seno venoso cerebral (TSVC).
  - Trombosis de las venas porta, esplácnica o hepática.
  - Embolia pulmonar.
  - Trombosis arteriales agudas.

- Recuento bajo de plaquetas. En el estudio Greinacher, la media fue de 35.000 por mm<sup>3</sup> (rango, 8000 a 107.000; [Greinacher 2021](#)).
- Niveles elevados de dímeros-D.
- Niveles bajos de fibrinógeno.

La sospecha de VITT se confirma por la presencia de anticuerpos anti-PF4 ([Juhl 2006](#), [Selleng 2015](#)) con un ELISA aprobado para PF4 (véase también [Oldenburg 2021](#)).

Para detectar anticuerpos específicos de PF4 en pacientes con sospecha de VITT, se recomienda encarecidamente el uso de una prueba inmunológica sensible y cuantitativa. Deben evitarse los inmunoanálisis rápidos ([Vayne 2021](#)).

Tras la vacunación contra el SRAS-CoV-2 con vacunas basadas en el ARNm y en vectores adenovirales, pueden producirse ELISA positivos de PF4/polianionE. En un estudio reciente, el EIA resultó positivo en 19 de 281 vacunados (todos: 6,8%; BioN-Tech/Pfizer: 5,6%; AstraZeneca: 8,0%); sin embargo, las densidades ópticas estaban en su mayoría entre 0,5-1,0 unidades (rango de referencia, < 0,50) y ninguna de las muestras positivas al EIA de PF4/polianión indujo la activación de las plaquetas en presencia de PF4 ([Thiele 2021](#)). En la mayoría de los casos, es probable que estos anticuerpos sólo tengan una relevancia clínica menor (si es que la tienen).

Aquí tiene un algoritmo de diagnóstico y estrategias terapéuticas para el manejo de la sospecha de VITT en [Greinacher 2021](#).

Por el momento, no se han identificado factores predisponentes para la VITT. No hay indicios de que los antecedentes de trombosis, HIT u otros factores de riesgo (por ejemplo, las píldoras anticonceptivas) aumenten el riesgo de VITT.

### Tratamiento

La ITV es tratable si se identifica rápidamente. El 29 de marzo, la GTH alemana (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung - Sociedad para la Investigación de la Trombosis y la Hemostasia) sugirió que el mecanismo fisiopatológico pro-trombótico podría interrumpirse mediante la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en dosis altas, es decir, en una dosis de 1 g por kg de peso corporal al día en dos días consecutivos ([Oldenburg 2021](#)). La inmunoglobulina intravenosa y las altas dosis de glucocorticoides pueden mejorar el recuento de plaquetas en pocos días.

Todavía no está claro si retrasar la anticoagulación hasta después del control inicial de la enfermedad con IGIV o intercambio de plasma es beneficioso ([Scully 2021](#)). La reticencia a iniciar la anticoagulación con agentes anticoagulantes no heparínicos, como argatroban, danaparoid o fondaparinux, puede atenuarse administrando una dosis elevada de IGIV para aumentar el recuento de plaquetas, especialmente cuando

el paciente presenta trombocitopenia grave y trombosis, como la trombosis venosa cerebral (Greinacher 2021).

**Debe evitarse el tratamiento con transfusiones de plaquetas**, ya que éstas proporcionarían un sustrato para una mayor activación plaquetaria mediada por anticuerpos y coagulopatía (Scully 2021).

Con un reconocimiento más temprano y un tratamiento agresivo, es probable que disminuya la elevada tasa de mortalidad de la ETV.

### Preguntas

En las próximas semanas y meses, es posible que veamos más cuadros clínicos inusuales en individuos previamente sanos después de la administración de la vacuna de AstraZeneca o de Johnson & Johnson, como, por ejemplo, trombosis de la vena oftálmica superior (SOVT) + trombocitopenia inmunitaria + accidente cerebrovascular isquémico (Bayas 2021). En muchos casos, será delicado establecer o refutar una relación causal con la vacunación.

Las siguientes cuestiones, recientemente resumidas por Douglas Cines y James Bussel (Cines & Bussel 2021), deberán ser abordadas en breve:

- ¿Qué componente o componentes de la vacuna (secuencia adenoviral, proteína de espiga u otro componente) provocan esta nueva (o de memoria) respuesta a una proteína del huésped aparentemente no relacionada, la PF4?
- ¿Cuál es el riesgo tras la revacunación?
- ¿Cómo se comparan los anticuerpos VITT con los anticuerpos relacionados con el anti-PF4 que están presentes después de la infección por SARS-CoV-2, que se han descrito en pacientes que se sospechaba que tenían trombocitopenia inducida por heparina?
- ¿Es el PF4 un componente secundario dentro de un complejo inmunitario que activa las plaquetas, o contribuye directamente a la propagación del coágulo?
- ¿La distribución atípica de los trombos está relacionada con la localización del antígeno o con la respuesta vascular?
- ¿Se propaga la trombosis a lo largo de superficies vasculares y hematopoyéticas que liberan diversos cofactores aniónicos, como en la trombocitopenia inducida por la heparina?

Y otra pregunta más:



- ¿Existen formas leves -no diagnosticadas- de VITT? En caso afirmativo, ¿podrían éstas predisponer a eventos trombóticos clínicamente relevantes en el futuro?

### Cambio de estrategias

La VITT tiene efectos devastadores para adultos jóvenes por lo demás sanos y requiere un análisis exhaustivo de riesgos y beneficios (Schultz 2021). A finales de marzo, varios países europeos dejaron de utilizar la vacuna de AstraZeneca (Dinamarca, Noruega) o restringieron su uso a personas de más de 55 años (Francia, Canadá), más de 60 (Alemania) o más de 65 (Suecia, Finlandia). En España, donde las normas cambian con frecuencia, está restringida a quienes tienen entre 60 y 69 años.

El 7 de abril, la EMA anunció que la trombosis inusual y la trombocitopenia deben figurar como efectos secundarios muy raros de la vacuna de AstraZeneca (EMA 20210407). Los profesionales sanitarios deben informar a las personas que reciban la vacuna de que deben buscar atención médica en caso de que se produzcan:

- síntomas de coágulos sanguíneos como dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón en las piernas, dolor abdominal persistente
- síntomas neurológicos como dolores de cabeza severos y persistentes y visión borrosa
- petequias más allá del lugar de la vacunación después de unos días.

Aunque la EMA declaró que los beneficios generales de la vacuna de AstraZeneca en la prevención de la COVID-19 superaban los riesgos de los efectos secundarios, la agencia también especificó que el "uso de la vacuna durante las campañas de vacunación a nivel nacional también tendrá en cuenta la situación de la pandemia y la disponibilidad de la vacuna en el Estado miembro individual (EMA 20210407)". El Comité Conjunto Británico de Vacunación e Inmunización (JCVI) emitió una recomendación menos ornamentada y más cautelosa, aconsejando que es preferible ofrecer a los adultos de menos de 40 años una vacuna COVID-19 alternativa, si está disponible (JCVI 20210507) (a menos que tengan condiciones de salud subyacentes y sólo si esto no causa retrasos sustanciales en la vacunación). Algunos médicos, especialmente los de la práctica privada, podrían sentirse más cómodos administrando otras vacunas incluso en los mayores de 40 años.

### Beneficios y perjuicios

El comité de medicamentos humanos de la EMA analizó los beneficios de la vacuna y el riesgo de coágulos sanguíneos inusuales con plaquetas bajas en diferentes grupos de edad en el contexto de las tasas de infección *mensuales*: baja (55 por 100.000 personas = 18 infecciones *diarias por 1.000.000 de personas*), media (401 por 100.000 personas = 133 infecciones *diarias por 1.000.000 de personas*) y alta (886 por 100.000 per-

sonas = 295 infecciones *diarias* por 1.000.000 de personas) (EMA 20210423). Las siguientes tres tablas muestran los beneficios y daños potenciales de AstraZeneca para un escenario de tasa de transmisión baja (Tabla 4a), media (Tabla 4b) y alta (Tabla 4c).

**Tabla 4a.** Ponderación de los posibles beneficios y perjuicios de la vacuna de AstraZeneca en un escenario de **baja** tasa de transmisión\*. Casos esperados de VITT y número de 1) hospitalizaciones, 2) ingresos en UCI y 3) muertes evitadas tras la vacunación con la vacuna de AstraZeneca.

Grupo de edad	Evitado (considerando un 80% de efectividad de la vacuna en un periodo de cuatro meses)			
	Trombosis (VITT**; también llamada TTP)	Hospitalizaciones	Ingreso en la UCI	Muertes
20–29	1.9	4	0	0
30–39	1.8	5	0	0
40–49	2.1	6	1	1
50–59	1.1	10	1	1
60–69	1	19	3	3
70–79	0.5	45	6	14
80+	0.4	151	13	90

\* La tasa de infección **baja** define una incidencia *mensual* de 55/100.000 habitantes que corresponde a una incidencia *diaria* de 18/1.000.000. Ejemplos: Estados Unidos: 23 de marzo de 2020; Francia: 4 de agosto de 2020; Alemania: 17 de septiembre de 2020; Italia: 27 de agosto de 2020; España: 16 de julio de 2020. De: AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context. Agencia del Medicamento (EMA) 2021, publicado el 23 de abril (EMA 20210423).

VITT: Trombosis inducida por la vacuna con trombocitopenia  
= TTP: Trombosis con trombocitopenia

Estas cifras muestran cómo los riesgos superan los beneficios de la vacuna 1) cuanto más bajas son las tasas de infección y 2) cuanto más jóvenes son los receptores. En otras palabras:

- Para los más jóvenes, el balance riesgo-beneficio es peor que para los mayores
- Para las personas que viven en un entorno con bajas tasas de infección, el balance riesgo-beneficio es peor que para las personas en un entorno con altas tasas de infección

Es evidente que a medida que un mayor número de jóvenes pueda vacunarse, las vacunas alternativas (BioNTech/Pfizer, Moderna) serán más atractivas.

**Tabla 4b.** Ponderación de los posibles beneficios y perjuicios de la vacuna de AstraZeneca en un escenario de tasa de transmisión media\*. Casos esperados de VITT y número de 1) hospitalizaciones, 2) ingresos en UCI y 3) muertes evitadas tras la vacunación con la vacuna de AstraZeneca.

<b>Evitado</b>				
(considerando un 80% de efectividad de la vacuna en un periodo de cuatro meses)				
<b>Grupo de edad</b>	<b>Trombosis (VITT**; también llamada TTP)</b>	<b>Hospitalizaciones</b>	<b>Ingreso en la UCI</b>	<b>Muertes</b>
20–29	1.9	37	3	0
30–39	1.8	54	5	2
40–49	2.1	81	10	7
50–59	1.1	114	15	8
60–69	1	183	28	25
70–79	0.5	278	39	87
80+	0.4	332	29	197

\* La tasa de infección **media** define una incidencia *mensual* de 401/100.000 habitantes que corresponde a una incidencia *diaria* de 133/1.000.000. Ejemplos: Estados Unidos: [22 de septiembre de 2020](#); Francia: [18 de septiembre de 2020](#); Alemania: [27 de octubre de 2020](#); Italia: [18 de octubre de 2020](#); España: [27 de marzo de 2021](#). De: *AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context*. Agencia del Medicamento (EMA) 2021, publicado el 23 de abril ([EMA 20210423](#)).

VITT: Trombosis inducida por la vacuna con trombocitopenia  
 = TTP: Trombosis con trombocitopenia

**Tabla 4c** Ponderación de los posibles beneficios y perjuicios de la vacuna de AstraZeneca en un escenario de *alta* tasa de transmisión\*. Casos esperados de VITT y número de 1) hospitalizaciones, 2) ingresos en UCI y 3) muertes evitadas tras la vacunación con la vacuna de AstraZeneca.

Grupo de edad	Evitado (considerando un 80% de efectividad de la vacuna en un periodo de cuatro meses)			
	Trombosis (VITT**; también llamada TTP)	Hospitalizaciones	Ingreso en la UCI	Muertes
20–29	1.9	64	6	0
30–39	1.8	81	8	3
40–49	2.1	122	15	10
50–59	1.1	208	28	14
60–69	1	324	50	45
70–79	0.5	547	78	172
80+	0.4	1239	110	733

\* La tasa de infección *alta* definió una incidencia *mensual* de 886/100.000 habitantes que corresponde a una incidencia *diaria* de 295/1.000.000. Ejemplos: Estados Unidos: [3 de noviembre de 2020](#); Francia: [febrero de 2020](#); Alemania: [Navidad de 2020](#); Italia: [2 de marzo de 2021](#); España: [21 de octubre de 2020](#). De: *AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context*. Agencia del Medicamento (EMA) 2021, publicado el 23 de abril ([EMA 20210423](#)).

VITT: Trombosis inducida por la vacuna con trombocitopenia  
= TTP: Trombosis con trombocitopenia

## La vacuna de Johnson & Johnson

También se han descrito casos de trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) concomitantes con trombocitopenia tras la vacunación con la vacuna Johnson & Johnson ([Muir 2021](#), [Sadoff 2021](#)). Tras una breve pausa ([FDA 20210413](#)), la FDA y los CDC recomendaron el 23 de abril reanudar el uso de la vacuna Johnson & Johnson ([FDA 20210423](#)). En ese momento, las agencias tenían conocimiento de 15 casos notificados al Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas (VAERS). Todos los casos se produjeron en mujeres de entre 18 y 59 años, con una edad media de 37 años. Los síntomas aparecieron entre 6 y 15 días después de la vacunación.

## Conclusión

Tras una relación "plausible" ([EMA 20210407](#)) entre la vacuna de AstraZeneca y raras trombosis potencialmente mortales junto con trombocitopenia, no está claro si la vacuna será aprobada por la FDA. Si se aprueba, no está claro si se utilizará en EE.UU. - el país tiene una gran oferta de las otras vacunas. El 26 de abril, un alto

funcionario de la administración estadounidense fue citado diciendo que podría haber "hasta 60 millones de dosis de la vacuna de AstraZeneca disponibles para ser compartidas con otros países en los próximos dos meses" (Collins 2021).

Un número relativamente bajo de trombosis en el seno cerebral y en las venas esplácnicas ha modificado el panorama de las vacunas COVID. En la Unión Europea, algunos países han dejado de utilizar la vacuna de AstraZeneca (Dinamarca) o prescribirán todas sus más de 200.000 dosis a los países vecinos de Islandia y Suecia (Noruega). Otros países restringen el uso de la vacuna a personas mayores de 55, 60 o 65 años. La Unión Europea no ha cancelado sus pedidos existentes de las vacunas de AstraZeneca y Johnson & Johnson, pero ha señalado que podría no poner más (NY Times 20210414). Dado que la escasez de vacunas COVID pronto se convertirá en abundancia de vacunas en un número creciente de países, será necesario definir el futuro mercado de la vacuna de AstraZeneca.

## Reacción anafiláctica

El 8 de diciembre de 2020, a las 24 horas del inicio del programa de vacunación en el Reino Unido, se notificaron casos probables de anafilaxia en dos mujeres de cuarenta años, que tenían alergias conocidas a alimentos y medicamentos y llevaban epinefrina autoinyectable (Castells 2020). Una semana después, una trabajadora sanitaria de 32 años en Alaska que no tenía alergias conocidas presentó una reacción anafiláctica a los 10 minutos de recibir la primera dosis de la vacuna. Desde entonces, se han notificado varios casos más de anafilaxia asociada a la vacuna de ARNm de Pfizer después de la vacunación de casi 2 millones de trabajadores sanitarios, y la incidencia de anafilaxia asociada a la vacuna de ARNm del SRAS-CoV-2 de Pfizer parece ser aproximadamente 10 veces mayor que la incidencia notificada con todas las vacunas anteriores, aproximadamente 1 de cada 100.000, en comparación con 1 de cada 1.000.000 (Castells 2020, Shimabukuro 2021).

Un análisis de los componentes de las vacunas de ARNm muestra que una reacción anafiláctica puede deberse a varios factores que no pueden determinarse en la práctica clínica (véase Risma 2021). En un estudio reciente de tres individuos con antecedentes de alergia al PEG y tres controles sanos se descubrió que la vacuna de BioNTech/Pfizer inducía pruebas cutáneas positivas en los pacientes alérgicos al PEG, mientras que las pruebas cutáneas tradicionales del PEG eran negativas en dos de los tres pacientes. Como el efecto podría ser inducido por la doxorubicina liposomal PEGilada, los autores sugieren que los lípidos PEGilados dentro de las nanopartículas, y no el PEG en su estado nativo, podrían ser un potencial desencadenante de anafilaxia a la vacuna BioNTech/Pfizer (Troelnikov 2021).

Sin embargo, todavía puede ser posible vacunar de forma segura a las personas con alergias a los componentes de las vacunas después de evaluar a los pacientes que informan de una alergia a una vacuna, medicamento inyectable o polietilenglicol

(PEG). Consulte a un alergólogo que podría clasificar a los pacientes en aquellos que pueden seguir adelante con la vacunación con los 15 minutos de observación rutinarios, aquellos que requieren 30 minutos de observación y aquellos que requieren pruebas cutáneas al PEG y al polisorbato antes de la vacunación (Glover 2021, Mustafa 2021).

Los CDC recomiendan que se disponga inmediatamente de un tratamiento médico adecuado para reacciones alérgicas graves en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda tras la administración de una vacuna COVID-19 de ARNm (CDC 20201231, CDC 20210303). En particular, las personas sin [contraindicaciones para la vacunación](#) que reciban una vacuna COVID-19 de ARNm deben ser observadas después de la vacunación durante los siguientes períodos de tiempo:

- 30 minutos: Personas con antecedentes de reacción alérgica inmediata de cualquier gravedad a una vacuna o terapia inyectable y personas con antecedentes de anafilaxia por cualquier causa.
- 15 minutos: Todos los demás

## Temas especiales

### Vacunación contra el SARS-CoV-2 tras la exposición

¿Podría la vacunación contra el SARS-CoV-2 posterior a la exposición mitigar la enfermedad del COVID-19? Claude Muller, del Instituto de Salud de Luxemburgo, argumenta que podría haber tiempo suficiente para que se establezcan los efectos protectores de la vacuna (Muller 2021):

1. El tiempo que transcurre desde la infección por el SARS-CoV-2 hasta la hospitalización es de unas dos semanas:
  - Tiempo de incubación de la infección por SARS-CoV-2: 5 días (Elias 2021)
  - +
  - Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización: alrededor de 7 a 10 días
2. Se ha demostrado una protección parcial de las vacunas de ARNm tan pronto como dos semanas después de la primera dosis de la vacuna (Polack 2020, Dagan 2021).

En particular, los individuos con un largo periodo de incubación podrían beneficiarse de la vacunación post-exposición. Aunque se necesitaría un gran ensayo aleatorizado controlado para demostrar la eficacia de este enfoque, la vacunación contra el SRAS-CoV-2 después de la exposición no causaría ningún daño y sólo podría beneficiar a los receptores de la vacuna (Muller 2021). La vacunación posterior a la exposi-

ción no es nueva: la protección es bastante alta en varias enfermedades infecciosas (hepatitis A, 85%; hepatitis B, 85%; sarampión, 83%; varicela, 67%; viruela, 45%; y parotiditis, 38%) (Gallagher 2019).

## Una sola dosis de vacuna después de una infección previa por SARS-CoV-2

Las pruebas actuales indican que sólo se necesita una dosis de vacuna para maximizar la protección inmunitaria en personas que han sobrevivido a una infección previa por el SRAS-CoV-2 (Manisty 2021, Krammer 2021, Reynolds2021). En estos casos, la infección por el SRAS-CoV-2 previa a la vacunación es análoga al cebado inmunitario y la primera dosis de vacuna es análoga a la (segunda) inyección de refuerzo. Parece incluso que la protección proporcionada por una infección previa por el SRAS-CoV-2 más una única dosis de vacuna de BioNTech/Pfizer es superior a la de "sin COVID-19 previo" más dos dosis de vacuna. Un alto grado de protección proporcionado por 1) una infección previa por SARS-CoV-2 más 2) una dosis de vacuna ha sido sugerido/demostrado por:

- Títulos de anticuerpos medidos en participantes de ensayos clínicos de vacunas de ARNm (Krammer 2021, Saadat 2021) <sup>6</sup>. En el estudio de Krammer, no se observó un aumento de los títulos de anticuerpos en las personas con infección por SARS-CoV-2 antes de la vacunación que recibieron la *segunda* dosis de la vacuna.
- Respuestas de las células T y B tras una dosis única de la vacuna de BioNTech/Pfizer (Reynolds 2021). Una sola dosis mostró:
  - Inmunidad de células T mejorada.
  - Respuesta de las células B de memoria secretoras de anticuerpos a la proteína espiga.
  - Anticuerpos neutralizantes eficaces contra las variantes B.1.1.7 y B.1.351 (en comparación, una única dosis de vacuna *sin* infección previa sólo mostró una inmunidad reducida contra las variantes).

---

<sup>6</sup> En un estudio realizado por Krammer et al., una única dosis de vacuna de ARNm en personas con antecedentes de infección por el SRAS-CoV-2 (n = 67) provocó títulos de anticuerpos tras la vacunación que superaron la mediana de los títulos de anticuerpos medidos en participantes sin inmunidad preexistente tras la segunda dosis de la vacuna (n = 43) en más de un múltiplo de 6 (Krammer 2021) (el 80% recibió la vacuna de Pfizer y el 20% la de Moderna).

- Un aumento significativo de todos los componentes de la respuesta humoral con actividades neutralizantes en suero contra las variantes de interés comparables o mayores que la actividad neutralizante lograda por la vacunación de individuos naïve contra la cepa histórica (Wang Z 2021).
- Un estudio que midió las respuestas de los anticuerpos y de las células B de memoria en 33 sujetos naïve al SARS-CoV-2 y 11 sujetos recuperados del SARS-CoV-2 (Goel 2021).
- Un estudio de 500 empleados de un hospital de 350 camas en Israel (Abu Jabal 2021).
- Un estudio de 102 residentes de residencias de ancianos en Montpellier, Francia (Blain 2021).
- Un estudio de 124 profesionales sanitarios italianos (Levi 2021).
- Un estudio de las respuestas de células T y B específicas del SARS-CoV-2, así como de los títulos de anticuerpos específicos IgA, IgG, IgM y neutralizantes en 22 individuos de Florencia, Italia, 11 de los cuales tenían un historial previo de infección por el SARS-CoV-2 (Mazzoni 2021).
- Un estudio de 51 trabajadores sanitarios en Londres (Manisty 2021).

En un preprint reciente se informa de que las células T de individuos con infección por SARS-CoV-2 previa a la vacunación difieren de las de los vacunados sin infección (cinco de los participantes habían recibido la vacuna de BioNTech/Pfizer y tres la de Moderna) (Neidleman 2021). En comparación con los individuos no infectados por el SRAS-CoV-2, las personas previamente infectadas podrían incluso tener una persistencia superior a largo plazo de las células T específicas del SRAS-CoV-2 que se alojan en la nasofaringe.

En los individuos recuperados del SARS-CoV-2, la segunda dosis de la vacuna suele tener poco efecto en la respuesta inmunitaria (Goel 2021, Painter 2021).

El cuadro 5 presenta 6 situaciones: 1) personas con o sin infección previa por el SRAS-CoV-2 que 2) no reciben ninguna, una o dos inyecciones de vacuna.



**Tabla 5.** Vacunación después de una infección previa por SARS-CoV-2

Escenario	¿Anterior infección por SARS-CoV-2?	Primera dosis de la vacuna	Segunda dosis de la vacuna	Inmunología
1	No	No		No hay protección
2	No	Si	No	La protección comienza unas dos semanas después de la primera inyección. En un estudio, el 92% de los vacunados (n = 475) tenían IgG anti-SARS-CoV-2 detectable tres semanas después de la primera dosis de BioNTech/Pfizer ( <a href="#">Abu Jabal2021</a> ).
3	No	Si	Si	Excelente protección ( <a href="#">Dagan 2021</a> ).
4	Si	No	No	(Cierta) protección contra la futura infección por SARS-CoV-2, posiblemente incluso contra cepas variantes como la B.1.1.7 y la B.1.351 ( <a href="#">Reynolds 2021</a> ), pero la protección probablemente no sea tan buena como en el escenario 3.
5	Si	Si	No	Rápida respuesta de anticuerpos tras una dosis de la vacuna de BioNTech/Pfizer o de Moderna. Probablemente una protección aún mejor que en el escenario 3. Una infección previa por el SARS-CoV-2 es análoga al cebado inmunitario, y una sola dosis de vacuna actúa como inyección de refuerzo ( <a href="#">Krammer 2021</a> , <a href="#">Abu Jabal2021</a> , <a href="#">Saadat 2021</a> , <a href="#">Manisty 2021</a> , <a href="#">Goel 2021</a> , <a href="#">Reynolds 2021</a> ), incluso en residentes de residencias de ancianos ( <a href="#">Blain 2021</a> ).
6	Si	Si	Si	Después de una infección previa por SARS-CoV-2, una segunda inyección de la vacuna no parece ofrecer ninguna protección adicional ( <a href="#">Goel 2021</a> ). Administrar la segunda inyección a otra persona.

En resumen, las personas con infecciones previas de SARS-CoV-2

- Se benefician de la vacunación y deberían vacunarse siempre.
- Probablemente debería recibir **sólo una dosis de vacuna**.
  - Para que esta dosis esté disponible para otro individuo.
  - Para evitar los efectos adversos de la segunda dosis. Las personas con inmunidad preexistente pueden experimentar efectos secundarios sistémicos como fatiga, dolor de cabeza, escalofríos, dolor muscular, fiebre y dolor articular con una frecuencia considera-

blemente mayor que las personas sin inmunidad preexistente (Krammer 2021).

Será interesante vigilar la inmunidad a la infección natural y tras la vacunación a lo largo del tiempo y mostrar si las diferencias en la respuesta inmunitaria a la vacuna entre los individuos previamente infectados por el SARS-CoV-2 o los naïve al SARS-CoV-2 se mantienen en el tiempo.

### Dosis de refuerzo retrasada

El debate sobre si retrasar la segunda dosis de refuerzo de la vacuna es un riesgo - estrategia de "intervalo de dosis de cebado-booster ampliado" elegida por el Reino Unido para vacunar a un mayor porcentaje de la población más rápidamente y maximizar el número de personas que estarían parcialmente protegidas contra la hospitalización y la muerte - puede estar a punto de resolverse. En un estudio de 175 personas mayores de 80 años que vivían de forma independiente y que recibieron la vacuna de BioNTech/Pfizer, los niveles máximos de anticuerpos fueron 3,5 veces mayores en los que recibieron la dosis de refuerzo 12 semanas después de la primera dosis, en comparación con los que la recibieron después de 3 semanas (Parry 2021 - PR1, PR2). Otros estudios tendrán que demostrar si estos resultados pueden repetirse en personas más jóvenes y si las respuestas inmunitarias mejoradas que se observan después de un intervalo prolongado entre la primera y la dosis de refuerzo ayudarán a mantener la inmunidad a largo plazo.

### Dos inyecciones, dos vacunas

El ensayo Com-COV compara las cuatro posibles combinaciones de cebado-boost de la vacuna de BioNTech/Pfizer y la de AstraZeneca. La reactogenicidad preliminar muestra que entre los participantes que recibieron la vacuna de refuerzo 28 días después de la primera dosis, ambos esquemas de vacuna *heteróloga* (BioNTech/Pfizer + AstraZeneca o AstraZeneca + BioNTech/Pfizer) indujeron una mayor reactogenicidad sistémica tras la dosis de refuerzo que los esquemas *homólogos* (BioNTech/Pfizer + BioNTech/Pfizer o AstraZeneca + AstraZeneca); esto se acompañó de un uso más frecuente de paracetamol (véase la tabla 6) (Shaw 2021). La mayor parte de este aumento de la reactogenicidad se observó en las 48 h posteriores a la segunda dosis. Los autores del estudio sugieren que el uso profiláctico rutinario de paracetamol podría ayudar a mitigar estos efectos. También señalan que los participantes en este ensayo tenían 50 años o más y que la reactogenicidad podría ser mayor en individuos más jóvenes. Los datos sobre el resultado inmunológico primario se esperan para junio.

**Tabla 6.** Fiebre\* y uso de paracetamol después de la dosis de refuerzo en esquemas de vacunas homólogas y heterólogas

	Prime/Boost (n)	Fiebre	Uso de paracetamol
BioNTech/Pfizer + BioNTech/Pfizer	118/117	21%	41%
AstraZeneca + AstraZeneca	115/112	10%	36%
AstraZeneca + BioNTech/Pfizer	114/110	34%	57%
BioNTech/Pfizer + AstraZeneca	115/114	41%	60%

\* Definido como una sensación de fiebre autodeclarada. Se observaron aumentos similares en los escalofríos, la fatiga, el malestar general, el dolor de cabeza y los dolores articulares y musculares.

El estudio español CombivacS informó de resultados similares. En el estudio participaron 673 voluntarios que habían recibido una primera dosis de la vacuna de AstraZeneca. Tras 8 a 12 semanas, 441 individuos recibieron la segunda dosis de la vacuna de BioNTech/Pfizer y 232 recibieron una segunda inyección de AstraZeneca. En el grupo de BioNTech/Pfizer, los títulos de anticuerpos neutralizantes se multiplicaron por siete, frente a tres en el grupo de AstraZeneca (ISCH 20210518). Menos del 2% de los participantes en el estudio declararon efectos secundarios graves, sobre todo dolores de cabeza, malestar general y dolores musculares.

En el futuro, esta estrategia de vacunación, también conocida como "cebado y boost heterólogo", puede simplificar las campañas de vacunación en países con suministros de vacunas fluctuantes.

## Protección de los no vacunados

Los datos preliminares sugieren que la vacunación del 82% de la población vulnerable de las residencias de ancianos -¡sin dejar de utilizar mascarillas y otras medidas de control de la infección! - puede ser altamente protectora para el 18% restante de los residentes no vacunados (ver Tabla 7). Un estudio incluyó a 22.232 residentes de 280 residencias de ancianos de 21 estados de EE.UU., de los cuales 18.242 (82%) recibieron al menos una dosis de la vacuna ARNm (80,4% BioNTech/Pfizer, 19,6% Moderna) y 13.048 de ellos (71,5%) también recibieron la segunda dosis (White 2021). La mayoría de las infecciones fueron asintomáticas, tanto en los residentes vacunados como en los no vacunados.

Tabla 7. Infección incidental por SARS-CoV-2 entre 3990 residentes de residencias de ancianos **no vacunados**

	Total	Infección asintomática por SARS-CoV-2	Infección sintomática por SARS-CoV-2	Porcentaje de residentes infectados que eran asintomáticos
Prueba positiva				
a los 0-14 días*	173 (4.3%)	115 (2.9%)	58 (1.5%)	66.5
a los 15-28 días*	69 (1.7%)	42 (1.1%)	27 (0.7%)	60.9
a los 29-42 días*	16 (0.4%)	13 (0.3%)	3 (0.1%)	81.2
a > 42 días	12 (0.3%)	10 (0.3%)	2 (0.1%)	83.3

\* Después de la primera vacunación en la residencia de ancianos

## Cada una de las vacunas

### La vacuna de BioNTech/Pfizer

#### Historia y aprobación

En noviembre de 2020, la empresa alemana [BioNTech](#) y la neoyorquina [Pfizer](#) hicieron historia al presentar datos que indicaban que su vacuna tozinameran (antes BNT162b2; nombre comercial: Comirnaty™) tenía una extraordinaria eficacia de más del 90%. Cuatro meses más tarde, estos resultados se reprodujeron en un espectacular análisis real de casi 1,2 millones de personas en Israel. La eficacia estimada de la vacuna de BioNTech/Pfizer tras la segunda dosis fue del 92% para la infección documentada, del 94% para la COVID-19 sintomática, del 87% para la hospitalización y del 92% para la COVID-19 grave (Tabla 8) ([Dagan 2021](#)). La vacuna ha obtenido la aprobación total o la autorización para el uso de emergencia (personas de 16 años de edad) en más de 100 países. En mayo, Canadá y Estados Unidos autorizaron la vacuna para niños de 12 a 15 años ([Health Canada 20210505](#), [Wallace 2021](#)).

**Tabla 8.** Eficacia de la vacuna BioNTech/Pfizer en Israel (2 x 596.618 personas) (Dagan 2021)

	Eficacia de la vacuna		
	De 14 a 20 días después de la primera dosis	De 21 a 28 días después de la primera dosis	7 días después de la <b>segunda dosis</b> y en adelante
Infección documentada	46%	60%	<b>92%</b>
COVID-19 sintomático	57%	66%	<b>94%</b>
Hospitalización	74%	78%	<b>87%</b>
COVID-19 severo	62%	80%	<b>92%</b>
Muerte	72%	84%	N.N.

La vacuna de BioNTech/Pfizer es una vacuna de ARN modificado con nucleósidos formulada con nanopartículas lipídicas (Pardi 2015) (Karikó 2008; véase también Karikó 2005 + Karikó 2012 + Karikó de Wired; Karikó de The New York Times) que codifica una proteína de espiga del SARS-CoV-2 de longitud completa estabilizada por prefusión y anclada a la membrana (Wrapp 2020). Un ensayo de fase III demostró que dos dosis de 30 µg administradas con un intervalo de tres semanas conferían una protección del 95% contra el COVID-19 en personas de 16 años o más (Polack 2020). De los 170 casos confirmados de COVID-19, 162 se produjeron en el grupo del placebo y 8 en el grupo de la vacuna. La eficacia fue consistente a través de la edad, el género, la raza y el origen étnico. En particular, la eficacia observada en los adultos mayores de 65 años fue superior al 94%. La seguridad durante una mediana de 2 meses fue similar a la de otras vacunas víricas.

Los investigadores que participaron en el desarrollo de tozinameran habían publicado previamente datos de seguridad e inmunogenicidad de fase I (Walsh 2020). Se había demostrado que dos dosis de 30 µg provocaban títulos elevados de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 y respuestas sólidas de células T CD8+ y CD4+ de tipo Th1 específicas del antígeno (Sahin 2020, Mulligan 2020).

La administración de la vacuna de Pfizer comenzó rápidamente en muchos países. El 31 de diciembre, la OMS incluyó la vacuna Comirnaty COVID-19 mRNA en la lista de vacunas de uso de emergencia, lo que convierte a la vacuna de Pfizer/BioNTech en la primera en recibir la validación de emergencia de la OMS (OMS 20201231). Los países que no cuentan con los medios para evaluar rigurosamente la eficacia y seguridad de las vacunas podrían ahora aprovechar la evaluación (EV) de la OMS y comenzar a desplegar sus programas de vacunación.

Dos artículos de prensa narran los antecedentes del desarrollo de la vacuna de BioNTech/Pfizer (LaFraniere 2020) y cómo BioNTech/Pfizer fabrican su vacuna (Cott 2021).

Los viales de BioNTech/Pfizer descongelados sin abrir pueden conservarse a 2-8°C (es decir, en un frigorífico normal) hasta 31 días (EMA 20210517).

### Eficacia contra las variantes

La vacuna de BioNTech/Pfizer es eficaz contra la variante B.1.1.7 - de hecho, la B.1.1.7 era el linaje dominante en Israel cuando se inició la campaña de vacunación que posteriormente proporcionaría los datos para el estudio de Dagan. Ahora también se ha demostrado que la vacuna es eficaz contra la B.1.351 (detectada por primera vez en Sudáfrica). En Qatar, en una prueba en el mundo real, la eficacia contra cualquier infección por B.1.351 fue del 75%, aproximadamente 20 puntos porcentuales menos que la eficacia comunicada en los estudios de Israel (Dagan 2021, Haas 2021); sin embargo, la eficacia contra la enfermedad grave, crítica o mortal fue muy superior al 90% (Abu-Raddad 2021).

Los datos preliminares *in vitro* ya habían sugerido que las vacunas contra el SARS-CoV-2 mantendrían la actividad contra el B.1.351 (detectado por primera vez en Sudáfrica) y el P.1 (Brasil) (Liu Y 2021, Lustig 2021). Los individuos con infección previa mostraron una excelente inmunidad de células T, una respuesta de células B de memoria secretora de anticuerpos a la proteína espiga y anticuerpos neutralizantes eficaces contra B.1.1.7 y B.1.351 (Reynolds 2021). Otras variantes como la B.1.526 (Nueva York), la B.1.429 (California) y la B.1.1.7+E484K (Inglaterra) también parecen seguir siendo susceptibles a los anticuerpos neutralizantes provocados por la vacuna BioNTech/Pfizer (Liu Y 2021b).

En el caso de la variante B.1.617 identificada por primera vez en la India (Vaidyanathan 2021), los estudios *in vitro* demostraron que B.1.617 evadió los anticuerpos inducidos por la infección (15 pacientes de la UCI COVID-19) o la vacunación (15 receptores de la vacuna BioNTech/Pfizer), aunque en un grado moderado (Hoffmann 2021). En otro estudio, B.1.617 evadió los anticuerpos inducidos por la infección (15 pacientes de la UCI COVID-19) o la vacunación (15 receptores de la vacuna BioNTech/Pfizer), aunque en un grado moderado (Hoffmann 2021). En otro estudio, las muestras de pacientes convalecientes y de individuos vacunados con las vacunas BioNTech/Pfizer o Moderna seguían teniendo actividad neutralizante contra B.1.617.1 (aunque la variante era 7 veces más resistente a la neutralización) (Edara 2021). Una de las mutaciones del B.1.617, la P681R, favoreció la formación de sincitios, contribuyendo potencialmente al aumento de la patogénesis observada en hámsters y contribuyendo a la rápida propagación del B.1.617 (Ferreira 2021).

La variante B.1.617.2 (un sub linaje de B.1.617) se considera ahora una variante preocupante (Public Health England 20210507, Public Health England 20210513, NYTimes 20210510), a la par que B.1.1.7, B.1.351 y P.1. Parece ser al menos tan transmisible como la B.1.1.7. En el Reino Unido, hasta el 19 de mayo, se habían confirmado 3424 casos, tanto importados como adquiridos en el país (Public Health England 20210507,

Wise 20210521). Encuentre una metáfora de un paisaje B.1.671 inmunológico de sabana montañosa con algunas montañas distantes, con antílopes, hienas y leones, en Tang J 2021.

### Eventos adversos

Por el momento, el único efecto secundario preocupante parece ser una reacción anafiláctica que se produce en muy raras ocasiones (< 1:100.000) minutos después de recibir la vacuna. Para un análisis detallado, véase la página 173.

**Otros efectos secundarios.** Los datos sobre las reacciones locales y sistémicas se recogieron con diarios electrónicos de los participantes en un subconjunto de reactividad de 8183 participantes durante 7 días después de cada vacunación. Los efectos adversos locales y sistémicos fueron notificados con más frecuencia por los receptores de la vacuna más jóvenes (de 16 a 55 años) que por los receptores de la vacuna de más edad (mayores de 55 años) y con más frecuencia después de la dosis 2 que de la dosis 1. Aparte del dolor en el lugar de la inyección, los acontecimientos sistémicos notificados con más frecuencia fueron la fatiga y el dolor de cabeza (véanse las tablas 9 y 10). La mayoría de las reacciones locales y sistémicas se producen en los primeros 1 ó 2 días después de la inyección y se resuelven en pocos días. En algunos pacientes, la linfadenopatía axilar puede indicar una fuerte respuesta inmunitaria provocada por la vacuna; generalmente se resuelve en 10 días.

En comparación con estos acontecimientos normales, la incidencia de acontecimientos adversos *severos* fue similar para tozinameran y placebo (0,6% y 0,5%, respectivamente).

**Tabla 9** - Vacuna de BioNTech/Pfizer (Comirnaty™, Tozinameran; antes BNT162b2): reacciones locales y sistémicas notificadas tras la **segunda** inyección de tozinameran o placebo (grupo de edad: 16-55 años) (documento informativo de la FDA). Véase también la figura 2 del documento de Polack et al.

	Tozinameran (Comirnaty™, anteriormente: BNT162b2)	Placebo
Dolor en el lugar de la inyección	78%	12%
Fiebre	16%	0%
Fatiga	59%	23%
Dolor de cabeza	52%	24%
Escalofríos	35%	4%
Mialgia	37%	8%
Artralgia	22%	5%

**Tabla 10** - Vacuna de BioNTech/Pfizer (Comirnaty™, Tozinameran; antes BNT162b2): reacciones locales y sistémicas **graves** notificadas tras la **segunda** inyección de tozinameran o placebo (grupo de edad: 16-55 años) ([documento informativo de la FDA](#)).

	Tozinameran (Comirnaty™, anteriormente: BNT162b2)	Placebo
Dolor en el lugar de la inyección	1.2%	0%
Fiebre >38,9°	1.2%	0.1%
Fatiga	4.6%	0.7%
Dolor de cabeza	3.2%	0.7%
Escalofríos	2.1%	0%
Mialgia	2.2%	0.1%
Artralgia	1.0%	0.2%

Las adenopatías relacionadas con la vacunación pueden ser a veces indistinguibles de la afectación ganglionar maligna y deben excluirse en pacientes con cáncer manifiesto o sospecha de cáncer ([Becker 2021](#), [Tu W 2021](#)). En un estudio, entre 169 vacunados a los que se les realizó una exploración una mediana de 52 días después de la segunda dosis de la vacuna, el 29% tenía una captación axilar positiva entre las 7 y las 10 semanas después de la segunda vacunación, dividida entre el 42%, el 31%, el 25% y el 19% en las semanas 7, 8, 9 y 10, respectivamente ([Eshet 2021](#)).

### Adolescentes

En mayo de 2021, la FDA autorizó la vacuna de BioNTech/Pfizer para adolescentes de 12 a 15 años de edad, después de que un ensayo de fase III demostrara una eficacia del 100% y una sólida respuesta de anticuerpos. Entre los 2260 adolescentes inscritos en Estados Unidos, hubo 18 casos de COVID-19 en el grupo de placebo frente a ninguno en el grupo vacunado ([FDA 20210510](#)). El perfil de seguridad fue idéntico al de los adultos, con un número de reacciones ligeramente inferior al de los adultos. Los niños de 12 a 15 años tenían casi el doble de anticuerpos que los adultos ([Wallace 2021](#)). Esta ampliación de la autorización de uso de urgencia (EUA) permitirá a los escolares estadounidenses vacunarse antes del inicio del próximo curso escolar.

### Niños de 6 meses a 11 años

Está en marcha un ensayo global de fase I/II/III sin fisuras para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la vacuna de BioNTech/Pfizer en niños de 6 meses a 11 años de edad. El ensayo estudiará tres grupos de edad: niños de 5 a 11 años, de 2 a 5 años y de 6 meses a 2 años ([Pfizer 20210331](#)). Los resultados de este ensayo se esperan en julio para los niños de cinco a doce años y en septiembre para



los más pequeños. Se espera que la evaluación de los ensayos dure de cuatro a seis semanas.

### **Mujeres embarazadas**

En febrero de 2021, Pfizer y BioNTech registraron un ensayo de fase II/III para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de su vacuna en aproximadamente 4000 mujeres embarazadas sanas de 18 años o más vacunadas entre las 24 y las 34 semanas de gestación ([NCT04754594](#)). Mientras tanto, los CDC recomiendan que las mujeres embarazadas que reúnan los requisitos necesarios puedan optar por vacunarse ([CDC 20210305](#)).

### **Desarrollo**

BioNTech y Pfizer han comenzado a estudiar la seguridad e inmunogenicidad de una tercera dosis de su vacuna para saber si un refuerzo es suficiente para proporcionar inmunidad contra las nuevas variantes del SARS-CoV-2 ([Pfizer 20210225](#)). Además, las empresas están planeando un estudio clínico para evaluar una vacuna específica para la variante con una secuencia de ARNm modificada basada en el linaje B.1.351, identificado por primera vez en Sudáfrica.

### **Detalles triviales**

**1.800.000.000 de dosis de BioNTech/Pfizer.** La Presidenta de la Comisión Europea, Ursula von der Leyen, anuncia un contrato de más de 30.000 millones de euros para la compra de 900 millones de dosis de la vacuna de BioNTech/Pfizer, más una opción para otros 900 millones de dosis que se entregarán antes de 2023. El contrato incluye acuerdos para adaptar la vacuna a nuevas variantes del virus y asegurar la producción en la UE, tanto de la vacuna como de los componentes esenciales ([Reuters 20210508](#)).

## **La vacuna Moderna**

### **Historia y aprobación**

A principios de febrero, tras los comunicados de prensa, la autorización de uso de emergencia y el inicio de las vacunaciones masivas, finalmente se publicó en un artículo académico ([Baden 2021](#)) la ciencia que hay detrás de la vacuna Moderna mRNA-1273. La vacuna Moderna tiene una eficacia superior al 90% en la prevención de la enfermedad COVID-19, incluida la enfermedad grave. Se observaron efectos secundarios sistémicos de moderados a graves, como fatiga, mialgia, artralgia y dolor de cabeza, en aproximadamente el 50% de los participantes del grupo de ARNm-1273 después de la segunda dosis. Estos efectos secundarios fueron transitorios, comenzando unas 15 horas después de la vacunación y resolviéndose en la mayoría de los participantes al segundo día, sin secuelas. Se ha demostrado que los anticuer-

pos provocados por la vacuna persisten hasta 6 meses después de la segunda dosis (Doria-Rose 2021), y probablemente persisten mucho más tiempo.

El estudio de Baden et al. es el equivalente al estudio Polack para la vacuna de BioNTech/Pfizer. En el momento de escribir este artículo (26 de abril), no hay datos a gran escala del mundo real para la vacuna Moderna comparables a los datos presentados en el estudio Dagan para cientos de miles de individuos que recibieron la vacuna BioNTech/Pfizer.

El ARNm-1273, desarrollado por Moderna, es una vacuna basada en ARN mensajero (ARNm) modificado con nucleósidos y encapsulado en nanopartículas lipídicas que codifica la glicoproteína de espiga (S) del SARS-CoV-2 estabilizada en su conformación de prefusión. La vacuna fue aprobada sobre la base de los datos de un ensayo de fase III que demostró que 100 µg tomados con un intervalo de cuatro semanas conferirían una protección del 94,5% contra el COVID-19 en personas de 16 años o más (FDA EUA). De los 95 casos confirmados de COVID-19, 90 se produjeron en el grupo de placebo y 5 en el grupo de la vacuna. Los análisis de subgrupos del criterio de valoración primario de la eficacia mostraron estimaciones puntuales de la eficacia similares en todos los grupos de edad, géneros, grupos raciales y étnicos, y en los participantes con comorbilidades médicas asociadas a un alto riesgo de COVID-19 grave.

Estudios anteriores habían demostrado que el ARNm-1273 inducía potentes respuestas de anticuerpos neutralizantes (Korber 2020, Widge 2020, Anderson 2020) contra el SARS-CoV-2, así como respuestas de células T CD8+, y protegía contra la infección del SARS-CoV-2 en ratones (Corbett 2020) y primates no humanos (Corbett 2020b). En los primeros ensayos clínicos, el ARNm-1273 indujo respuestas inmunitarias contra el SARS-CoV-2 en todos los participantes, y no se identificaron problemas de seguridad que limitaran el ensayo (Jackson 2020). Consulte también este artículo en <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/moderna-covid-19-vaccine.html>.

### **Eficacia contra las variantes**

Hasta la fecha no hay estudios de ámbito poblacional para evaluar la eficacia de la vacuna Moderna contra las nuevas variantes B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.429 y B.1.427 del SARS-CoV-2.

En un estudio de neutralización de muestras de suero obtenidas de 14 personas convalecientes y de 49 receptores de la vacuna Moderna y Novavax, B.1.429 ("California") fue aproximadamente de 2 a 3 veces menos sensible a la neutralización por suero de convalecientes y por muestras de suero obtenidas de personas vacunadas que la variante histórica (Shen 2021). La variante B.1.351 ("Sudáfrica") fue aproximadamente de 9 a 14 veces menos sensible.

## Eventos adversos

Por el momento, el único efecto secundario preocupante parece ser una reacción anafiláctica que se produce en muy raras ocasiones (< 1:100.000) minutos después de recibir la vacuna. Para un análisis detallado, véase la página 173.

Una breve exposición de otros efectos secundarios:

1. Los efectos secundarios fueron transitorios, comenzando unas 15 horas después de la vacunación y resolviéndose en la mayoría de los participantes al segundo día, sin secuelas (Baden 2020; véanse también las tablas 11 y 12).
2. Con la excepción de una reactividad más frecuente, generalmente de leve a moderada, en los participantes < 65 años de edad, el perfil de seguridad del ARNm-1273 fue generalmente similar en todos los grupos de edad, géneros, grupos étnicos y raciales, y en los participantes con o sin comorbilidades médicas.
3. Varios participantes informaron de reacciones en el lugar de la inyección después del séptimo día, caracterizadas por eritema, induración y, a menudo, prurito. La consulta con un dermatopatólogo sugirió que lo más probable es que se tratara de reacciones de hipersensibilidad dérmica y que era improbable que representaran un problema de seguridad a largo plazo.
4. La tasa de acontecimientos adversos severos (SAEs; del inglés *serious adverse events*) fue baja y similar en los grupos de la vacuna y del placebo (alrededor del 1%). Los SAEs más comunes en el grupo de la vacuna que fueron numéricamente más altos que en el grupo del placebo fueron el infarto de miocardio (0,03%), la colecistitis (0,02%) y la nefrolitiasis (0,02%), aunque el pequeño número de casos de estos eventos no sugiere una relación causal (Informe de la FDA). Los SAEs más comunes en el brazo de placebo que fueron numéricamente mayores que en el brazo de la vacuna, aparte del COVID-19 (0,1%), fueron la neumonía (0,05%) y la embolia pulmonar (0,03%). La incidencia de acontecimientos adversos graves fue similar en los grupos de la vacuna y del placebo.
5. Hubo tres informes de parálisis facial (parálisis de Bell) en el grupo de la vacuna y uno en el grupo del placebo. No hay información suficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

**Tabla 11** - ARNm-1273: reacciones locales y sistémicas tras la **segunda** inyección de ARNm-1273 o placebo (18-64 años) ([Informe de la FDA](#)).

	ARNm-1273	Placebo
Dolor en el lugar de la inyección	90%	19%
Linfadenopatía	16%	4%
Fiebre	17%	0%
Fatiga	68%	25%
Dolor de cabeza	63%	26%
Escalofríos	48%	6%
Mialgia	61%	12%
Artralgia	45%	11%

**Tabla 12** - ARNm-1273: reacciones locales y sistémicas **graves** tras la **segunda** inyección de ARNm-1273 o placebo (18-64 años) ([Informe de la FDA](#)).

	ARNm-1273	Placebo
Dolor en el lugar de la inyección	4.6%	0.2%
Linfadenopatía	0.4%	< 0.1%
Fiebre	1.6%	< 0.1%
Fatiga	10.6%	0.8%
Dolor de cabeza	5.0%	1.2%
Escalofríos	1.5%	0.1%
Mialgia	10.0%	0.4%
Artralgia	5.8%	0.3%

Con la vacuna Moderna (pero no con la vacuna BioNTech), se han descrito reacciones cutáneas localizadas retardadas cerca del lugar de la inyección, pruriginosas, dolorosas y con placas rosadas edematosas ("brazo COVID"). Aparecen en una mediana de 7 días (rango: 2-12 días) después de la inyección ([Johnston 2021](#), n = 16). Más del 70% de los que tuvieron una reacción a la primera dosis de la vacuna desarrollaron una reacción similar tras la dosis de refuerzo, generalmente antes. Los hallazgos clínicos e histopatológicos sugieren una reacción de hipersensibilidad retardada autolimitada que no es una contraindicación para la vacunación posterior.

### Adolescentes y niños

En abril, Moderna anunció que un estudio de fase II/III de mRNA-1273 en adolescentes de 12 a 17 años está completamente inscrito con aproximadamente 3.000 partici-

pantes en los Estados Unidos ([Moderna 20210413](#)). Los resultados se esperan para el verano.

Otro ensayo, un estudio de fase II/III de ARNm-1273 en niños de 6 meses a 11 años, se está inscribiendo actualmente en los Estados Unidos y Canadá (objetivo: 6750 participantes) ([Moderna 20210413](#)). En la parte 1 de este estudio de dos partes, con escalada de dosis, los niños de entre 2 y 12 años recibirán 50 µg o 100 µg. Los niños menores de 2 años recibirán 25 µg, 50 µg o 100 µg.

## Desarrollo

Moderna ha publicado recientemente una preimpresión en la que se describen dos versiones actualizadas de su vacuna: 1) mRNA-1273.351 que codifica para la proteína S que se encuentra en el linaje B.1.351 y 2) mRNA-1273.211 que comprende una mezcla 1:1 de mRNA-1273 y mRNA-1273.351. En ratones Balb/c, tanto el ARNm-1273.351 como el ARNm-1273.211 aumentaron los títulos neutralizantes contra la variante B.1.351 identificada por primera vez en Sudáfrica ([Wu K 2021](#)). Tanto el ARNm-1273.351 como el ARNm-1273.211 se están evaluando ahora en modelos de desafío preclínicos y en estudios clínicos de fase I/II.

Moderna también ha iniciado un estudio de fase I para evaluar la seguridad e inmunogenicidad del ARNm-1283, una posible vacuna de ARNm estable en el refrigerador que simplificaría la distribución y administración ([Moderna 20210315](#)). En futuros estudios, el ARNm-1283 podría evaluarse para su uso como dosis de refuerzo para individuos previamente vacunados o seropositivos.

Moderna está investigando actualmente varias opciones de refuerzo para su vacuna mRNA-1273:

- Una única dosis de refuerzo de media potencia (50 µg) del ARNm-1273 "estándar" de primera generación.
- mRNA-1273.351, un candidato a vacuna de segunda generación dirigido a la variante B.1.351 detectada por primera vez (*fdi*; del inglés *first detected in*) en Sudáfrica.
- mRNA-1273.211, una vacuna multivalente que combina la primera generación de mRNA-1273 y mRNA-1273.351 en una sola vacuna.

Los datos iniciales de un estudio de fase II sugieren que una dosis única de 50 µg de ARNm-1273 o ARNm-1273.351 administrada como refuerzo aproximadamente 6 a 8 meses después de la serie de vacunación primaria aumentó las respuestas de títulos de anticuerpos neutralizantes contra B.1.351 (*fdi* Sudáfrica) y P.1 (*fdi* Brasil) ([Moderna 20210505](#)). Una dosis de refuerzo de mRNA-1273.351 logró títulos de anticuerpos neutralizantes más altos contra B.1.351 que una dosis de refuerzo de mRNA-1273. Los acontecimientos adversos tras la tercera inyección de refuerzo fueron en

general comparables a los observados tras la segunda dosis de ARNm-1273 en los estudios de fase II y fase III previamente comunicados.

## La vacuna de AstraZeneca

### Historia y aprobación

El desarrollo de la vacuna Vaxzevria™ de AstraZeneca (antes AZD1222, ChAdOx1 nCoV-19), desarrollada por la Universidad de Oxford/AstraZeneca, ha estado plagado de datos turbios, negociaciones de contratos con la UE, escasez de suministros y, últimamente, por una relación con trombos venosos fatales, especialmente en los vacunados más jóvenes. En los EE.UU., un comunicado de prensa de la empresa sobre un estudio de 32.000 personas en los EE.UU., Perú y Chile ([NCT D8110C00001](#)) sugirió una eficacia del 76% contra la infección sintomática por SARS-CoV-2 que se produce 15 días o más después de recibir dos dosis administradas con cuatro semanas de diferencia ([AstraZeneca 20210325](#)). Esto sería superior a la reducción del 59,5% de los casos sintomáticos de COVID-19 que fue la base para la autorización de uso en la Unión Europea ([EMA 20210129](#)).

La vacuna de AstraZeneca utiliza el vector de adenovirus de chimpancé ChAdOx1 de replicación deficiente, que contiene la proteína de espiga completa y no modificada del SARS-CoV-2. Los investigadores que participaron en el desarrollo de ChAdOx1 nCoV-19 habían publicado previamente los resultados de un ensayo de fase I/II que mostraban que en los receptores de la vacuna ChAdOx1, las respuestas de las células T alcanzaban su máximo en el día 14, las respuestas de IgG atípico aumentaban en el día 28 y se detectaban respuestas de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 en más del 90%. Se produjeron comúnmente acontecimientos adversos como fatiga, dolor de cabeza y sensibilidad local, pero no hubo acontecimientos severos graves ([Folegatti 2020](#)). Un análisis de perfiles de citoquinas múltiple y de tinción de citoquinas intracelulares demostró que la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 induce una respuesta predominantemente de tipo Th1 ([Ewer 2020](#)). En un ensayo de fase II/III, ChAdOx1 nCoV-19 pareció ser mejor tolerado en los adultos mayores que en los jóvenes y tuvo una inmunogenicidad similar en todos los grupos de edad después de una dosis de refuerzo ([Ramasamy 2020](#), [Andrew 2020](#)). Por último, en diciembre, los resultados de cuatro estudios aleatorios mostraron que ChAdOx1 tenía una eficacia del 62-90% ([Voysey 2020](#), [Knoll 2020](#)). La financiación pública podría haber representado más del 90% de la financiación destinada a la investigación y el desarrollo de la tecnología de la vacuna con adenovirus de chimpancé (ChAdOx) en la Universidad de Oxford durante más de dos décadas y, últimamente, de la vacuna Oxford-AstraZeneca ([Cross 2021](#)).

El 30 de diciembre, las autoridades reguladoras del Reino Unido aprobaron la vacuna ([GOV.UK 20201230](#)), seguidas un mes después por la Unión Europea ([EMA 20210129](#)).

En febrero, la OMS concedió la Lista de Uso de Emergencia (EUL) para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 en individuos de 18 años o más, incluidos los mayores de 65 años ([AstraZeneca 20210215](#)). En marzo, **COVAX** comenzó a suministrar millones de dosis de la vacuna a 142 países de ingresos bajos y medios como parte del esfuerzo por lograr un acceso amplio y equitativo a la vacuna ([AstraZeneca 20210302](#)). Los primeros envíos se hicieron a Ghana, Costa de Marfil, Filipinas, Indonesia, Fiyi, Mongolia y Moldavia.

Tras una posible relación entre la vacuna de AstraZeneca y trombosis raras, pero potencialmente mortales, junto con trombocitopenia (*trombocitopenia inmunotrombótica inducida por la vacuna, VITT*; véase la página 164), no está claro si la vacuna será aprobada por la FDA. Si se aprueba, no está claro si se utilizará en EE.UU. - el país tiene muchas de las otras vacunas. El 26 de abril, un alto funcionario de la administración estadounidense fue citado diciendo que podría haber "hasta 60 millones de dosis de la vacuna de AstraZeneca disponibles para ser compartidas con otros países en los próximos dos meses" ([Collins 2021](#)). En la Unión Europea, algunos países como Dinamarca han dejado de utilizar la vacuna de AstraZeneca. La Unión Europea no ha cancelado sus pedidos existentes de las vacunas de AstraZeneca y Johnson & Johnson, pero señaló que podría no colocar más ([NYTimes 20210414](#)). Cuando los futuros historiadores vuelvan a contar la historia de la pandemia de COVID-19, podrán observar que VITT ayudó a resolver la disputa entre la UE y el Reino Unido sobre la insuficiencia de las entregas de AstraZeneca a la Unión Europea.

### Eficacia contra las variantes

**B.1.1.7** En los estudios de eficacia de la vacuna de fase II/III en el Reino Unido, la eficacia clínica de la vacuna de AstraZeneca contra la infección sintomática por el SARS-CoV-2 fue ligeramente inferior para los linajes B.1.1.7 que para los linajes no B.1.1.7 (70,4% frente a 81,5%, respectivamente) ([Emary 2021](#)).

**B.1.351.** La vacuna de AstraZeneca obtuvo malos resultados en Sudáfrica, ya que no ofrecía protección contra la COVID-19 leve-moderada ([Madhi 2021](#)). A principios de febrero, Sudáfrica suspendió los planes de despliegue de un millón de dosis de la vacuna.

**P.1.** No hay datos.

### Eventos adversos

En cuanto a las trombosis posiblemente mortales junto con la trombocitopenia tras la administración de la vacuna de AstraZeneca ([EMA 20210407](#)), véase la página 164.

Aparte de este acontecimiento adverso inusual y raro, la vacuna de AstraZeneca es generalmente bien tolerada ([EMA 20210218](#), página 125). Los eventos adversos (EAs) locales notificados con mayor frecuencia después de cualquier dosis fueron la sensibilidad (75,3% frente al 54,2% en los sujetos que recibieron la vacuna meningocócica

ACWY) y el dolor (54,2% frente al 35,4% en el control). El 0,8% de los sujetos experimentaron reacciones locales graves.

Los EAs *sistémicos* notificados con mayor frecuencia fueron la fatiga (62,3% frente a 48,0% en el control) y el dolor de cabeza (57,5% frente a 42,4% en el control); otros EA sistémicos notificados con frecuencia fueron el dolor muscular (48,6%) y el malestar (44,2%). Se notificó pirexia en el 9,2% de los participantes que recibieron alguna dosis de la vacuna (frente al 0,5% en el control). La mayoría de los EAs sistémicos tras la inyección de la vacuna fueron leves o moderados. Sin embargo, el 9,3% de los sujetos experimentaron acontecimientos adversos sistémicos de grado 3 (malestar, escalofríos, fiebre, etc.) (EMA 20210218, página 133).

Los EAs locales y sistémicos solicitados fueron generalmente más leves después de la segunda dosis que después de la primera dosis de la vacuna.

### Adolescentes y niños

En febrero, la Universidad de Oxford anunció el lanzamiento del primer estudio para evaluar la seguridad y las respuestas inmunitarias de la vacuna de AstraZeneca en niños y adultos jóvenes de 6 a 17 años (Universidad de Oxford 20210212). El ensayo de fase II, a ciegas y aleatorizado, debía incluir a 300 voluntarios (240 recibirían la vacuna de AstraZeneca y el resto una vacuna de control contra la meningitis). A principios de abril, la Universidad de Oxford anunció que suspendía el ensayo mientras los organismos reguladores británicos investigaban una posible relación con los coágulos sanguíneos en adultos. Dado que los organismos reguladores británicos recomiendan que los adultos jóvenes de entre 18 y 29 años se vacunen con la vacuna de BioNTech/Pfizer o la de Moderna, el futuro del ensayo de AstraZeneca en niños y adultos jóvenes de entre 6 y 17 años es incierto.

### Desarrollo

En diciembre, AstraZeneca y Gamaleya anunciaron que combinarían sus vacunas para ver si la combinación ofrecía una protección más fuerte que cualquiera de las dos vacunas por separado. En la víspera de Navidad de 2020 se registró un [ensayo de fase I](#).

AstraZeneca y la Universidad de Oxford han comenzado a trabajar en una 2ª generación de su vacuna que se adaptaría para atacar las variantes del SARS-CoV-2 con mutaciones similares a la B.1.351 (Universidad de Oxford 20210207).

### Futuro

El papel futuro del producto de AstraZeneca en el panorama mundial de la vacuna contra el COVID es incierto.



## La vacuna de Johnson & Johnson

### Historia y aprobación

El 21 de abril, semanas después de que se autorizara su uso en Estados Unidos ([FDA 20210226](#)) y Europa ([EMA 20210311](#)), se publicó por fin en una revista científica los datos de seguridad y eficacia de la vacuna Ad26.COVS.2 de Johnson & Johnson (J&J) ([Sadoff 2021b](#)). En un ensayo de fase III, la vacuna protegió al 66% de los receptores contra la COVID-19 de *moderada a grave* y al 85% contra la COVID-19 *grave* un mes después de la vacunación. Los receptores de la vacuna que tenían COVID-19 posvacunación tuvieron menos síntomas y menos graves que los receptores del placebo con COVID-19, lo que sugiere que la enfermedad es más leve después de la vacunación.

Anteriormente, los resultados de un estudio de fase I (n = 25) habían indicado que una única inmunización con Ad26.COVS.2 inducía respuestas rápidas de anticuerpos de unión y neutralización, así como respuestas inmunitarias celulares ([Stephenson 2021](#)). En un análisis posterior, se demostró que una única dosis de Ad26.COVS.2 provocaba una fuerte respuesta humoral en la mayoría de los receptores de la vacuna (anticuerpos neutralizantes en más del 90% de los participantes de todos los grupos de edad) y títulos de anticuerpos crecientes durante 71 días de seguimiento tras la primera dosis. Después de dos semanas, se detectaron respuestas de células T CD4+ en un 76 a 83% (dosis baja frente a dosis alta) entre los de 18 a 55 años y en un 60 a 67% entre los de 65 años o más ([Sadoff 2021](#)). Las respuestas de las células T CD8+ fueron robustas, pero menores entre los participantes de mayor edad.

Ad26.COVS.2 es una vacuna COVID-19 basada en un vector recombinante competente para la replicación del adenovirus tipo 26 (Ad26) que codifica un inmunógeno de espiga del SARS-CoV-2 estabilizado por prefusión ([Bos 2020](#)). Su potencia para provocar una inmunidad protectora contra la infección por SARS-CoV-2 se demostró en un ensayo de exposición en primates no humanos ([Mercado 2020](#)). Ad26.COVS.2 indujo respuestas robustas de anticuerpos neutralizantes y proporcionó una protección completa contra una provocación de SARS-CoV-2 en cinco de seis macacos rhesus y una protección casi completa en uno de seis macacos.

El 12 de marzo, la Organización Mundial de la Salud emitió una lista de uso de emergencia para Johnson & Johnson, acelerando su adopción por parte de más países ([J&J 20210312](#)).

Ad26.COVS.2 ha sido desarrollado por Janssen Pharmaceutical Companies de Johnson & Johnson.

## Eficacia contra las variantes

En Sudáfrica, donde la variante B.1.351 ya estaba presente en el momento del estudio, la eficacia de la vacuna fue del 64% contra el COVID-19 de moderado a grave y del 82% contra el COVID-19 grave, un mes después de la vacunación (Sadoff 2021b).

## Eventos adversos

También se han descrito casos de trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) concomitantes con trombocitopenia, descritos por primera vez para la vacuna de AstraZeneca (ver páginas 164), tras la vacunación con la vacuna de Johnson & Johnson (Muir 2021, Sadoff 2021). El 20 de abril, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) encontró una "posible relación" entre la vacuna de Johnson & Johnson y trombosis "en lugares inusuales como en venas del cerebro (trombosis del seno venoso cerebral, CVST) y del abdomen (trombosis de vena esplácnica) y en arterias, junto con niveles bajos de plaquetas en la sangre y a veces hemorragias" (EMA 20210420). Los casos revisados eran muy similares a los ocurridos con la vacuna COVID-19 desarrollada por AstraZeneca, Vaxzevria. La EMA también dijo que el uso de la vacuna de Johnson & Johnson "a nivel nacional tendrá en cuenta la situación de la pandemia y la disponibilidad de la vacuna en cada Estado miembro. "

El 23 de abril, la FDA y los CDC recomendaron reanudar el uso de la vacuna de Johnson & Johnson (FDA 20210423) tras una pausa de 10 días (FDA 20210413). Las agencias utilizaron la pausa para informar a los proveedores de atención sanitaria y a los médicos de lo que denominaron *síndrome de trombosis-trombocitopenia (TTS)* y de cómo manejar y reconocer el evento adverso. En ese momento, la FDA y los CDC tenían conocimiento de 15 casos de STC notificados al sistema de notificación de efectos adversos de las vacunas VAERS. Todos los casos se produjeron en mujeres de entre 18 y 59 años, con una edad media de 37 años. Los informes indicaban la aparición de los síntomas entre 6 y 15 días después de la vacunación.

Se ha sugerido (Muir 2021) que la rara aparición de trombocitopenia inmuntrombótica inducida por la vacuna podría estar relacionada con las vacunas de vectores adenovirales. Esta interpretación fue rápidamente desmentida por el fabricante, señalando las diferencias entre la vacuna de Johnson & Johnson y la de AstraZeneca (Sadoff 2021).

**Otros acontecimientos adversos.** Además de los muy raros acontecimientos VITT/TTS, la vacuna de Johnson & Johnson es generalmente bien tolerada. Los acontecimientos adversos (EAs) informados más frecuentes fueron fatiga, dolor de cabeza, mialgia y dolor en el lugar de la inyección. El EA sistémico más frecuente fue la fiebre. Los EA sistémicos fueron menos frecuentes en los participantes de 65 años o más que en los de 18 a 55 años (Sadoff 2021; véase también FDA 20210226, página 39). Las reacciones locales y sistémicas se produjeron el día de la inmunización o al día siguiente y generalmente se resolvieron en 24 horas.

Los proveedores de vacunas también deben ser conscientes de los eventos relacionados con la ansiedad, incluidos los episodios de síncope que se han notificado a una tasa de 8,2 por cada 100.000 vacunas con la vacuna Johnson & Johnson (en comparación: 0,05 por cada 100.000 vacunas contra la gripe durante la temporada 2019/2020) (Hause 2021).

### Mujeres embarazadas

En febrero, la empresa lanzó un ensayo para mujeres embarazadas con 400 participantes (NCT04765384).

### Desarrollo

En noviembre de 2020, Johnson & Johnson puso en marcha un segundo ensayo de fase III para evaluar la eficacia de dos dosis de Ad26.COV2.S en la prevención COVID-19, en comparación con una dosis de Ad26.COV2.S (NCT04614948).

### Futuro

La Unión Europea no ha cancelado sus pedidos existentes de la vacuna de Johnson & Johnson, pero señaló que podría no poner más (NYTimes 20210414).

## Vacunas aprobadas fuera de la UE y los EE.UU.

El 2 de mayo de 2021, cuatro vacunas fueron aprobadas fuera de la UE y de los EE.UU. en más de 10 países (Tabla 13):

- La vacuna **Gamaleya**. Nombre comercial: Sputnik V™ (antes conocida como Gam-COVID-Vac).
- La vacuna de **Sinopharm**, también conocida como BBIBP-CorV.
- La vacuna **Sinovac**. Nombre comercial: CoronaVac™ (antes conocida como PiCoVacc).
- La vacuna **Bharat**. Nombre comercial: Covaxin™ (antes conocida como BBV152).

**Tabla 13.** Vacunas aprobadas fuera de la UE y los EE.UU. en más de 10 países

Candidata a vacuna <i>Desarrolladores</i>	Plataforma de vacunas	Tipo de vacuna candidata	Dosis	Calendario
<b>Gamaleya</b> <i>Sputnik V</i> (Logunov 2020, Logunov 2021)	Vector viral (no replicante)	Basado en Adeno (rAd26-S+rAd5-S)	2	Día 0 + 21
<b>Sinopharm</b> <i>BBIBP-CorV</i> (Xia S 2021, Wang H 2020)	Virus inactivado	Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero)	2	Día 0 + 21
<b>Sinovac</b> <i>CoronaVac</i> (Zhang Y 2020, Gao 2020, de Faria 2021)	Virus inactivado	Vacuna contra el SARS-CoV-2 (inactivada)	2	Día 0 + 14
<b>Bharat</b> <i>Covaxin</i> (Ella 2021b, Ganneru 2021, Bharat 20210421)	Virus inactivado	Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (BBV152)	2	Día 0 + 28

## La vacuna Gamaleya

Sputnik V (antes conocido como Gam-COVID-Vac), desarrollada por el Instituto de Investigación Gamaleya, es una combinación de dos adenovirus del virus del resfriado común humano genéticamente modificados e incompetentes para la replicación, Ad26 y Ad5, administrados con 21 días de diferencia, cada uno de ellos portador de un antígeno S del SARS-CoV-2. Se espera que la administración de dos serotipos diferentes supere cualquier inmunidad adenovírica preexistente (Lu S 2009, Barouch 2010). La vacuna puede almacenarse a temperaturas de congelación de -18°C (0°F).

A principios de febrero de 2021, se publicó en *The Lancet* los resultados preliminares de un análisis intermedio del ensayo de fase III Gam-COVID-Vac (n = 14.964 en el grupo de la vacuna y 4902 en el grupo del placebo). En cuanto al resultado primario - la proporción de participantes con COVID-19 confirmada por PCR- el ensayo informó de una eficacia del 91,6% a partir de los 21 días posteriores a la primera dosis de la vacuna (el día de la dosis 2). En el grupo de la vacuna, (16 (0,1%) participantes tenían COVID-19 confirmado, en comparación con 62 (1,3%) en el grupo de placebo (Logunov 2021; véase también el comentario de Jones 2021). La mayoría de los acontecimientos adversos notificados fueron leves (94%).

En un pequeño estudio (n = 12), se ha informado de que la vacuna mantiene la actividad neutralizadora contra la B.1.1.7, con una reducción moderada contra la B.1.1.7

que lleva la sustitución adicional E484K ("Eek"). Contra la variante B.1.351 (detectada por primera vez en Sudáfrica), como se esperaba, sólo 1 de 12 muestras de suero mostró una neutralización efectiva (Ikegame 2021).

Aunque es probable que la pauta de dos dosis con los vectores Ad26 y Ad5 siga siendo el estándar futuro de la vacuna, Gamaleya ha iniciado un ensayo de una sola dosis con 110 participantes ("Sputnik-Light") (NCT04713488). El esquema de una sola dosis podría proponerse como una solución temporal para los países con altas tasas de infección.

En diciembre de 2020, Gamaleya y AstraZeneca anunciaron que combinarían sus vacunas para probar si la combinación ofrecería una protección más fuerte que cualquiera de las dos vacunas por separado (NCT04684446).

En marzo de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) inició una revisión continua (EMA 20210304). En América del Sur, el 26 de abril, la autoridad sanitaria de Brasil declaró que no recomendaría la importación de la vacuna Sputnik V de Gamaleya debido a "cuestiones cruciales" sobre la seguridad y el proceso de fabricación (véase la discusión detallada de Derek Lowe, 2021). El mismo día, Brasil también anunció que había pedido 100 millones de dosis de la vacuna de BioNTech/Pfizer y 38 millones de dosis de la vacuna de Johnson & Johnson.

La espeluznante [aprobación presidencial en agosto de 2020, antes siquiera de que hubieran comenzado ensayos clínicos de fase III](#) supuso un golpe de credibilidad duradero para la vacuna. El último ejercicio de ridiculez, afirmando que Sputnik es "La primera vacuna COVID-19 registrada", es igualmente vergonzoso.

## La vacuna Sinovac

CoronaVac™ (antes PiCoVacc) es una vacuna de virus inactivado desarrollada por Sinovac Biotech, una empresa privada china. En Brasil, CoronaVac se está desarrollando en colaboración con el [Instituto Butantan](#). En macacos, la vacuna proporcionó una protección parcial o completa contra el desafío del SARS-CoV-2 (Gao 2020). En un ensayo de fase I/II, CoronaVac fue bien tolerada y moderadamente inmunógena en adultos sanos de entre 18 y 59 años. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves, siendo el síntoma más común el dolor en el lugar de la inyección (Zhang Y 2020). En julio de 2020, el gobierno chino aprobó CoronaVac para uso de emergencia. En enero de 2021, el gobierno de São Paulo (Brasil) anunció que la eficacia global de la vacuna Sinovac era del 50% en un estudio realizado con 12.508 profesionales sanitarios brasileños. El 6 de febrero, Sinovac anunció que CoronaVac había sido aprobada por las autoridades chinas. CoronaVac puede transportarse y refrigerarse a 2-8 °C (36-46 °F).

En un estudio de mundo real realizado en Chile, CoronaVac demostró ser un 67% eficaz en la prevención de infecciones sintomáticas después de 14 días de la segunda

dosis. CoronaVac también fue un 85% eficaz en la prevención de la hospitalización, un 89% en la prevención del ingreso en la unidad de cuidados intensivos y un 80% en la prevención de la muerte relacionada con el COVID-19 (Vergara 2021). El estudio, presentado el 16 de abril por el Ministerio de Salud de Chile, abarcó a 10,5 millones de personas, de las cuales 2,5 millones habían recibido las dos dosis de la vacuna y 1,5 millones habían recibido una sola dosis durante febrero y marzo de 2021. En otro estudio en condiciones reales de 21.652 trabajadores sanitarios brasileños vacunados entre el 18 de enero y el 16 de febrero con dos dosis de CoronaVac, la eficacia estimada 2 y 3 semanas después de la segunda dosis fue del 50,7% y el 51,8%, respectivamente (de Faria 2021). Entre las 142 muestras analizadas, 67 (47%) eran variantes preocupantes, principalmente la cepa P.1. La discrepancia entre los resultados de los dos estudios mencionados está siendo discutida. Las posibles explicaciones incluyen diferentes cepas dominantes (en Brasil P.1 y P.2); diferentes poblaciones de estudio (¿trabajadores sanitarios más expuestos en el estudio brasileño?); o estándares más o menos rigurosos para definir un "caso" en los participantes del ensayo.

En el contexto de la transmisión epidémica de P.1, se ha estimado recientemente que la administración de una dosis de CoronaVac tiene una eficacia de al menos el 35% contra la infección sintomática por SARS-CoV-2 (Hitchings 2021). En un análisis *in vitro* de 25 muestras de suero posteriores a la vacunación con CoronaVac, se ha demostrado que el B.1.351 es más resistente a la neutralización (por un factor de 2,5 a 3,3) que el B.1.1.7 o el virus de tipo salvaje (Wang GL 2021).

En enero de 2021, según un informe de The New York Times (Wee SL 2021), Sinovac había vendido más de 300 millones de dosis, sobre todo a países de ingresos bajos y medios. El contraste entre una vacuna distribuida por cientos de millones (CNA, 20 de abril), y la falta de datos científicos publicados es desconcertante.

A principios de mayo, la vacuna había sido aprobada en más de 20 países, pero no por la FDA, la EMA o los sistemas japonés o australiano. El 4 de mayo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) anunció que había iniciado una revisión continua (EMA 20210504).

## La vacuna de Sinopharm

BBIBP-CorV es una vacuna de virus inactivado desarrollada por Sinopharm y el Instituto de Productos Biológicos de Pekín, China. El 30 de diciembre de 2020, la empresa anunció que la vacuna tenía una eficacia del 79%. Un día después, las autoridades sanitarias de China aprobaron la vacuna para su uso general (Davidson 2020, Wee SL 2021). BBIBP-CorV puede transportarse y almacenarse a temperaturas normales de refrigeración.

Seis meses antes, en junio de 2020, un artículo de Cell informaba de que el BBIBP-CorV inducía altos niveles de títulos de anticuerpos neutralizantes en ratones, ratas,

cobayas, conejos y primates no humanos (monos cynomolgus y macacos rhesus). En macacos rhesus, una inmunización de dos dosis también proporcionó protección contra la provocación intratraqueal del SARS-CoV-2, sin que se detectara un aumento de la infección dependiente de los anticuerpos (Wang H 2020). En octubre de 2020, los resultados de un estudio de fase I/II mostraron que BBIBP-CorV era seguro y bien tolerado en dos grupos de edad (18-59 años y  $\geq 60$  años) (Xia S 2021). En el día 42, se habían inducido respuestas humorales en todos los receptores de la vacuna.

La variante B.1.1.7 mostró poca resistencia a la actividad neutralizadora del suero de 25 personas 2 a 3 semanas después de la segunda dosis de BBIBP-CorV (Wang GL 2021). Como se anticipó (Liu Y 2021, Wang P 2021), los resultados fueron diferentes para B.1.351 - 20 de 25 muestras de suero mostraron una pérdida completa o parcial de neutralización. Otro pequeño estudio parece contradecir estos resultados, informando de 12 muestras de suero de receptores de la vacuna BBIBP-CorV que preservaron en gran medida la neutralización de B.1.351 (Huang B 2021).

Sinopharm aún no ha publicado los resultados detallados de su ensayo de fase III en revistas especializadas. El 7 de mayo, la OMS incluyó la vacuna en la lista de uso de emergencia para personas de 18 años o más, dando luz verde para que la vacuna de Sinopharm se extendiera por todo el mundo (WHO 20210507). La lista de uso de emergencia de la OMS es también un requisito previo para el suministro de la vacuna COVAX. En ese momento, la vacuna había sido aprobada en más de 40 países.

## La vacuna Bharat

Covaxin™ (antes conocida como BBV152), desarrollada por Bharat Biotech (Bharat Biotech, India) en colaboración con el Consejo Indio de Investigación Médica y el Instituto Nacional de Virología, es una vacuna contra el SRAS-CoV-2 inactivada por el virión completo, adyuvada con Algel-IMDG (una molécula de imidazoquinolina que es un agonista de los receptores tipo Toll (TLR) 7/8, quimisorbida en alumbre [Algel]) (Ganneru 2021). En hámsters sirios, la Covaxina indujo una potente respuesta inmunitaria humoral, condujo a la eliminación temprana del tracto respiratorio inferior y protegió a los animales de la neumonía (Mohandas 2021). También en macacos rhesus, la vacuna indujo una fuerte respuesta inmunitaria y protegió a los monos de la neumonía tras la infección por el SARS-CoV-2, con una eliminación completa del virus en muestras de hisopos nasales 7 días después de la infección (Yadav 2021).

En un ensayo de fase I/II (n = 375), la tasa de incidencia global de acontecimientos adversos locales y sistémicos fue del 14% al 21%, lo que parece ser inferior a las tasas de las vacunas contra el SARS-CoV-2 producidas con otras plataformas como el ARNm (BioNTech/Pfizer, Moderna) o la tecnología vectorial (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Gamaleya) (Ella 2021). En un ensayo posterior de fase III (n = 380), los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron similares a los de un panel de muestras de

suero de convalecientes (Ella 2021b). También se ha informado de que Covaxin induce respuestas de anticuerpos con sesgo Th1, con una elevada relación IgG2a/IgG1 y un aumento de los niveles de respuesta de linfocitos T CD4+ específicos del SARS-CoV-2 (Ganneru 2021).

El 3 de enero, el Controlador General de Medicamentos de la India (DCGI) aprobó el uso de emergencia de Covaxin, convirtiéndola en la primera vacuna de la India contra la pandemia, a pesar de que los ensayos clínicos de seguridad y eficacia de la fase III no habían concluido. En ese momento, se había vacunado a 22.500 de los 25.800 participantes en un ensayo de fase III (CTRI/2020/11/028976). El 21 de abril, Bharat Biotech anunció que el segundo análisis provisional del estudio de fase III demostraba una eficacia de la vacuna del 78% en la enfermedad leve, moderada y grave por COVID-19 y una eficacia del 70% contra la infección asintomática por COVID-19 (Bharat 20210421).

Los resultados preliminares sugieren que Covaxin podría ser eficaz contra B.1.1.7 (Sapkal 2021) y sólo ligeramente menos eficaz contra B.1.617 (Yadav 2021). Estos datos deben ser confirmados.

Bharat aún no ha publicado los resultados detallados de su ensayo de fase III. Hasta el 2 de mayo, la vacuna ha sido aprobada en 14 países.

## Próximas vacunas

### La vacuna Novavax

#### Historia

La vacuna 'NVX-CoV2373' de Novavax es una vacuna recombinante de "nanopartículas" (rSARS-CoV-2; a veces también llamada 'vacuna de subunidades proteicas') compuesta por glicoproteínas de espiga triméricas de longitud completa del SARS-CoV-2 y el adyuvante Matrix-M1. La vacuna se produce mediante la creación de baculovirus infectantes de insectos que contienen un gen para una proteína de espiga modificada del SARS-CoV-2 que infecta células de polilla (el [gusano militar del otoño](#), *Spodoptera frugiperda*) en biorreactores de 2000 litros (Wadman 2020). Tras la extracción y purificación cromatográfica de las proteínas de espiga, la mezcla con partículas lipídicas y la posterior coformulación con el adyuvante Matrix-M1 a base de saponina (Bangaru 2020, Tian JH 2021), el NVX-CoV2373 se almacena y es estable a 2°-8°C (36°-46°F).

---

<sup>7</sup> Entre las vacunas proteicas autorizadas se encuentran la vacuna contra la hepatitis B, autorizada en 1986, la vacuna contra la gripe, aprobada en 2013, y la vacuna contra el virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello de útero.



Un primer análisis reveló que el inmunógeno de longitud completa estaba bloqueado en una conformación de prefusión (Bangaru 2020) y se une con alta afinidad al receptor ECA2. Los primeros estudios preclínicos en ratones y babuinos revelaron una fuerte respuesta de las células B y T al NVX-CoV2373, sin evidencia de enfermedad respiratoria asociada a la vacuna (VAERS) (Tian JH 2021). En macacos, la inmunización inicial y de refuerzo protegió contra la replicación del SARS-CoV-2 en la nariz y los pulmones, sin que se detectara la replicación del virus (sgRNA) en las vías respiratorias superiores o inferiores (Guebre-Xabier 2020). Es importante destacar que los autores de este trabajo también observaron una ausencia de patología pulmonar en los animales vacunados.

Un pequeño ensayo clínico de fase I/II (Australia, n = 131) demostró que la vacuna inducía respuestas inmunitarias que superaban los niveles observados en los pacientes con COVID-19 (Keech 2020). Tras la segunda vacunación, las respuestas de anticuerpos neutralizantes fueron comparables a las observadas en pacientes convalecientes hospitalizados con COVID-19.

Los resultados preliminares de un ensayo de fase III realizado en el Reino Unido (15.000 participantes adultos, con un 27% de mayores de 65 años) sugieren que la vacuna, administrada en dos inyecciones con un intervalo de 3 semanas, podría tener una eficacia del 96% contra la enfermedad leve, moderada y grave causada por la cepa histórica del SARS-CoV-2 (Novavax 20210311). Contra las cepas variantes del SARS-CoV-2, la vacuna Novavax:

- Mantiene su eficacia más o menos contra la variante B.1.1.7 (detectada por primera vez en Inglaterra): 86,3% (IC 95%: 71,3, 93,5) (Novavax 20210311)
- Muestra una eficacia del 50% al 60% contra la variante B.1.351 (dependiendo del estado serológico respecto al VIH). En un ensayo de fase II<sup>8</sup> realizado en Sudáfrica, donde la mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 fueron causadas por B.1.351 (Shinde 2021), la eficacia fue:
  - 60,1% en participantes VIH-negativos.
  - 49,4% en participantes seropositivos.

Resulta interesante que en un análisis preliminar de la eficacia del ensayo sudafricano de fase II, la incidencia de COVID-19 observada entre los participantes que eran seronegativos para el SARS-CoV-2 al inicio fue del 5,3% (33 casos leves y 47 moderados entre 1516 vacunados), similar a la incidencia del 5,2% entre los vacunados sero-

---

<sup>8</sup> Entre los 2.684 participantes que eran seronegativos para el SARS-CoV-2 al inicio del estudio (el 94% de ellos eran seronegativos y el 6% eran seropositivos), se observó una COVID-19 sintomática en 15 participantes del grupo de la vacuna y en 29 del grupo del placebo.

positivos al SRAS-CoV-2 (14 casos leves y 21 moderados entre 674 participantes) (Shinde 2021), lo que sugiere que la infección previa con virus históricos no parecía reducir el riesgo de COVID-19 tras la posterior infección con B.1.351 (Shinde 2021).

### Eficacia contra las variantes

Pequeños estudios *in vitro* de muestras de suero de vacunados sugieren que B.1.1.7 (la variante identificada por primera vez en [*fii*, del inglés *first identified in*] Inglaterra) y B.1.429 (*fii* California) son sólo ligeramente menos sensibles a la neutralización que la cepa histórica, mientras que B.1.351 (*fii* Sudáfrica) resultó ser de 9 a 14 veces menos sensible (Shen X 2021, Shen X 2021b).

### Eventos adversos

En un estudio de fase II realizado en Sudáfrica, los acontecimientos adversos generalmente duraron tres días. Los acontecimientos adversos sistémicos solicitados más comunes después de ambas dosis fueron dolor en el lugar de la inyección (más de un tercio de todos los vacunados), dolor de cabeza (20 a 25%), dolor muscular (17 a 20%) y fatiga (12 a 16) (Shinde 2021).

### Niños

La empresa también ha ampliado su ensayo de fase III para incluir hasta 3.000 niños de entre 12 y 17 años.

### Desarrollo

Novavax ha iniciado un proceso de revisión continua de la vacuna candidata NVX-CoV2373 con la EMA, la FDA, la MHRA y Health Canada. Sin embargo, debido a los problemas de regulación y fabricación, no se espera que la vacuna de Novavax sea autorizada antes de julio de 2021 (Thomas 2021), y la producción no alcanzará su punto máximo hasta finales del año o más tarde. Este retraso repercutirá en una reciente asociación con Gavi para suministrar 1.100 millones de dosis de la vacuna a países de ingresos bajos y medios (Novavax 20210506). En abril, los analistas financieros preveían unas ventas totales de 33.000 millones de dólares entre 2021 y 2027 (GlobalData 20210408). La discrepancia entre esta previsión y la escasez de datos científicos publicados es desconcertante.

### Detalles triviales

El ensayo de fase III PREVENT-19 (NCT04611802) en EE.UU. y México se pospuso en varias ocasiones, ya que Novavax tuvo problemas para ampliar su capacidad de fabricación.

Recientemente, la empresa anunció que no podría alcanzar el objetivo inicial de producción de 150 millones de dosis al mes debido a la escasez de suministros, incluidas las bolsas utilizadas para cultivar las células de polilla (Reuters 20210413).

En casi 34 años, Novavax nunca ha conseguido la aprobación reglamentaria de ninguna de sus vacunas candidatas.

## La vacuna CureVac

### Historia

La vacuna CureVac "CVnCoV" (denominación común internacional propuesta: Zorecimeran) es una vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas que codifica la proteína espiga del SARS-CoV-2 de longitud completa y estabilizada antes de la fusión. Los estudios preclínicos demostraron que la vacuna induce una fuerte respuesta humoral en hámsters sirios con altos títulos de anticuerpos neutralizantes del virus y una fuerte respuesta de las células T. Después de dos vacunaciones con 10 µg, los hámsters estaban protegidos - hubo una reducción significativa de los niveles de replicación del virus en el tracto respiratorio superior y no se detectó el virus vivo en los pulmones (Rauch 2021). También en macacos rhesus, la vacuna parece ser segura e inmunogénica, protegiendo a los animales vacunados (2 x 8 µg con cuatro semanas de diferencia) de la infección en ensayo de exposición con SARS-CoV-2 (Rauch 2020).

Los resultados provisionales de un ensayo clínico de fase I mostraron que entre 245 adultos sanos de 18 a 60 años, el cumplimiento fue bueno: 231 (94%) recibieron la segunda administración (Kremser 2020). Las respuestas a la proteína S del SARS-CoV-2 y a la prueba de neutralización del virus fueron detectables después de la primera dosis de la vacuna, y todas aumentaron notablemente a los 7 días de la segunda dosis (Kremser 2020). Las reacciones locales en el lugar de la inyección fueron en general de leves a moderadas, al igual que los acontecimientos adversos (EA) sistémicos, como el dolor de cabeza, la fatiga (y en menor medida la mialgia y los escalofríos). Los EA graves generalmente disminuyeron o desaparecieron rápidamente en 24-48 horas.

En diciembre de 2020, CureVac puso en marcha un ensayo de fase III que debía reclutar a 36.500 voluntarios (NCT04652102, dos dosis de vacuna con cuatro semanas de diferencia). Los primeros datos de eficacia se esperan dentro de unas semanas. La vacuna es estable al menos tres meses a 2-8°C (36-46°F).

### Desarrollo

Para el desarrollo clínico y la fabricación de su vacuna, CureVac ha anunciado una serie de colaboraciones con Bayer (CureVac 20210107), GSK (CureVac 20210203) y Novartis (CureVac 20210304). El 12 de febrero, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) inició una revisión continua de la vacuna basada en los datos preliminares de los datos preclínicos y los primeros estudios clínicos (EMA 20210212).

Aunque todavía no se han publicado los resultados del ensayo de fase III en curso del CVnCoV, la empresa ya está trabajando en un compuesto hermano, el CV2CoV, una

vacuna de ARNm de segunda generación, que aumentó los niveles de expresión de la proteína en cultivo celular e indujo respuestas inmunitarias fuertes y dependientes de la dosis en ratas ya después de la primera vacunación (Roth 2021). Cuando se vacunó con 0,5-40µg de CV2CoV, el suero de los animales también demostró una significativa neutralización cruzada contra B.1.1.7 (detectada por primera vez en [fdi, del inglés *first detected in*] Inglaterra), B.1.1.298 (fdi Dinamarca) y B.1.351 (fdi Sudáfrica). Como el CV2CoV se basa en una nueva cadena de ARNm diseñada para mejorar la estabilidad y la traducción intracelular del ARNm, se podrían inducir fuertes respuestas inmunitarias con dosis más bajas. La empresa tiene un sueño: el desarrollo de vacunas multivalentes para atacar las variantes de COVID-19 que se propagan rápidamente (CureVac 20210513). La disminución de las dosis también podría contribuir a reducir la escasez de vacunas en todo el mundo. Es demasiado pronto para saber si el sueño se hará realidad. No se espera que los ensayos clínicos del CV2CoV comiencen antes del tercer trimestre de 2021.

### Detalles triviales

Será interesante seguir la colaboración entre CureVac y Tesla para el desarrollo de unidades de producción de ARNm portátiles y automatizadas (microfábricas de ARNm) que, si se implantan con éxito en todo el mundo, podrían producir miles de millones de dosis de vacunas (Reuters 20200702).

### La vacuna de Sanofi/GSK

La vacuna de Sanofi/GSK (también conocida como VAT00002) es una vacuna de subunidad proteica recombinante adyuvada. Se produce en células de insecto mediante un vector de baculovirus que lleva los genes que codifican la proteína de la espiga del SARS-CoV-2. La vacuna utiliza la misma tecnología que Sanofi empleó para su vacuna antigripal Flublok (Dunkle 2017). El 17 de mayo de 2021, Sanofi anunció que su vacuna había mostrado tasas de seroconversión del 95% al 100% tras una segunda inyección en todos los grupos de edad (de 18 a 95 años). En el estudio de fase II (n = 722, Estados Unidos y Honduras), los niveles de anticuerpos neutralizantes del régimen de dos dosis (administradas con 21 días de diferencia) fueron comparables a los generados por la infección natural (Sanofi 20210715). Un estudio de fase III podría comenzar en mayo/junio y producir resultados a finales de año. Sanofi y GSK parecen investigar si una dosis más baja de su vacuna podría generar una fuerte respuesta de refuerzo en personas previamente vacunadas con otras vacunas.

### Detalles triviales

Sanofi y GSK aspiraban inicialmente a una producción de mil millones de dosis en 2021, pero un "desafortunado contratiempo" -¿un error de laboratorio debido a reactivos de mala calidad o pureza? (Aeberhardt 2021) - provocó una respuesta in-

munitaria insuficiente en adultos mayores en un ensayo previo de fase I/II (Sanofi 20201211). Este contratiempo retrasó el desarrollo de la vacuna de Sanofi/GSK entre cinco y seis meses.

## Otras vacunas

Para obtener información sobre otras vacunas, consulte la excelente colección del New York Times comisariada por [Carl Zimmer](#), [Jonathan Corum](#) y [Sui-Lee Wee](#):

1. [The Coronavirus Vaccine Tracker](#) (Carl Zimmer, Jonathan Corum y Sui-Lee Wee) - Excelente resumen de todas las vacunas en desarrollo, siempre actualizado.
2. [Cómo funcionan nueve vacunas Covid-19](#) (Jonathan Corum y Carl Zimmer) - Hay casi 100 vacunas en fase de prueba en humanos. Descubra cómo funcionan 9 de ellas.

## Perspectivas de futuro

Las perspectivas inmediatas de la pandemia de COVID-19 son sombrías, buenas o excelentes, dependiendo de dónde se viva.

### Israel

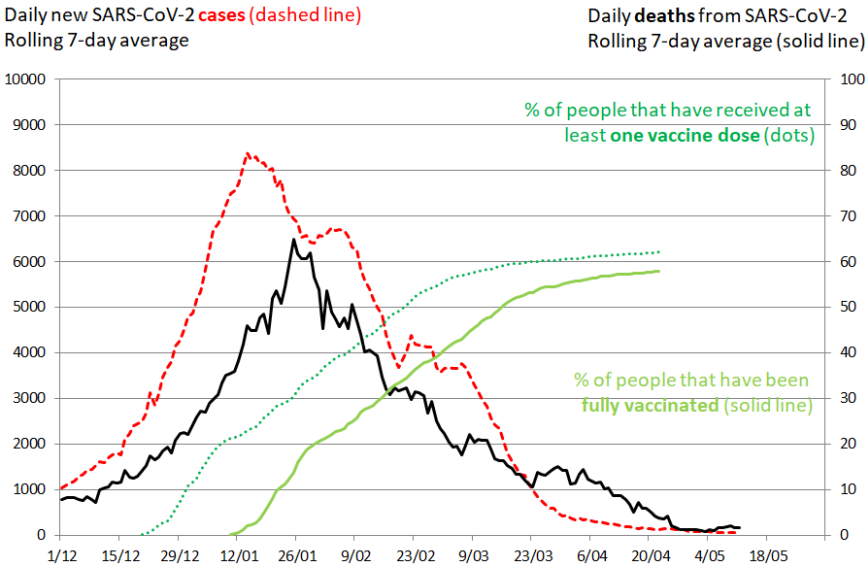
Las perspectivas inmediatas parecen ser excelentes para Israel. Pronto, el 60% de la población total estará totalmente vacunada (Figura 2, puntos verdes), lo que corresponde a más del 85% de la población adulta, ya que un tercio de la población tiene menos de 16 años. A finales de abril, cuatro meses después del inicio de la campaña de vacunación, la gran mayoría de los adultos habían sido vacunados (véase el cuadro 14).

**Tabla 14.** Israel, porcentaje de adultos que han recibido la primera dosis de la vacuna (por grupo de edad, a finales de abril de 2021):

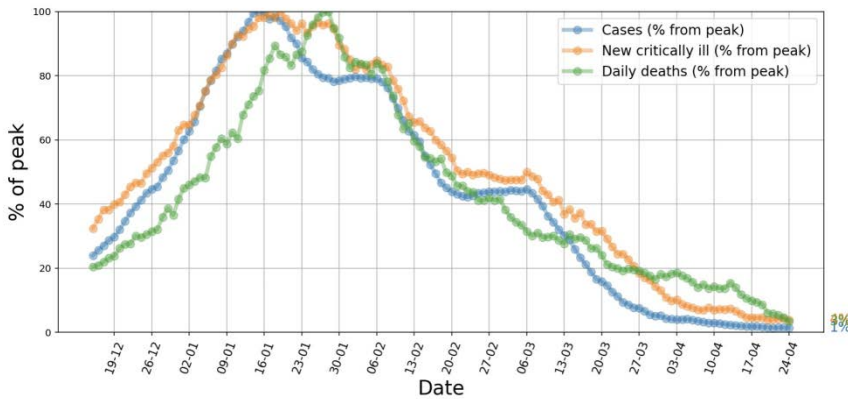
+90 años	99.2%
80-89	95.8%
70-79	98.3%
60-69	89.9%
50-59	88.9%
40-49	84.3%
30-39	80.3%
20-29	76.2%

A pesar de la apertura casi total de la economía desde el 7 de marzo, el número de nuevos casos diarios no ha dejado de disminuir desde entonces (Figura 2, línea discontinua roja). Desde el máximo alcanzado a mediados de enero, el número de nuevos casos diarios ha disminuido en un 98%, el número de nuevos enfermos críticos en un 93% y el número de muertes diarias en un 87% (Figura 3). Es interesante saber que este efecto se ha conseguido con un 60% de la población vacunada (¡no con un 70%, 80% o 90%!).

Israel fue el escenario del estudio fundamental de Dagan (Dagan 2021; véase también *Eficacia*, página 156).



**Figura 2.** Casos de SARS-CoV-2 en Israel, 10 de mayo de 2021. Impacto de la vacunación masiva en la pandemia. La media móvil de 7 días de nuevos casos de SARS-CoV-2 se muestra en rojo (eje vertical izquierdo), la media móvil de 7 días de muertes como línea negra sólida (eje vertical derecho). El porcentaje de personas que han recibido al menos una dosis de vacuna se muestra en verde punteado. El porcentaje de personas que han sido totalmente vacunadas se muestra en verde sólido. La evolución de los nuevos casos y muertes diarios se vio influida por las medidas de bloqueo, la transmisibilidad de los virus circulantes y la campaña de vacunación.



**Figura 3.** Israel, 25 de abril de 2021. Tras una campaña de vacunación masiva, el número de nuevos casos diarios se redujo en un 98% (azul), el número de nuevos enfermos críticos en un 97% (naranja) y el número de muertes diarias en un 99% (verde). Fuente y derechos de autor: [Eran Segal](#), 25 de abril, <https://bit.ly/3nneHgN>.

Durante los primeros 112 días (de diciembre de 2020 a abril de 2021), se calcula que la campaña de vacunación de Israel ha evitado al menos 150.000 infecciones por el SARS-CoV-2, 17.000 hospitalizaciones graves y críticas, y 5.000 muertes (el 91% de estas evitadas entre personas  $\geq 65$  años de edad) ([Haas 2021b](#)).

## Estados Unidos

Para los EE.UU., las perspectivas inmediatas son buenas. Aunque en algunos Estados se ha producido un aumento del número de nuevos casos diarios en lo que podría haber sido el comienzo de una cuarta oleada, la impresionante campaña de vacunación de EE.UU. parece estar controlando la epidemia. En mayo, algunos estadounidenses empezaron a descubrir la libertad previa a la COVID-19. Las nuevas recomendaciones publicadas el 13 de mayo por los CDC ([CDC 20210513](#)):

- Si está totalmente vacunado, puede reanudar las actividades que realizaba antes de la pandemia. En general, se considera que las personas están totalmente vacunadas:
  - 2 semanas después de su segunda dosis en una serie de 2 dosis, como las vacunas Pfizer o Moderna, o
  - 2 semanas después de una vacuna de dosis única, como la vacuna Janssen de Johnson & Johnson.
- Las personas totalmente vacunadas pueden reanudar sus actividades sin necesidad de llevar mascarilla o distanciarse físicamente, excepto cuando lo exijan las leyes, normas y reglamentos federales, estatales, locales, tribales o territoriales, incluidas las orientaciones locales para empresas y lugares de trabajo.

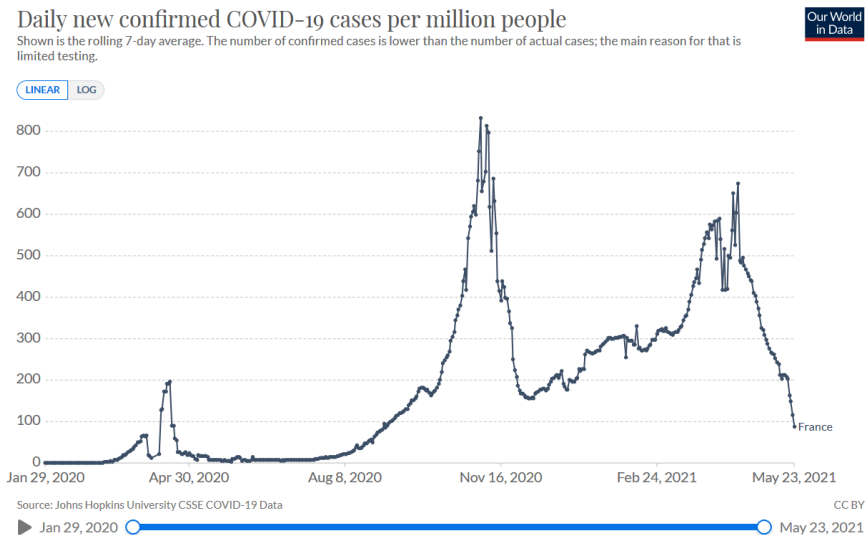
- Si aún no te has vacunado, busca una vacuna.

Encontrará más detalles en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html>.

¿El último obstáculo antes de lograr la inmunidad de toda la comunidad y volver a la vida anterior a la COVID-19? ¿La duda vacunal (*vaccine hesitancy*)!

## Francia

El 19 de mayo, el gobierno francés ordenó la flexibilización progresiva de las medidas de restricción y -¿sin saberlo? - un experimento informativo: ¿será suficiente una campaña de vacunación agresiva en un momento de cobertura de vacunación relativamente baja (sólo el 15% de la población estaba totalmente vacunada y un 17% adicional había recibido la primera dosis de la vacuna) para acabar con la epidemia nacional? ¿O habrá una cuarta oleada, especialmente entre los jóvenes no vacunados? A modo de comparación, Israel abrió la mayor parte de su economía tras dos meses de bloqueo el 7 de marzo, cuando el 57,1% y el 43,8% de la población habían recibido una o dos dosis, respectivamente (figura 4). *Les jeux ne sont pas encore faits.*



**Figura 4.** Francia en mayo de 2021. "Nuevos casos diarios confirmados de COVID-19 por millón de personas". Publicado online en [OurWorldInData.org](https://ourworldindata.org) - consultado el 24 de mayo de 2021.



## Bajo control

La figura 3 (véase más arriba) permite vislumbrar un mundo en el que el SARS-CoV-2 se mantiene a raya. En los próximos meses, abordaremos las siguientes cuestiones:

- ¿Son eficaces las vacunas COVID en niños de 6 meses a 11 años?
- ¿Se pueden utilizar dosis de vacunas de diferentes fabricantes (¿Primera dosis con la vacuna A, segunda dosis con la vacuna B)? Los datos preliminares sugieren que la segunda dosis de los esquemas de vacunas *heterólogas* (BioNTech/Pfizer + AstraZeneca; o AstraZeneca + BioNTech/Pfizer) podría inducir eventos adversos más frecuentes, generalmente leves (Shaw 2021). Los datos sobre el resultado inmunológico primario se esperan en junio.
- ¿Qué porcentaje de personas vacunadas tendrá una infección sintomática o asintomática por el SRAS-CoV-2 en los 6, 12, 18 o 24 meses posteriores a la vacunación?
- ¿Previenen las vacunas el COVID persistente en las personas vacunadas que desarrollan una infección sintomática por SARS-CoV-2?
- ¿Son las personas totalmente vacunadas menos propensas a transmitir el SRAS-CoV-2 a otros si se infectan?
- ¿Hasta qué punto las variantes B.1.351 y P.1 escapan a la inmunidad inducida por la vacuna? En caso afirmativo, ¿habrá pronto versiones "actualizadas" de las vacunas existentes, especialmente las de ARNm?
  - ¿Se reducirá la eficacia de estas vacunas de refuerzo de ARNm de segunda generación por el "pecado antigénico"? Probablemente no.
  - ¿Tendrán estas vacunas de segunda generación efectos secundarios aceptables?

Llegan dos buenas noticias en el frente de las variantes. La vacuna BioNTech ha demostrado ser eficaz contra B.1.351 (detectada por primera vez en Sudáfrica). En Qatar, en una prueba en el mundo real, la eficacia contra cualquier infección por B.1.351 fue del 75%, aproximadamente 20 puntos porcentuales menos que la eficacia comunicada en estudios de Israel (Dagan 2021, Haas 2021); sin embargo, la eficacia contra la enfermedad grave, crítica o mortal fue muy superior al 90% (Abu-Raddad 2021). Los datos *in vitro* ya habían sugerido que las vacunas contra el SARS-CoV-2 conservarían la actividad contra el B.1.351 (detectado por primera vez en Sudáfrica) y el P.1 (Brasil) (Moyo-Gwete 2021, Liu Y 2021, Lustig 2021, Reynolds 2021).

En un futuro más lejano, apreciaremos cómo el SARS-CoV-2 contribuyó a los avances en Medicina. Uno de los primeros logros podría ser una vacuna contra el pan-coronavirus. Recientemente se han publicado algunas investigaciones pioneras. En

primer lugar, una caracterización de casi 3.000 clones de células T reactivas a la proteína S procedentes de 34 individuos de COVID-19 reveló una región inmunodominante S346-365 dentro del dominio de unión al receptor (RBD, del inglés *receptor-binding domain*) que está muy conservada entre los sarbecovirus zoonóticos y humanos, incluido el SARS-CoV-2 y sus variantes de interés. La región S346-365 fue reconocida por el 94% de los individuos y por el 33% de los clones (Low 2021). En segundo lugar, la vacunación de macacos con una vacuna de nanopartículas de ARNm de pan-coronavirus que provocó respuestas de anticuerpos neutralizantes cruzadas contra los batCoVs, el SARS-CoV-1, el SARS-CoV-2 y las variantes B.1.1.7, P.1 y B.1.351 del SARS-CoV-2 (Saunders 2021). Esto es sólo el primer vistazo a los nuevos y trascendentales desarrollos que están por venir.

## Referencias

- Abbasi J. **COVID-19 and mRNA Vaccines-First Large Test for a New Approach.** JAMA. 2020 Sep 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32880613>. Full text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16866>
- Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, et al. **Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021.** Euro Surveill. 2021 Feb;26(6):2100096. PubMed: <https://pubmed.gov/33573712>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096>
- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. **Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants.** N Engl J Med. 2021 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/33951357>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104974>
- Aeberhardt C, Gatinois C. **Comment Sanofi s'est retrouvé distancé dans la course au vaccin contre le Covid-19.** Le Monde 2021, published 11 January. Full text : [https://www.lemonde.fr/economie/article/2021/01/11/covid-19-le-destin-contrarie-du-vaccin-de-sanofi\\_6065825\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2021/01/11/covid-19-le-destin-contrarie-du-vaccin-de-sanofi_6065825_3234.html)
- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. **Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial).** BMJ. 2020 Oct 22;371:m3939. PubMed: <https://pubmed.gov/33093056>. Full text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>
- Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. **Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus.** Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep;12(9):2351-6. PubMed: <https://pubmed.gov/27269431>. Full text: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688>
- Alter G, Gorman M, Patel N, et al. **Collaboration between the Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination.** Res Sq. 2021 Feb 15;rs.3.rs-200342. PubMed: <https://pubmed.gov/33619473>. Full-text: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-200342/v1>
- Alter G, Seder R: **The Power of Antibody-Based Surveillance.** N Engl J Med 2020, published 1 September. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2028079>.
- Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, et al. **Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults.** N Engl J Med, December 17 2020; 383:2427-2438. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>
- Andrew MK, McElhaney JE. **Age and frailty in COVID-19 vaccine development.** Lancet 2020, published 18 November. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32481-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32481-8)
- ANSM 20210416. **Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 02/04/2021 au 08/04/2021.** L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de san-

- té (ANSM) 2021, published 16 April. Full text: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-02-04-2021-au-08-04-2021>
- ANSM 20210423. **Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 09/04/2021 au 15/04/2021.** L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 2021, published 23 April. Full text: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-09-04-2021-au-15-04-2021>
- ANSM 20210517. **Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19 - Période du 30/04/2021 au 06/05/2021.** L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 2021, published 17 May. Full text: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-30-04-2021-au-06-05-2021>
- Arnold C. **How computational immunology changed the face of COVID-19 vaccine development.** Nat Med. 2020 Jul 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32669667>. Full text: <https://doi.org/10.1038/d41591-020-00027-9>
- AstraZeneca 20210215. **AstraZeneca COVID-19 vaccine authorised for emergency use by the World Health Organization.** AstraZeneca press release 2021, published 15 February. Full text: <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-covid-19-vaccine-authorised-for-emergency-use-by-the-world-health-organization.html>
- AstraZeneca 20210302. **AstraZeneca COVID-19 vaccine authorised for emergency use by the World Health Organization.** AstraZeneca press release 2021, published 2 March. Full text: <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-advances-mass-global-rollout-of-covid-19-vaccine-through-covax.html>
- AstraZeneca 20210325. **AZD1222 US Phase III primary analysis confirms safety and efficacy.** AstraZeneca 2021, published 25 March. Full text: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd1222-us-phase-iii-primary-analysis-confirms-safety-and-efficacy.html>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. **Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine.** N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-416. PubMed: <https://pubmed.gov/33378609>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Bailly B, Guilpain L, Bouillier K, et al. **BNT162b2 mRNA vaccination did not prevent an outbreak of SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in an elderly nursing home but reduced transmission and disease severity.** Clin Infect Dis 2021, published 16 May. Full text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab446>
- Balicier RD, Ohana R. **Israel's COVID-19 endgame.** Science 2021, published 14 May. Full text: <https://science.sciencemag.org/content/372/6543/663>
- Ball P. **The lightning-fast quest for COVID vaccines — and what it means for other diseases.** Nature 2020, published 18 December. Full text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03626-1>
- Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, et al. **Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate.** Science. 2020 Nov 27;370(6520):1089-1094. PubMed: <https://pubmed.gov/33082295>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe1502>
- Barouch DH, Kik SV, Weverling GJ, et al. **International seroepidemiology of adenovirus serotypes 5, 26, 35, and 48 in pediatric and adult populations.** Vaccine. 2011 Jul 18;29(32):5203-9. PubMed: <https://pubmed.gov/21619905>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.025>
- Bar-Zeev N, Moss WJ. **Encouraging results from phase 1/2 COVID-19 vaccine trials.** Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):448-449. PubMed: <https://pubmed.gov/32702300>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31611-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31611-1)
- Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. **REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters.** Science 2020b, published 9 October. Full-txt: <https://doi.org/10.1126/science.abe2402>
- Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. **Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies.** Science. 2020 Aug 21;369(6506):1014-1018. PubMed: <https://pubmed.gov/32540904>. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>
- Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. **Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination.** Lancet. 2021 Apr 14;S0140-6736(21)00872-2. PubMed: <https://pubmed.gov/33864750>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00872-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00872-2)

- Becker AS, Perez-Johnston R, Chikarmane SA, et al. **Multidisciplinary Recommendations Regarding Post-Vaccine Adenopathy and Radiologic Imaging: Radiology Scientific Expert Panel.** Radiology. 2021 Feb 24;210436. PubMed: <https://pubmed.gov/33625298>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210436>
- Behr MA, Divangahi M, Schurr E. **Lessons from BCG for SARS-CoV-2 vaccine candidates.** J Infect Dis. 2020 Nov 30;jiaa637. PubMed: <https://pubmed.gov/33252679>. Full text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa637>
- Benedict C, Cedernaes J. **Could a good night's sleep improve COVID-19 vaccine efficacy?** Lancet Respir Med. 2021 Mar 12;S2213-2600(21)00126-0. PubMed: <https://pubmed.gov/33721558>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00126-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00126-0)
- Bharat 20210421. **Bharat Biotech and ICMR Announce Interim Results from Phase 3 trials of COVAX-IN<sup>®</sup>; Demonstrates overall Interim Clinical Efficacy of 78% and 100% efficacy against Severe COVID-19 disease.** Bharat Biotech 2021, published 21 April. Full text: <https://www.bharatbiotech.com/images/press/covaxin-phase3-efficacy-results.pdf>
- Bingham K. **Plan now to speed vaccine supply for future pandemics.** Nature. 2020 Oct;586(7828):171. PubMed: <https://pubmed.gov/33024331>. Full text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02798-0>
- Bingham K. **Plan now to speed vaccine supply for future pandemics.** Nature. 2020 Oct;586(7828):171. PubMed: <https://pubmed.gov/33024331>. Full text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02798-0>
- Biopharma. **Hunting for antibodies to combat COVID-19.** Biopharma dealmakers 2020, published 1 September. Full text: <https://www.nature.com/articles/d43747-020-01115-y>
- Blain H, Tuailon E, Gamon L, et al. **Spike Antibody Levels of Nursing Home Residents With or Without Prior COVID-19 3 Weeks After a Single BNT162b2 Vaccine Dose.** JAMA. 2021 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/33856406>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6042>
- Bolles M, Deming D, Long K, et al. **A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic pro-inflammatory pulmonary response upon challenge.** J Virol. 2011 Dec;85(23):12201-15. PubMed: <https://pubmed.gov/21937658>. Full text: <https://doi.org/10.1128/JVI.06048-11>
- Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, et al. **Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses.** NPJ Vaccines. 2020 Sep 28;5:91. PubMed: <https://pubmed.gov/33083026>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00243-x>
- Braun J, Loyal L, Frentsch, M, et al. **Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors.** medRxiv 22 April 2020. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440> (accessed 2 June 2020)
- Burki T. **The online anti-vaccine movement in the age of COVID-19.** Lancet Digit Health. 2020 Oct;2(10):e504-e505. PubMed: <https://pubmed.gov/32984795>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30227-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30227-2)
- Callaway E. **Could new COVID variants undermine vaccines? Labs scramble to find out.** Nature 2021, published 8 January. Full text: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00031-0>
- Callaway E. **Dozens to be deliberately infected with coronavirus in UK 'human challenge' trials.** Nature 2020, published 20 October. Full text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02821-4>
- Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA **The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man.** Epidemiol Infect. 1990 Oct;105(2):435-46. <https://pubmed.gov/2170159>. Full text: <https://pmlegacy.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2170159>
- Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. **Cerebral venous sinus thrombosis.** J Thromb Haemost. 2018 Oct;16(10):1918-1931. PubMed: <https://pubmed.gov/29923367>. Full text: <https://doi.org/10.1111/jth.14210>
- Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. **Passive antibody therapy for infectious diseases.** Nat Rev Microbiol. 2004 Sep;2(9):695-703. PubMed: <https://pubmed.gov/15372080>. Full text: <https://doi.org/10.1038/nrmicro974>
- Castells MC, Phillips EJ. **Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines.** N Engl J Med 2020, published 30 December. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2035343>

- Castilow EM, Olson MR, Varga SM. **Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease.** *Immunol Res.* 2007;39(1-3):225-39. PubMed: <https://pubmed.gov/17917067>. Full text: <https://doi.org/10.1007/s12026-007-0071-6>
- Cavanaugh AM, Fortier S, Lewis P. **COVID-19 Outbreak Associated with a SARS-CoV-2 R.1 Lineage Variant in a Skilled Nursing Facility After Vaccination Program — Kentucky, March 2021.** *MMWR* 2021, published 21 April. Full text: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7017e2.htm>
- CDC 20201231. **Interim considerations: preparing for the potential management of anaphylaxis after COVID-19 vaccination.** *Vaccines & Immunizations* 2020, last reviewed: December 31, 2020. Full text: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/anaphylaxis-management.html> – Accessed 3 January 2021.
- CDC 2021 NCV. **New COVID-19 Variants.** Centers for Disease Control 2021, updated 3 January. Full text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html> – Accessed 12 January 2021.
- CDC 2021 V. **Emerging SARS-CoV-2 Variants.** Centers for Disease Control 2021, updated 3 January. Full text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html> – Accessed 11 January 2021.
- CDC 20210106. **Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 6 January 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1>
- CDC 20210218. **Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group.** CDC 2021, 18 February (accessed 31 March). Full text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>
- CDC 20210303. **Interim Considerations: Preparing for the Potential Management of Anaphylaxis after COVID-19 Vaccination.** CDC 2021, updated 3 March (accessed 31 March). Full text: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>
- CDC 20210305. **Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States.** CDC 2021, updated 5 March (accessed 31 March). Full text: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
- CDC 20210513. **When You've Been Fully Vaccinated.** CDC 2021, published 13 May, accessed 15 May. Full text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html>
- Cele S, Gazy I, Jackson L, et al. **Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma.** *Nature.* 2021 Mar 29. PubMed: <https://pubmed.gov/33780970>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03471-w>
- Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. **Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection.** *J Virol.* 2014 Oct;88(19):11034-44. PubMed: <https://pubmed.gov/25056892>. Full text: <https://doi.org/10.1128/JVI.01505-14>
- Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. **Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines.** *JAMA.* 2021 Apr 5. PubMed: <https://pubmed.gov/33818592>. Full text: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5374>
- Chen J, Subbarao K. **The Immunobiology of SARS\*.** *Annu Rev Immunol.* 2007;25:443-72. PubMed: <https://pubmed.gov/17243893>. Full text: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706>
- Chen X, Chen Z, Azman AS, et al. **Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Glob Health.* 2021 May;9(5):e598-e609. PubMed: <https://pubmed.gov/33705690>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00026-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00026-7)
- Chen X, Pan Z, Yue S, et al. **Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19.** *Sig Transduct Target Ther* 5, 180 (2020). Full text: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00301-9>
- Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. **Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome.** *Ann Lab Med.*

- 2016 Jul;36(4):393-5. PubMed: <https://pubmed.gov/27139619>. Full text: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.4.393>
- Cines DB, Bussell JB. **SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia**. N Engl J Med 2021, published 16 April. Full text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2106315>
- Cohen J. **Designer antibodies could battle COVID-19 before vaccines arrive**. Science 2020, published 4 August. Full text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/08/designer-antibodies-could-battle-covid-19-vaccines-arrive>
- Collier AY, McMahan K, Yu J, et al. **Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women**. JAMA Network 2021, published 13 May. Full text: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2780202>
- Collins K, Liptak K, Vazquez M. **US to begin sharing AstraZeneca coronavirus vaccine doses soon**. CNN 2021 published 26 April. Full text: <https://edition.cnn.com/2021/04/26/politics/astrazeneca-vaccines-us-share/index.html>
- Cookson C. **UK to test vaccines on volunteers deliberately infected with Covid-19**. Financial Times 2020, published 23 September. Full text: <https://www.ft.com/content/b782f666-6847-4487-986c-56d3f5e46c0b>
- Corbett KS, Edwards DK, Leist SR et al. **SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness**. Nature 2020, published 5 August. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>
- Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. **Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates**. N Engl J Med 2020b, published 28 July. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
- Cott E, deBruyn E, Corum J. **How Pfizer Makes Its Covid-19 Vaccine**. The New York Times 2021, published 28 April. Full text: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/pfizer-coronavirus-vaccine.html>
- Cross S, Rho Y, Reddy H, et al. **Who funded the research behind the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine? Approximating the funding to the University of Oxford for the research and development of the ChAdOx vaccine technology**. medRxiv 2021, posted 10 April. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.04.08.21255103>
- Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. **American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia**. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3360-3392. PubMed: <https://pubmed.gov/30482768>. Full text: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
- CureVac 20210107. **CureVac and Bayer join forces on COVID-19 vaccine candidate CVnCoV - joint press release**. CureVac and Bayer 2021, 7 January. Full text: <https://www.curevac.com/en/2021/01/07/curevac-and-bayer-join-forces-on-covid-19-vaccine-candidate-cvncov/>
- CureVac 20210203. **GSK and CureVac to develop next generation mRNA COVID-19 vaccines - joint press release**. CureVac and GSK, 3 February. Full text: <https://www.curevac.com/en/2021/02/03/gsk-and-curevac-to-develop-next-generation-mrna-covid-19-vaccines>
- CureVac 20210304. **CureVac and Novartis Sign Initial Agreement on Manufacturing of COVID-19 Vaccine Candidate, CvnCoV**. CureVac and Novartis, 4 March. Full text: <https://www.curevac.com/en/2021/03/04/curevac-and-novartis-sign-initial-agreement-on-manufacturing-of-covid-19-vaccine-candidate-cvncov>
- CureVac 20210513. **Second-Generation COVID-19 Vaccine Candidate, CV2CoV, Demonstrates High Immunogenicity Against Virus Variants in Preclinical Study**. CureVac 2021, 13 May. Full text: <https://www.curevac.com/en/2021/05/13/second-generation-covid-19-vaccine-candidate-cv2cov-demonstrates-high-immunogenicity-against-virus-variants-in-preclinical-study>
- Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. **BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting**. NEJM February 24, 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101765>

- Dagotto G, Yu J, Barouch DH. **Approaches and Challenges in SARS-CoV-2 Vaccine Development.** Cell Host Microbe 2020, published 10 August. Full text: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(20\)30455-8](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(20)30455-8)
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. **Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection.** Science. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. PubMed: <https://pubmed.gov/33408181>. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abf4063> – See also the press article by Mandavilli A. **Immunity to the Coronavirus May Last Years, New Data Hint.** The New York Times 2020, published 17 November. Full text: <https://www.nytimes.com/2020/11/17/health/coronavirus-immunity.html>.
- Davidson 2020. **China approves Sinopharm Covid-19 vaccine for general use.** The Guardian 2020, published 31 December. Full text: <https://www.theguardian.com/world/2020/dec/31/china-approves-sinopharm-covid-19-vaccine-for-general-use>
- de Faria E, Guedes AR, Oliveira MS, et al. **Performance of vaccination with CoronaVac in a cohort of healthcare workers (HCW) - preliminary report.** medRxiv 2021, posted 15 April. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.04.12.21255308>
- De Souza WM, Amorm MR, Sesti-Costa R, et al. **Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination.** Lancet Preprints 2021, posted 1 March. Full text: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3793486](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3793486)
- Deming ME, Michael NL, Robb M, et al. **Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines — The Role for Controlled Human Infection Models.** NEJM July 1, 2020. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2020076>. Full text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2020076>
- Dolgin E. **How COVID unlocked the power of RNA vaccines.** Nature 2021, published 12 January. Full text: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00019-w>
- Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. **Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19.** N Engl J Med. 2021 Apr 6. PubMed: <https://pubmed.gov/33822494>. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2103916>
- Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. **Efficacy of Recombinant Influenza Vaccine in Adults 50 Years of Age or Older.** N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2427-2436. PubMed: <https://pubmed.gov/28636855>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608862>
- ECDC 20201220a. **Threat Assessment Brief: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom.** European Centre for Disease Prevention and Control 2020, published 20 December. Full text: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom>
- ECDC 20201220b. **Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom.** European Centre for Disease Prevention and Control 2020, published 20 December. Full text: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-variant-multiple-spike-protein-mutations-United-Kingdom.pdf>
- Edara VV, Lai L, Sahoo M, et al. **Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant.** bioRxiv 2021, posted 10 May. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>
- Eguía R, Crawford KHD, Stevens-Ayers T, et al. **A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity.** bioRxiv 2020, posted 18 December. Full text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.17.423313v1>
- Elias C, Sekri A, Leblanc P, Cucherat M, Vanhems P. **The incubation period of COVID-19: A meta-analysis.** Int J Infect Dis. 2021 Mar;104:708-710. PubMed: <https://pubmed.gov/33548553>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.069>
- Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, et al. **A Phase 1: Safety and Immunogenicity Trial of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine-BBV152.** medRxiv 2020, posted 15 December. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.11.20210419>
- Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, et al. **Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial.** Lancet Infect Dis. 2021 May;21(5):637-

646. PubMed: <https://pubmed.gov/33485468>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30942-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30942-7)
- Ellis-Petersen 20210421. **‘The system has collapsed’: India’s descent into Covid hell.** The Guardian 2021, published 21 April. Full text: <https://www.theguardian.com/world/2021/apr/21/system-has-collapsed-india-descent-into-covid-hell>
- EMA 20210129. **EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU.** European Medicines Agency 2021, published 29 January. Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu>
- EMA 20210212. **EMA starts rolling review of CureVac’s COVID-19 vaccine (CVnCoV).** European Medicines Agency 2021, published 12 February. Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-curevac-covid-19-vaccine-cvnCoV>
- EMA 20210218. **Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) : EPAR - Public assessment report.** EMA/94907/2021. European Medicines Agency 2021, published 18 February. Full text: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf) – Download from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
- EMA 20210304. **EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine.** European Medicines Agency 2021, published 4 March. Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine>
- EMA 20210311. **EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU.** European Medicines Agency 2021, published 11 March. Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu> + <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
- EMA 20210407. **AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets.** EMA 2021, published 7 April. Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- EMA 20210420. **COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets.** European Medicines Agency 2021, published 20 April. Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- EMA 20210423. **AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: benefits and risks in context.** European Medicines Agency 2021, published 23 April (accessed 23 April). Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context> + Graphic representation of the findings: [https://www.ema.europa.eu/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf)
- EMA 20210504. **EMA starts rolling review of COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated.** European Medicines Agency 2021, 4 May 2021. Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-covid-19-vaccine-vero-cell-inactivated>
- EMA 20210517. **More flexible storage conditions for BioNTech/Pfizer’s COVID-19 vaccine.** European Medicines Agency 2021, published 17 May. Full text: <https://www.ema.europa.eu/en/news/more-flexible-storage-conditions-biontechpfizers-covid-19-vaccine>
- Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. **Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial.** Lancet. 2021 Apr 10;397(10282):1351-1362. PubMed: <https://pubmed.gov/33798499>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)
- ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. **Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA.** Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 1;36(1):87-94. PubMed: <https://pubmed.gov/33340043>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>
- Eshet Y, Tau N, Alhoubani Y, Kanana N, Domachevsky L, Eifer M. **Prevalence of Increased FDG PET/CT Axillary Lymph Node Uptake Beyond 6 Weeks after mRNA COVID-19 Vaccination.** Radiology.



- 2021 Apr 27;210886. PubMed: <https://pubmed.gov/33904778>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210886>
- Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, et al. **T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial.** Nat Med December 18, 2020. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>
- Faria NR, Claro IM, Candido D, et al. **Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings.** Virological.org 2021, posted 12 January. Full text: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manau-preliminary-findings/586>
- Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. **Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil.** MedRxiv 2021, posted 3 March. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.02.26.21252554>
- FDA 20210226. **Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19.** Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting February 26, 2021 – FDA Briefing Document. FDA 2021, published 26 February. Full text: <https://www.fda.gov/media/146217/download> + <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine>
- FDA 20210413. **Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine.** FDA 2021, published 13 April. Full text: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>
- FDA 20210423. **FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review.** FDA 2021, published 23 April. Full text: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough>
- FDA 20210510. **Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic.** FDA 2021, published 10 May. Full text: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>
- Felter C. **How Dangerous Are New COVID-19 Strains?** Council on Foreign Relation 2021, published 7 January. Full text: <https://www.cfr.org/in-brief/how-dangerous-are-new-covid-19-strains>
- Ferreira I, Dattir R, Papa G, et al. **SARS-CoV-2 B.1.617 emergence and sensitivity to vaccine-elicited antibodies.** bioRxiv 2021, posted 9 May. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.05.08.443253>
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. **Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial.** Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):467-478. PubMed: <https://pubmed.gov/32702298>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Gallagher T, Lipsitch M. **Postexposure Effects of Vaccines on Infectious Diseases.** Epidemiol Rev. 2019 Jan 31;41(1):13-27. PubMed: <https://pubmed.gov/31680134>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/epirev/mxz014>
- Ganneru B, Jogdand H, Daram VK, et al. **Th1 skewed immune response of whole virion inactivated SARS CoV 2 vaccine and its safety evaluation.** iScience. 2021 Apr 23;24(4):102298. PubMed: <https://pubmed.gov/33723528>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102298>
- Gao Q, Bao L, Mao H, et al. **Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2.** Science. 2020 Jul 3;369(6499):77-81. PubMed: <https://pubmed.gov/32376603>. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
- GlobalData 20210408. **Novavax's COVID-19 vaccine is forecast to generate \$1.8bn sales in 2021, says GlobalData.** GlobalData 2021, published 8 April. Full text: <https://www.globaldata.com/novavax-covid-19-vaccine-forecast-generate-1-8bn-sales-2021-says-globaldata>
- Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. **Vaccinating against covid-19 in people who report allergies.** BMJ. 2021 Jan 18;372:n120. PubMed: <https://pubmed.gov/33461962>. Full text: <https://doi.org/10.1136/bmj.n120>

- Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, et al. **Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination.** *Sci Immunol.* 2021 Apr 15;6(58):eabi6950. PubMed: <https://pubmed.gov/33858945>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950>
- Gorman MJ, Patel N, Guebre-Xabier M, et al. **Collaboration between the Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 in nonhuman primates following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination.** *bioRxiv.* 2021 Feb 5:2021.02.05.429759. PubMed: <https://pubmed.gov/33564763>. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.429759>
- Goupil R, Benlarbi M, Beaubien-Souigny W, et al. **Short-term antibody response after 1 dose of BNT162b2 vaccine in patients receiving hemodialysis.** *CMAJ.* 2021 May 12;cmaj.210673. PubMed: <https://pubmed.gov/33980499>. Full-text: <https://doi.org/10.1503/cmaj.210673>
- GOV.UK 20201230. **Regulatory approval of COVID-19 Vaccine AstraZeneca.** <https://www.gov.uk> 2020, published 30 December. Full texts: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca>
- Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. **Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies.** *Cell Host Microbe.* 2021 Mar 10;29(3):463-476.e6. PubMed: <https://pubmed.gov/33592168>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.003>
- Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, et al. **Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition.** *Cell Host Microbe.* 2021 Jan 13;29(1):44-57.e9. PubMed: <https://pubmed.gov/33259788>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.007>
- Greinacher A, Selleng K, Wesche J, et al. **Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT).** *Research Square* 2021, posted 20 April. Full text: <https://www.researchsquare.com/article/rs-440461/v1>
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. **Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination.** *N Engl J Med.* 2021 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/33835769>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>
- Greinacher A. **Clinical Practice. Heparin-Induced Thrombocytopenia.** *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):252-61. PubMed: <https://pubmed.gov/26176382>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1411910>
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. **Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.** *Cell.* 2020 May 20;S0092-8674(20)30610-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32473127>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. **Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland.** *N Engl J Med* 2020, published 1 September. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116>
- Guebre-Xabier M, Patel N, Tian JH, et al. **NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge.** *Vaccine.* 2020 Nov 25;38(50):7892-7896. PubMed: <https://pubmed.gov/33139139>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.064>
- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. **Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data.** *The Lancet* May 05, 2021. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8)
- Haas EJ, McLaughlin JM, Khan F, et al. **Infections, Hospitalizations, and Deaths Averted Via Direct Effects of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Vaccination Campaign, Israel.** *Lancet Preprint* 2021b, posted 13 May. Full text: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3845367](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3845367)
- Hacisuleyman E, Hale C, Saito Y, et al. **Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants.** *N Engl J Med* 2021, published 21 April. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105000>
- Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al. **COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study.** *Lancet.* 2021 Apr 23;S0140-6736(21)00790-X. PubMed: <https://pubmed.gov/33901423>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X)

- Halstead SB, Katzelnick L. **COVID-19 Vaccines: Should We Fear ADE?** *J Infect Dis.* 2020 Nov 13;222(12):1946-1950. PubMed: <https://pubmed.gov/32785649>. Full text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa518>
- Hause AM, Gee J, Johnson T, et al. **Anxiety-Related Adverse Event Clusters After Janssen COVID-19 Vaccination — Five U.S. Mass Vaccination Sites, April 2021.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:685-688. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e3>
- Health Canada 20210505. **Health Canada authorizes use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in children 12 to 15 years of age.** Health Canada 2021, published 5 May. Full text: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2021/05/health-canada-authorizes-use-of-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-in-children-12-to-15-years-of-age.html>
- Heaton PM. **The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 14;NEJMe2025111. PubMed: <https://pubmed.gov/32663910>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2025111>
- Hekele A, Bertholet S, Archer J, et al. **Rapidly produced SAM((R)) vaccine against H7N9 influenza is immunogenic in mice.** *Emerg Microbes Infect.* 2013 Aug;2(8):e52. PubMed: <https://pubmed.gov/26038486>. Full text: <https://doi.org/10.1038/emi.2013.54>
- Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. **Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!).** *Lancet.* 2017 Feb 4;389(10068):505-518. PubMed: <https://pubmed.gov/28017403>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6)
- Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, et al. **COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration.** *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Nov 1;35(11):1973-1983. PubMed: <https://pubmed.gov/33151337>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa261>
- Hitchings MDT, Ranzani OT, Scaramuzzini Torres MS, et al. **Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: A test-negative case-control study.** medRxiv 2021, posted 7 April. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.21255081>
- Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KWR, Pollard AJ. **What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2.** *Lancet Infect Dis* 2020, published 27 October. Full text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
- Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Krüger N, et al. **SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination.** bioRxiv 2021, posted 5 May. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.442663>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N. **Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology.** *J Virol.* 2015 Mar;89(6):2995-3007. PubMed: <https://pubmed.gov/25520500>. Full text: <https://doi.org/10.1128/JVI.02980-14>
- Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, et al. **Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody.** *PLoS Pathog.* 2017 Aug 17;13(8):e1006565. PubMed: <https://pubmed.gov/28817732>. Full text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565>
- Huang B, Dai L, Wang H, et al. **Serum sample neutralisation of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2.** *Lancet Microbe.* 2021 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/33870240>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00082-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00082-3)
- Hunter PR. **Thrombosis and bleeding after the Oxford-AstraZeneca covid-19 vaccination.** *BMJ Opinion* 2021, published 5 May. Full text: <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/05/05/thrombosis-and-bleeding-after-the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccination/>
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. **Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Sep 10;383(11):1085-1087. PubMed: <https://pubmed.gov/32706954>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179>

- Ikegame S, Siddiquey M, Hung CT, et al. **Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants.** Res Sq. 2021 Apr 8;rs.3.rs-400230. PubMed: <https://pubmed.gov/33851150>. Full-text: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-400230/v1>
- Irani M, Siegal E, Jella A, Aster R, Padmanabhan A. **Use of intravenous immunoglobulin G to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia.** Transfusion. 2019 Mar;59(3):931-934. PubMed: <https://pubmed.gov/30556588>. Full text: <https://doi.org/10.1111/trf.15105>
- ISCI 20210518. **El uso combinado de las vacunas de AstraZeneca y Pfizer contra el SARS-CoV-2 ofrece una potente respuesta inmunitaria.** Instituto de Salud Carlos III 2021, published 18 May. Full text: <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/Presentaci%C3%B3n-resultados-preliminares-Combivacs.aspx>
- Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. **Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine.** J Virol. 2014 Aug;88(15):8597-614. PubMed: <https://pubmed.gov/24850731>. Full text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00983-14>
- J&J 20210227. **Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by U.S. FDA For Emergency Use - First Single-Shot Vaccine in Fight Against Global Pandemic.** Johnson & Johnson 2021, published 27 February. Full text: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-use-first-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
- J&J 20210312. **Johnson & Johnson Single-Shot COVID-19 Vaccine Granted Emergency Use Listing by the World Health Organization.** Johnson & Johnson 2021, published 12 March. Link: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-single-shot-covid-19-vaccine-granted-emergency-use-listing-by-the-world-health-organization>
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. **An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report.** N Engl J Med. 2020 Jul 14;NEJMoa2022483. PubMed: <https://pubmed.gov/32663912>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
- Jamrozik E, Selgelid MJ. **COVID-19 human challenge studies: ethical issues.** Lancet Infect Dis. 2020 May 29;S1473-3099(20)30438-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32479747>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30438-2)
- JCVI 20201230. **JCVI issues advice on the AstraZeneca COVID-19 vaccine.** Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2020, published 30 December 2020. Full text: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-advice-on-the-astrazeneca-covid-19-vaccine>
- JCVI 20210407. **Statement from the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) on the use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine.** Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2021, published 7 April. Full text: <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement>
- JCVI 20210507. **JCVI advises on COVID-19 vaccine for people aged under 40.** Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2021, published 7 May. Full text: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advises-on-covid-19-vaccine-for-people-aged-under-40>
- Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, et al. **Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies.** Nat Rev Immunol 2020, published 4 September. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
- JNJ 20210129. **Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial.** Johnson & Johnson 2021, published 29 January. Full text: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial>
- Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. **Delayed Localized Hypersensitivity Reactions to the Moderna COVID-19 Vaccine: A Case Series.** JAMA Dermatol. 2021 May 12. PubMed: <https://pubmed.gov/33978670>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.1214>
- Jones I, Roy P. **Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective.** Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):642-643. PubMed: <https://pubmed.gov/33545098>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)

- Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. **Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection.** *Nature.* 2020 Aug;584(7819):115-119. PubMed: <https://pubmed.gov/32454513>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>
- Juhl D, Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Wessel A, Greinacher A. **Incidence and clinical significance of anti-PF4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA class in 755 consecutive patient samples referred for diagnostic testing for heparin-induced thrombocytopenia.** *Eur J Haematol.* 2006 May;76(5):420-6. PubMed: <https://pubmed.gov/16466367>. Full text: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00621.x>
- Kahn JP, Henry LM, Mastroianni C, et al. **Opinion: For now, it's unethical to use human challenge studies for SARS-CoV-2 vaccine development.** *PNAS* October 29, 2020. Full text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2021189117>
- Kalimuddin S, Tham CY, Qui M, et al. **Early T cell and binding antibody responses are associated with Covid-19 RNA vaccine efficacy onset.** *Med (N Y).* 2021 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/33851143>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.003>
- Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. **Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA.** *Immunity.* 2005 Aug;23(2):165-75. PubMed: <https://pubmed.gov/16111635>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>
- Karikó K, Muramatsu H, Keller JM, Weissman D. **Increased erythropoiesis in mice injected with submicrogram quantities of pseudouridine-containing mRNA encoding erythropoietin.** *Mol Ther.* 2012 May;20(5):948-53. PubMed: <https://pubmed.gov/22334017>. Full text: <https://doi.org/10.1038/mt.2012.7>
- Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. **Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability.** *Mol Ther.* 2008 Nov;16(11):1833-40. PubMed: <https://pubmed.gov/18797453>. Full text: <https://doi.org/10.1038/mt.2008.200>
- Karim SSA. **Vaccines and SARS-CoV-2 variants: the urgent need for a correlate of protection.** *Lancet.* 2021 Apr 3;397(10281):1263-1264. PubMed: <https://pubmed.gov/33765410>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00468-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00468-2)
- Keech C, Albert G, Cho I, et al. **Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine.** *N Engl J Med* 2020; 383:2320-2332. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>
- Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parrott RH. **Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine.** *Am J Epidemiol.* 1969 Apr;89(4):422-34. PubMed: <https://pubmed.gov/4305198>. Full text: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>
- Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets.** *Cell Host Microbe.* 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32259477>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
- Kistler KE, Bedford T. **Evidence for adaptive evolution in the receptor-binding domain of seasonal coronaviruses.** *bioRxiv* 2020, posted 30 October. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.352914>
- Knoll MD, Wonodi C. **Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy.** *Lancet.* 2020 Dec 8;S0140-6736(20)32623-4. PubMed: <https://pubmed.gov/33306990>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)
- Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. **Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine.** *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1372-1374. PubMed: <https://pubmed.gov/33691060>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2101667>
- Krammer F. **SARS-CoV-2 vaccines in development.** *Nature.* 2020 Oct;586(7830):516-527. PubMed: <https://pubmed.gov/32967006>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
- Kremsner P, Mann P, Bosch J, et al. **Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA-Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers.** *medRxiv* 2020, posted 9 November. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551>

- Kupferschmidt 20200728. **'Vaccine nationalism' threatens global plan to distribute COVID-19 shots fairly.** Science 2020, 28 July. Full text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/vaccine-nationalism-threatens-global-plan-distribute-covid-19-shots-fairly>
- Kupferschmidt 20201220. **Mutant coronavirus in the United Kingdom sets off alarms, but its importance remains unclear.** Nature 2020, published 20 December. Full text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/mutant-coronavirus-united-kingdom-sets-alarms-its-importance-remains-unclear>
- Kupferschmidt 20201223. **U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic.** Nature 2020, published 23 December. Full text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/12/uk-variant-puts-spotlight-immunocompromised-patients-role-covid-19-pandemic>
- LaFraniere S, Thomas K, Weiland N, Gelles D, Stolberg SG, Grady D. **Politics, Science and the Remarkable Race for a Coronavirus Vaccine.** The New York Times 2020, published 21 November. Full text: <https://www.nytimes.com/2020/11/21/us/politics/coronavirus-vaccine.html>
- Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al. **Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines.** Vaccine. 2020 Jun 26;38(31):4783-4791. PubMed: <https://pubmed.gov/32507409>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.064>
- Lancet 20201121. **COVID-19 vaccines: no time for complacency.** Lancet 2020, published 21 November. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32472-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32472-7)
- Lancet Microbe 20201218. **COVID-19 vaccines: the pandemic will not end overnight.** The Lancet Microbe December 18, 2020. Full text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30226-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30226-3)
- Lauring AS, Hodcroft EB. **Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?** JAMA 2021, published 6 January. Full text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
- Ledford H. **Antibody therapies could be a bridge to a coronavirus vaccine — but will the world benefit?** Nature 2020, published 11 August. Full text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02360-y>
- Ledford H. **The race to make COVID antibody therapies cheaper and more potent.** Nature 2020b, published 23 October. Full text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02965-3>
- Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, et al. **Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination.** Am J Hematol. 2021 May 1;96(5):534-537. PubMed: <https://pubmed.gov/33606296>. Full text: <https://doi.org/10.1002/ajh.26132>
- Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. **Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020.** Euro Surveill. 2021 Jan;26(1). PubMed: <https://pubmed.gov/33413740>. Full text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106>
- Levi R, Azzolini E, Pozzi C, et al. **One dose of SARS-CoV-2 vaccine exponentially increases antibodies in recovered individuals with symptomatic COVID-19.** J Clin Invest. 2021 May 6;149154. PubMed: <https://pubmed.gov/33956667>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI149154>
- Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. **Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications.** Eur J Epidemiol. 2020 Dec;35(12):1123-1138. PubMed: <https://pubmed.gov/33289900>. Full text: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>
- Li CK, Wu H, Yan H, et al. **T cell responses to whole SARS coronavirus in humans.** J Immunol. 2008 Oct 15;181(8):5490-500. PubMed: <https://pubmed.gov/18832706>. Full text: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5490>
- Libster R, Marc PG, Wappner D, et al. **Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults.** N Engl J Med 2021, published 6 January. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>
- Lipsitch M, Dean NE. **Understanding COVID-19 vaccine efficacy.** Science. 2020 Oct 21:eabe5938. PubMed: <https://pubmed.gov/33087460>. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abe5938>

- Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. **Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection.** JCI Insight. 2019 Feb 21;4(4). pii: 123158. PubMed: <https://pubmed.gov/30830861>. Full text: <https://doi.org/123158>
- Liu Y, Liu J, Xia H, et al. **BNT162b2-Elicited Neutralization against New SARS-CoV-2 Spike Variants.** N Engl J Med. 2021b May 12. PubMed: <https://pubmed.gov/33979486>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2106083>
- Liu Y, Liu J, Xia H, et al. **Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum - Preliminary Report.** N Engl J Med. 2021 Feb 17. PubMed: <https://pubmed.gov/33596352>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102017>
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. **Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia.** Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):671-681. PubMed: <https://pubmed.gov/33545094>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. **Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia.** Lancet. 2020 Sep 26;396(10255):887-897. PubMed: <https://pubmed.gov/32896291>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
- Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, et al. **Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV.** Vaccine. 2008 Feb 6;26(6):797-808. PubMed: <https://pubmed.gov/18191004>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.092>
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. **Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.** Nat Med. 2020 Aug;26(8):1200-1204. PubMed: <https://pubmed.gov/32555424>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Low JS, Vaquerinho D, Mele F, et al. **Clonal analysis of immunodominance and cross-reactivity of the CD4 T cell response to SARS-CoV-2.** Science 2021, published 18 May. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abg8985>
- Lowe D. **Brazil Rejects the Gamaleya Vaccine.** Science 2021, published 28 April. Full text: <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2021/04/28/brazil-rejects-the-gamaleya-vaccine>
- Lu S. **Heterologous prime-boost vaccination.** Curr Opin Immunol. 2009 Jun;21(3):346-51. PubMed: <https://pubmed.gov/19500964>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.05.016>
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. **Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed.** N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1969-1973. PubMed: <https://pubmed.gov/32227757>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2005630>
- Lustig Y, Nemet I, Kliker L, et al. **Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2.** N Engl J Med. 2021 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/33826815>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104036>
- Machemer T. **A Brief History of Human Challenge Trials.** Smithsonian Magazine 2020, published 16 December. Full text: <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/brief-history-human-challenge-trials-180976556/>
- Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. **Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant.** N Engl J Med. 2021 Mar 16. PubMed: <https://pubmed.gov/33725432>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102214>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Mallapaty 20210318. **Has COVID peaked? Maybe, but it's too soon to be sure.** Nature. 2021 Mar;591(7851):512-513. PubMed: <https://pubmed.gov/33737737>. Full text: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00705-9>
- Mallapaty 20210421. **India's massive COVID surge puzzles scientists.** Nature. 2021 Apr 21. PubMed: <https://pubmed.gov/33883710>. Full text: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01059-y>

- Manisty C, Otter AD, Treibel TA, et al. **Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals.** *Lancet.* 2021 Mar 20;397(10279):1057-1058. PubMed: <https://pubmed.gov/33640038>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00501-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00501-8)
- Marston HD, Paules CI, Fauci AS. **Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History.** *N Engl J Med.* 2018 Apr 19;378(16):1469-1472. PubMed: <https://pubmed.gov/29513615>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1802256>
- Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. **Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans.** *Science.* 2020 Oct 2;370(6512):89-94. PubMed: <https://pubmed.gov/32753554>. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abd3871>
- Mazzoni A, Di Lauria N, Maggi L, et al. **First-dose mRNA vaccination is sufficient to reactivate immunological memory to SARS-CoV-2 in recovered COVID-19 subjects.** *J Clin Invest.* 2021 May 3;149:150. PubMed: <https://pubmed.gov/33939647>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI149150>
- McPartlin SO, Morrison J, Rohrig A, Weijer C. **Covid-19 vaccines: Should we allow human challenge studies to infect healthy volunteers with SARS-CoV-2?** *BMJ.* 2020 Nov 9;371:m4258. PubMed: <https://pubmed.gov/33168564>. Full text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4258>
- MHRA 20210401. **Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (UK).** Published 1 April, accessed 2 April. Full text: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
- MHRA 20210422. **Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) 2021, updated 22 April (accessed 23 April).** Full text: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
- Moderna 20201210. **Moderna Announces First Participants Dosed in Phase 2/3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate in Adolescents.** Moderna 2020, published 10 December. Full text: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-first-participants-dosed-phase-23-study-covid>
- Moderna 20210315. **First Participants Dosed in Phase 1 Study Evaluating mRNA-1283, Moderna's Next Generation COVID-19 Vaccine.** Moderna 2020, published 10 December. Full text: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/first-participants-dosed-phase-1-study-evaluating-mrna-1283>
- Moderna 20210316. **Moderna Announces First Participants Dosed in Phase 2/3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate in Pediatric Population.** Moderna 2020, published 10 December. Full text: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-first-participants-dosed-phase-23-study-0>
- Moderna 20210413. **Moderna Provides Clinical and Supply Updates on COVID-19 Vaccine Program Ahead of 2nd Annual Vaccines Day.** Moderna 2021, published 13 April. Full text: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-provides-clinical-and-supply-updates-covid-19-vaccine>
- Moderna 20210505. **Moderna Announces Positive Initial Booster Data Against SARS-CoV-2 Variants of Concern.** Moderna 2021, published 5 May. Full text: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-positive-initial-booster-data-against-sars-cov>
- Mohandas S, Yadav PD, Shete-Aich A, et al. **Immunogenicity and protective efficacy of BBV152, whole virion inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidates in the Syrian hamster model.** *iScience.* 2021 Feb 19;24(2):102054. PubMed: <https://pubmed.gov/33521604>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102054>
- Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z, et al. **Cross-Reactive Neutralizing Antibody Responses Elicited by SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351).** *N Engl J Med* 2021, published 7 April. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104192>
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. **Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination.** *N Engl J Med.* 2021 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/33852795>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2105869>



- Muller CP. **Can integrated post-exposure vaccination against SARS-COV2 mitigate severe disease?** Lancet Regional Health 2021, published 17 May. Full text: [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(21\)00095-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(21)00095-8/fulltext)
- Mustafa SS, Ramsey A, Staicu ML. **Administration of a Second Dose of the Moderna COVID-19 Vaccine After an Immediate Hypersensitivity Reaction With the First Dose: Two Case Reports.** Ann Intern Med. 2021 Apr 6. PubMed: <https://pubmed.gov/33819057>. Full text: <https://doi.org/10.7326/L21-0104>
- Nature 20210330. **It's time to consider a patent reprieve for COVID vaccines.** Nature. 2021 Apr;592(7852):7. PubMed: <https://pubmed.gov/33785920>. Full text: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00863-w>
- Neidleman J, Luo X, McGregor M, et al. **mRNA vaccine-induced SARS-CoV-2-specific T cells recognize B.1.1.7 and B.1.351 variants but differ in longevity and homing properties depending on prior infection status.** bioRxiv 2021, posted 12 May. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.443888>
- Ng K, Faulkner N, Cornish G, et al. **Pre-existing and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans.** bioRxiv 2020, posted 15 May. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.095414>
- Ngono AE, Shresta S. **Immune Response to Dengue and Zika.** Annu Rev Immunol. 2018 Apr 26;36:279-308. PubMed: <https://pubmed.gov/29345964>. Full text: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053142>
- Novavax 20210311. **Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials.** Novavax 2021, 11 March press release. Full-text: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>
- Novavax 20210311. **Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials.** Novavax 2021, 11 March press release. Full text: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>
- Novavax 20210506. **Novavax and Gavi Execute Advance Purchase Agreement for COVID-19 Vaccine for COVAX Facility.** Novavax 2021, 6 May press release. Full text: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-and-gavi-execute-advance-purchase-agreement-covid-19>
- NYTimes 20210414. **The E.U.'s vaccination campaign gets a lift from Pfizer as it promises a big switch in strategy.** The New York Times 2021, published 14 April. Full text: <https://www.nytimes.com/2021/04/14/world/pfizer-europe-coronavirus-vaccine.html>
- Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. **Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH.** Hamostaseologie. 2021 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/33822348>. Full text: <https://doi.org/10.1055/a-1469-7481>
- Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. **The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 13 December 2020. Full text: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950e2>
- Oliver S, Gargano J, Marin M, et al. **The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;69:1653-1656. Full text: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm695152e1>
- Openshaw PJ, Cully FJ, Olszewska W. **Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease.** Vaccine. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S27-31. PubMed: <https://pubmed.gov/11587806>. Full text: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00301-2](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00301-2)
- Oxford University 20210207. **ChAdOx1 nCov-19 provides minimal protection against mild-moderate COVID-19 infection from B.1.351 coronavirus variant in young South African adults.** Oxford University News 2021, published 7 February. Full text: <https://www.ox.ac.uk/news/2021-02-07-chadox1-ncov-19-provides-minimal-protection-against-mild-moderate-covid-19-infection>

- Oxford University 20210212. **Oxford University extends COVID-19 vaccine study to children.** Oxford University News 2021, published 12 February. Full text: <https://www.ox.ac.uk/news/2021-02-12-oxford-university-extends-covid-19-vaccine-study-children>
- Painter MM, Mathew D, Goel RR, et al. **Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells guides coordinated humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination.** bioRxiv 2021, posted 22 April. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.04.21.440862>
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. **mRNA vaccines - a new era in vaccinology.** Nat Rev Drug Discov. 2018 Apr;17(4):261-279. PubMed: <https://pubmed.gov/29326426>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. **Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes.** J Control Release. 2015 Nov 10;217:345-51. PubMed: <https://pubmed.gov/26264835>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.007>
- Parry H, Bruton R, Stephens C, et al. **Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people [preprint].** National Infection Service & University of Birmingham; Received 13 May 2021. Press release: <https://www.birmingham.ac.uk/news/latest/2021/05/covid-pfizer-vaccination-interval-antibody-response.aspx> + <https://www.uk-cic.org/news/delaying-second-pfizer-vaccines-12-weeks-significantly-increases-antibody-responses-older>
- Pathak EB. **Convalescent plasma is ineffective for covid-19.** BMJ. 2020 Oct 22;371:m4072. PubMed: <https://pubmed.gov/33093025>. Full text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4072>
- Pezzotti P, Fabiani M, Urdiales AM, et al. **Impatto della vaccinazione COVID-19 sul rischio di infezione da SARS-CoV-2 e successivo ricovero e decesso in Italia (27.12.2020 - 03.05.2021).** Istituto Superiore di Sanità (Italia) 2021, published 15 May. Full text: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-report-valutazione-vaccinazione>
- Pfizer 20210225. **Pfizer and BioNTech Initiate a Study as Part of Broad Development Plan to Evaluate COVID-19 Booster and New Vaccine Variants.** Press release, 25 February. Full text: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-study-part-broad-development>
- Pfizer 20210331. **Pfizer-BioNTech Announce Positive Topline Results of Pivotal COVID-19 Vaccine Study in Adolescents.** Pfizer press release 2021, published 31 March. Full text: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>
- Pfizer-BioNTech 20210331. **Pfizer-BioNTech Announce Positive Topline Results of Pivotal COVID-19 Vaccine Study in Adolescents.** Press release, 31 March 2021. Full text: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-biontech-announce-positive-topline-results-pivotal>
- Pilishvili T, Fleming-Dutra KE, Farrar JL, et al. **Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines Among Health Care Personnel — 33 U.S. Sites, January–March 2021.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 14 May 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7020e2>
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. **Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.** N Engl J Med. 2020 Dec 10;NEJMoa2034577. PubMed: <https://pubmed.gov/33301246>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Pollard AJ, Bijker EM. **A guide to vaccinology: from basic principles to new developments.** Nat Rev Immunol (2020). Full text: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
- Posten D, Weisblum Y, Wise H, et al. **Absence of SARS-CoV-2 neutralizing activity in pre-pandemic sera from individuals with recent seasonal coronavirus infection.** medRxiv 2020, published 11 October. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.08.20209650>
- Pottgård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. **Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study.** BMJ. 2021 May 5;373:n1114. PubMed: <https://pubmed.gov/33952445>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1114>
- Pritchard E, Matthews P, Stoesser N, et al. **Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using the UK COVID-19 Infection Survey.** medRxiv 2021, posted 23 April. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.04.22.21255913>

- Public Health England 20210108. **Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01.** UK Government 2021, updated 8 January. Full text: <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201> – accessed 12 January 2021.
- Public Health England 20210222. **PHE monitoring of the early impact and effectiveness of COVID-19 vaccination in England.** UK Government 2021, 22 February; accessed 5 March 2021. Full text: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/963532/COVID-19\\_vaccine\\_effectiveness\\_surveillance\\_report\\_February\\_2021\\_FINAL.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963532/COVID-19_vaccine_effectiveness_surveillance_report_February_2021_FINAL.pdf)
- Public Health England 20210507. **SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 10.** UK Government 2021, updated 7 May. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/984274/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_10\\_England.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/984274/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_10_England.pdf) – accessed 11 May 2021.
- Public Health England 20210513. **SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing 11.** UK Government 2021, updated 13 May. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/986380/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_11\\_England.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/986380/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_11_England.pdf) – accessed 15 May 2021.
- Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. **Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss.** *Lancet.* 2021 May 1;397(10285):1658-1667. PubMed: <https://pubmed.gov/33915094>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. **Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial.** *Lancet.* 2021 Dec 19;396(10267):1979-1993. PubMed: <https://pubmed.gov/33220855>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1)
- Rauch S, Gooch K, Hall Y, et al. **mRNA vaccine CVnCoV protects non-human primates from SARS-CoV-2 challenge infection.** *bioRxiv* 2020, posted 23 December. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.23.424138>
- Rauch S, Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. **mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus-neutralising antibodies and mediates protection in rodents.** *NPJ Vaccines.* 2021 Apr 16;6(1):57. PubMed: <https://pubmed.gov/33863911>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00311-w>
- Regeneron. **REGN-COV-2 Antibody Cocktail Program Updates, September 29, 2020.** <https://investor.regeneron.com/static-files/a596a85e-e72d-4529-8eb5-d52d87a99070>
- Reuters 20200702. **Tesla to make molecule printers for German COVID-19 vaccine developer CureVac.** Reuters 2020, published 2 July. Full text: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-tesla/tesla-to-make-molecule-printers-for-german-covid-19-vaccine-developer-curevac-idUSKBN243168>
- Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, et al. **Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose.** *Science.* 2021 Apr 30:eabh1282. PubMed: <https://pubmed.gov/33931567>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abh1282>
- Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, et al. **Potential Mechanisms of Anaphylaxis to COVID-19 mRNA Vaccines.** *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr 12:S0091-6749(21)00565-0. PubMed: <https://pubmed.gov/33857566>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.002>
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. **Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals.** *Nature.* 2020 Aug;584(7821):437-442. PubMed: <https://pubmed.gov/32553388>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>
- Rossmann H, Shilo S, Meir T, Gorfine L, Shalit U, Segal E. **COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel.** *Nat Med.* (2021). Full text: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01337-2>
- Roth N, Schön J, Hoffmann D, et al. **CV2CoV, an enhanced mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine candidate, supports higher protein expression and improved immunogenicity in rats.** *bioRxiv* 2021, posted 13 May. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.443734>
- Rubin EJ, Baden LR, Morrissey S. **Audio Interview: Vaccine Successes and Vaccine Adverse Events.** *N Engl J Med.* 2021 Apr 15;384(15):e70. PubMed: <https://pubmed.gov/33852785>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2106379>

- Rubin EJ, Longo DL. **SARS-CoV-2 Vaccination - An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention.** N Engl J Med. 2020 Dec 10;NEJMe2034717. PubMed: <https://pubmed.gov/33301245>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2034717>
- Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, et al. **Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2.** JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1467-1469. PubMed: <https://pubmed.gov/33646292>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3341>
- Sadoff J, Davis K, Douoguih M. **Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination - Response from the Manufacturer.** N Engl J Med. 2021 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/33861522>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2106075>
- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. **Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19.** N Engl J Med 2021b, published 21 April. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, et al. **Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine.** N Engl J Med. 2021 Jan 13;NEJMoa2034201. PubMed: <https://pubmed.gov/33440088>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201>
- Safi M. **Oxygen runs low during India's Covid crisis – photo essay.** The Guardian 2021, published 23 April. Full text: <https://www.theguardian.com/world/2021/apr/23/indias-covid-nightmare-photo-essay>
- Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. **BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans.** medRxiv 2020, posted 11 December. Full text: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.09.20245175v1>
- Sanofi 20210211. **Sanofi and GSK announce a delay in their adjuvanted recombinant protein-based COVID-19 vaccine program to improve immune response in the elderly.** Sanofi 2020, published 11 December. Full text: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-12-11-07-00-00>
- Sanofi 20210715. **Sanofi and GSK COVID-19 vaccine candidate demonstrates strong immune responses across all adult age groups in Phase 2 trial.** Sanofi 2021, published 17 May. Full text: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-05-17-07-30-00-2230312>
- Sapakal GN, Yadav PD, Ella R, et al. **Inactivated COVID-19 vaccine BBV152/COVAXIN effectively neutralizes recently emerged B.1.1.7 variant of SARS-CoV-2.** J Travel Med. 2021 Mar 27;taab051. PubMed: <https://pubmed.gov/33772577>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taab051>
- Saunders KO, Lee E, Parks R, et al. **Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses.** Nature. 2021 May 10. PubMed: <https://pubmed.gov/33971664>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03594-0>
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. **Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination.** N Engl J Med 2021, published 9 April. Full text: Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>
- Schwartz JL. **Evaluating and Deploying Covid-19 Vaccines – The Importance of Transparency, Scientific Integrity, and Public Trust.** N Engl J Med 2020; 383:1703-1705. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2026393>
- Scully M, Singh D, Lown R, et al. **Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination.** N Engl J Med. 2021 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/33861525>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. **Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19.** Cell. 2020 Oct 1;183(1):158-168.e14. PubMed: <https://pubmed.gov/32979941>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- Selleng S, Selleng K, Friesecke S, et al. **Prevalence and clinical implications of anti-PF4/heparin antibodies in intensive care patients: a prospective observational study.** J Thromb Thrombolysis. 2015 Jan;39(1):60-7. PubMed: <https://pubmed.gov/25002339>. Full text: <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1105-2>

- Seow J, Graham C, Merrick B, et al. **Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans.** *Nat Microbiol* (2020). Full text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>
- Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al. **Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactivity data.** *The Lancet* 2021, published 12 May. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)
- Shay DK, Gee J, Su JR, et al. **Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine – United States, March–April 2021.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:680–684. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e2>
- Shen X, Tang H, McDanal C, et al. **SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines.** *Cell Host Microbe*. 2021b Apr 14;29(4):529–539.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/33705729>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.002>
- Shen X, Tang H, Pajon R, et al. **Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351.** *NEJM* April 7, 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2103740>
- Shen X, Tang H, Pajon R, et al. **Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351.** *N Engl J Med*. 2021 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/33826819>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103740>
- Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. **Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US–December 14, 2020–January 18, 2021.** *JAMA*. 2021 Feb 12. PubMed: <https://pubmed.gov/33576785>. Full text: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1967>
- Shimabukuro TT, Kim SY, Meyers TR, et al. **Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons.** *N Engl J Med* 2021b, published 21 April. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104983>
- Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, et al. **Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant.** *N Engl J Med*. 2021 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/33951374>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>
- Slaoui M, Hepburn M. **Developing Safe and Effective Covid Vaccines – Operation Warp Speed’s Strategy and Approach.** *N Engl J Med* 2020, published 26 August. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2027405>
- Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. **Effect of sleep deprivation on response to immunization.** *JAMA*. 2002 Sep 25;288(12):1471–2. PubMed: <https://pubmed.gov/12243633>. Full text: <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1471-a>
- Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al. **Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19.** *JAMA*. 2021 Mar 11:e213645. PubMed: <https://pubmed.gov/33704352>. Full text: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3645>
- Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, et al. **Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19.** *JAMA* March 11, 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777598>
- Taji L, Thomas D, Oliver MJ, et al. **COVID-19 in patients undergoing long-term dialysis in Ontario.** *CMAJ*. 2021 Feb 22;193(8):E278–E284. PubMed: <https://pubmed.gov/33542093>. Full-text: <https://doi.org/10.1503/cmaj.202601>
- Tang F, Quan Y, Xin ZT, et al. **Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study.** *J Immunol*. 2011 Jun 15;186(12):7264–8. PubMed: <https://pubmed.gov/21576510>. Full text: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903490>
- Tang J. **What we know about the Indian Covid variant so far.** *The Guardian* 2021, published 14 May. Full text: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2021/may/14/indian-covid-variant-vaccines-strain-data>
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. **Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa.** *medRxiv* 2020, posted 22 December. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>
- Tenforde MW, Olson SM, Self WH, et al. **Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥65 Years - United States, January–March**

2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 May 7;70(18):674-679. PubMed: <https://pubmed.gov/33956782>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e1>
- Teran RA, Walblay KA, Shane EL, et al. **Postvaccination SARS-CoV-2 Infections Among Skilled Nursing Facility Residents and Staff Members — Chicago, Illinois, December 2020–March 2021**. MMWR 2021, published 21 April. Full text: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7017e1.htm>
- Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, et al. **Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2**. Blood. 2021 May 14;blood.2021012217. PubMed: <https://pubmed.gov/33988688>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2021012217>
- Thomas K. **Novavax Reports More Delays for Its Covid-19 Vaccine**. The New York Times 2021, published 11 May. Full text: <https://www.nytimes.com/2021/05/11/health/covid-vaccine-novavax-delays.html>
- Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. **Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021**. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 29 March 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7013e3.htm>
- Tian JH, Patel N, Haupt R, et al. **SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice**. Nat Commun. 2021 Jan 14;12(1):372. PubMed: <https://pubmed.gov/33446655>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20653-8>
- To KK, Hung IF, Ip JD, et al. **COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing**. Clin Infect Dis. 2020 Aug 25;ciaa1275. PubMed: <https://pubmed.gov/32840608>. Full text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>
- Tonn T, Corman VM, Johnsen M, et al. **Stability and neutralising capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma**. Lancet Microbe 2020. Full text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30037-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30037-9)
- Troelnikov A, Perkins G, Yuson C, et al. **Basophil reactivity to BNT162b2 is mediated by PEGylated lipid nanoparticles in PEG allergic patients**. J Allergy Clin Immunol. 2021 May 12;S0091-6749(21)00731-4. PubMed: <https://pubmed.gov/33991580>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.032>
- Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. **Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus**. PLoS One. 2012;7(4):e35421. PubMed: <https://pubmed.gov/22536382>. Full text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
- Tu W, Gierada DS, Joe BN. **COVID-19 Vaccination-Related Lymphadenopathy: What To Be Aware Of**. Radiol Imaging Cancer. 2021 May;3(3):e210038. PubMed: <https://pubmed.gov/33874733>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/rycan.2021210038>
- Tufekci Z. **The Mutated Virus Is a Ticking Time Bomb**. The Atlantic 2020, published 31 December. Full text: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2020/12/virus-mutation-catastrophe/617531>
- Usher DA. **South Africa and India push for COVID-19 patents ban**. Lancet 2020, published 5 December. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32581-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32581-2)
- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. **Immunology of COVID-19: current state of the science**. Immunity 2020. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- Vaidyanathan G. **Coronavirus variants are spreading in India — what scientists know so far**. Nature 2021, published 11 May. Full text: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01274-7>
- van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. **ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques**. Nature. 2020 Jul 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32731258>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>
- Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, et al. **Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination rollout and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study**. Lancet. 2021 Apr 23;397(10285):1646-57. PubMed: <https://pubmed.gov/33901420>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00677-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2)
- Wayne C, Rollin J, Gruel Y, et al. **PF4 Immunoassays in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia**. N Engl J Med 2021, published 19 May. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2106383>

- Vergara E. **Big Chile study finds Chinese vaccine slashes COVID deaths.** ABC News 2021, published 16 April. Full text: <https://abcnews.go.com/Health/wireStory/big-chile-study-finds-chinese-vaccine-slashes-covid-77120616>
- Villa L, Krüger T, Seikrit C, et al. **Time on previous renal replacement therapy is associated with worse outcomes of COVID-19 in a regional cohort of kidney transplant and dialysis patients.** *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 12;100(10):e24893. PubMed: <https://pubmed.gov/33725847>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024893>
- Voloch CM, da Silva R, de Almeida LGP, et al. **Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil.** medRxiv 2020, posted 26 December. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.23.20248598>
- Volz E, Mishra W, Chand M, et al. **Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data.** medRxiv 2021, posted 4 January. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. **Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK.** *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. PubMed: <https://pubmed.gov/33306989>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Wadman M. **Fever, aches from Pfizer, Moderna jabs aren't dangerous but may be intense for some.** Science 2020, published 18 November. Full text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/fever-aches-pfizer-moderna-jabs-aren-t-dangerous-may-be-intense-some>
- Wadman M. **The long shot.** *Science*. 2020 Nov 6;370(6517):649-653. PubMed: <https://pubmed.gov/33154120>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.370.6517.649>
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. **Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months.** *Science* 2020, published 28 October. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>
- Walker LM, Burton DR. **Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray.** *Nat Rev Immunol*. 2018 May;18(5):297-308. PubMed: <https://pubmed.gov/29379211>. Full text: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.148>
- Wallace M, Woodworth KR, Gargano JW, et al. **The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Adolescents Aged 12-15 Years — United States, May 2021.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 14 May 2021. Full text: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7020e1>
- Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. **Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates.** *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2439-2450. PubMed: <https://pubmed.gov/33053279>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>
- Wang GL, Wang ZY, Duan LJ, et al. **Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization.** *N Engl J Med*. 2021 Apr 6. PubMed: <https://pubmed.gov/33822491>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103022>
- Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. **Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2.** *Cell*. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9. PubMed: <https://pubmed.gov/32778225>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
- Wang P, Nair MS, Liu L, et al. **Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7.** *Nature*. 2021 Mar 8. PubMed: <https://pubmed.gov/33684923>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2>
- Wang P, Wang M, Yu J, et al. **Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization.** bioRxiv 2021, posted 2 March. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.433466>
- Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. **Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates.** *ACS Infect Dis*. 2016 May 13;2(5):361-76. PubMed: <https://pubmed.gov/27627203>. Full text: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006>
- Wang X, Guo X, Xin Q, et al. **Neutralizing antibody responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in coronavirus disease 2019 inpatients and convalescent patients.** *Clin Infect Dis* 2020, published 4 June. Full text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721>

- Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants. medRxiv 2020, posted 6 November. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282>
- Warkentin TE. **Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia.** Thromb Haemost. 2016 Oct 28;116(5):813-822. PubMed: <https://pubmed.gov/27656712>. Full text: <https://doi.org/10.1160/TH16-06-0435>
- WCC 20210407. **Communicating the potential benefits and harms of the Astra-Zeneca COVID-19 vaccine.** Winton Centre Cambridge 2021, published 7 April. Full text: <https://wintoncentre.maths.cam.ac.uk/news/communicating-potential-benefits-and-harms-astra-zeneca-covid-19-vaccine/>
- Wec AZ, Wrapp D, Herbert AS, et al. **Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies.** Science. 2020 Aug 7;369(6504):731-736. PubMed: <https://pubmed.gov/32540900>. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abc7424>
- Wee SL, Londoño E. **A Second Chinese Coronavirus Vaccine Is Said to Be Effective.** The New York Times 2021, published 7 January. Full text: <https://www.nytimes.com/2021/01/07/business/china-coronavirus-vaccine-sinovac.html>
- Wee SL, Qin A. **China Approves Covid-19 Vaccine as It Moves to Inoculate Millions.** The New York Time 2020, published 30 December. Full text: <https://www.nytimes.com/2020/12/30/business/china-vaccine.html>
- Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. **Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets.** J Virol. 2004 Nov;78(22):12672-6. PubMed: <https://pubmed.gov/15507655>. Full text: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004>
- Weis S, Scherag A, Baier M, et al. **Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in an entirely PCR-sampled and quarantined community after a COVID-19 outbreak - the CoNAN study.** medRxiv 2020, posted 17 July. Full text: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20154112>
- White EM, Yang X, Blackman C, Feifer RA, Gravenstein S, Mor V. **Incident SARS-CoV-2 Infection among mRNA-Vaccinated and Unvaccinated Nursing Home Residents.** N Engl J Med. 2021 May 19. PubMed: <https://pubmed.gov/34010526>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2104849>
- Wise 20210521. **Covid-19: UK cases of variant from India rise by 160% in a week.** BMJ. 2021 May 21;373:n1315. PubMed: <https://pubmed.gov/34020965>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1315>
- WHO 20200409. **WHO target product profiles for COVID-19 vaccines.** WHO 2020, published 9 April, accessed 2 September, 2020. Full text: <https://www.who.int/who-documents-detail/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
- WHO 20200506. **Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies.** WHO 2020, published 6 May. Full text: <https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/>
- WHO 20201231. **WHO issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access.** WHO 2020, published 31 December. Full text: <https://www.who.int/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
- WHO 20210507. **WHO lists additional COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations.** WHO 2021, published 7 May. Full text: <https://www.who.int/news/item/07-05-2021-who-lists-additional-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>
- WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation, Krause PR, Fleming TR, et al. **Placebo-Controlled Trials of Covid-19 Vaccines - Why We Still Need Them.** N Engl J Med. 2020 Dec 2. PubMed: <https://pubmed.gov/33264543>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2033538>
- WHO Landscape. **Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines.** Accessed 20 October 2020. Full text: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>



- Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, et al. **Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination.** *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;NEJMc2032195. PubMed: <https://pubmed.gov/33270381>. Full text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2032195>
- Wong AHM, Tomlinson ACA, Zhou D, et al. **Receptor-binding loops in alphacoronavirus adaptation and evolution.** *Nat Commun.* 2017 Nov 23;8(1):1735. PubMed: <https://pubmed.gov/29170370>. Full text: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01706-x>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. **Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.** *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. PubMed: <https://pubmed.gov/32075877>. Full text: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Wu K, Choi A, Koch M, et al. **Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster.** medRxiv 2021, posted 6 May. Full text: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.05.21256716v1>
- Wu K, Choi A, Koch M, et al. **Variant SARS-CoV-2 mRNA vaccines confer broad neutralization as primary or booster series in mice.** medRxiv 2021, posted 13 April. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.04.13.439482>
- Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. **Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials.** *JAMA.* 2020 Sep 8;324(10):951-960. PubMed: <https://pubmed.gov/32789505>. Full text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
- Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. **Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial.** *Lancet Infect Dis.* 2021 Jan;21(1):39-51. PubMed: <https://pubmed.gov/33069281>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
- Xie X, Zou J, Fonte-Garfias CR, et al. **Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera.** bioRxiv 2021, posted 7 January. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740>
- Yadav PD, Ella R, Kumar S, et al. **Immunogenicity and protective efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidate, BBV152 in rhesus macaques.** *Nat Commun.* 2021 Mar 2;12(1):1386. PubMed: <https://pubmed.gov/33654090>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21639-w>
- Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, et al. **Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees.** bioRxiv 2021, posted 23 April. Full text: <https://doi.org/10.1101/2021.04.23.441101>
- Yasui F, Kai C, Kitabatake M, et al. **Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV.** *J Immunol.* 2008 Nov 1;181(9):6337-48. PubMed: <https://pubmed.gov/18941225>. Full text: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337>
- Zahradnik J, Marciano S, Shemesh M, et al. **SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor.** bioRxiv 2021, posted 8 January. Full text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.06.425392v2>
- Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. **Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Nov 17;S1473-3099(20)30843-4. PubMed: <https://pubmed.gov/33217362>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
- Zhao J, Alshukairi AN, Baharoon SA, et al. **Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses.** *Sci Immunol.* 2017 Aug 4;2(14):eaan5393. PubMed: <https://pubmed.gov/28778905>. Full text: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan5393>
- Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, et al. **Airway Memory CD4(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses.** *Immunity.* 2016 Jun 21;44(6):1379-91. PubMed: <https://pubmed.gov/27287409>. Full text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.006>
- Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. **Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.** *Lancet.* 2020b Aug 15;396(10249):479-488. PubMed: <https://pubmed.gov/32702299>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)

Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. **Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial.** *Lancet.* 2020a Jun 13;395(10240):1845-1854. PubMed: <https://pubmed.gov/32450106>. Full text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

## 5. Pruebas y procedimientos de diagnóstico

Christian Hoffmann

### Diagnóstico

La identificación y el aislamiento rápidos de los individuos infectados son cruciales. El diagnóstico se realiza mediante características clínicas, de laboratorio y radiológicas. Como los síntomas y los hallazgos radiológicos del COVID-19 son inespecíficos, la infección por el SRAS-CoV-2 debe confirmarse mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basada en ácidos nucleicos, que amplifica una secuencia genética específica del virus. Pocos días después de que se publicaran los primeros casos, se presentó un flujo de trabajo de diagnóstico validado para el SARS-CoV-2 (Corman 2020), lo que demuestra la enorme capacidad de respuesta conseguida gracias a la coordinación de los laboratorios académicos y públicos en redes de investigación nacionales y europeas.

Existe una guía provisional para las pruebas de diagnóstico del COVID-19 en casos humanos sospechosos, publicada por la OMS en marzo y actualizada el 11 de septiembre de 2020 (OMS 20200911). Recientemente se han publicado varias revisiones completas y actualizadas de las técnicas de laboratorio para el diagnóstico del SRAS-CoV-2 (Kilic 2020, Loeffelholz 2020).

Según la OMS, la decisión de realizar la prueba "debe basarse en factores tanto clínicos como epidemiológicos", con el fin de apoyar el manejo clínico de los pacientes y las medidas de control de la infección. En los pacientes sintomáticos, debe realizarse inmediatamente una prueba de PCR, especialmente en el caso de los profesionales médicos con síntomas. En particular, esto se aplica a las residencias de ancianos y otros centros de larga duración en los que pueden producirse grandes brotes con una elevada mortalidad de los residentes. En estos entornos, cada día cuenta: tanto los residentes como el personal sanitario deben someterse a las pruebas inmediatamente. En los análisis de regresión entre 88 residencias de ancianos con un caso documentado antes de que se realizaran las pruebas en todo el centro, cada día adicional entre la identificación del primer caso y la finalización de las pruebas en todo el centro se asoció con la identificación de 1,3 casos adicionales (Hatfield 2020). Sin embargo, el valor predictivo de las pruebas varía notablemente con el tiempo transcurrido desde la exposición y la aparición de los síntomas. La tasa de falsos negativos es más baja 3 días después del inicio de los síntomas, o aproximadamente 8 días después de la exposición (véase más abajo).

Sin embargo, en entornos con recursos limitados, los pacientes sólo deberían someterse a las pruebas si un resultado positivo da lugar a una acción imperativa. No tiene necesariamente que tener sentido intentar determinar la prevalencia de la

infección mediante la PCR. Por ejemplo, en una familia puesta en cuarentena tras confirmarse la infección en uno de sus miembros, no hay que someter a pruebas a todos los contactos de la casa, especialmente a los más jóvenes que sólo presentan síntomas leves.

En muchos países y regiones, las autoridades e instituciones actualizan constantemente las recomendaciones sobre quién debe someterse a las pruebas y cuándo: estas recomendaciones cambian constantemente y deben adaptarse a la situación epidemiológica local. Cuanto más bajas sean las tasas de infección y mayor la capacidad de realizar pruebas, más pacientes podrán someterse a ellas.

## Toma de muestras

### Vías respiratorias

El SARS-CoV-2 puede detectarse en una amplia gama de tejidos y fluidos corporales diferentes. En un estudio sobre 1.070 muestras recogidas de 205 pacientes con COVID-19 (Wang X 2020), las muestras de líquido de lavado broncoalveolar mostraron las tasas positivas más altas (14 de 15; 93%), seguido de esputo (72 de 104; 72%), hisopos nasales (5 de 8; 63%), biopsia de cepillo de fibrobroncoscopia (6 de 13; 46%), hisopos faríngeos (126 de 398; 32%), heces (44 de 153; 29%) y sangre (3 de 307; 1%).

Aunque las secreciones respiratorias pueden tener una composición bastante variable, las muestras respiratorias siguen siendo el tipo de muestra de elección para el diagnóstico. La replicación viral del SARS-CoV-2 es muy elevada en los tejidos del tracto respiratorio superior, lo que contrasta con el SARS-CoV (Wolfel 2020). Según la OMS, el material respiratorio para la PCR debe recogerse de muestras de las vías respiratorias superiores (hisopo o lavado nasofaríngeo y orofaríngeo) en pacientes ambulatorios (OMS 2020). Es preferible recoger las muestras de los hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, que pueden combinarse en el mismo tubo. Además de los hisopos nasofaríngeos, se pueden tomar muestras de esputo (si se puede producir), aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar. Es probable que las muestras de las vías respiratorias inferiores sean más sensibles que los hisopos nasofaríngeos. Especialmente en los pacientes graves, suele haber más virus en las vías respiratorias inferiores que en las superiores (Huang 2020). Sin embargo, siempre existe un alto riesgo de "aerosolización" y, por tanto, el riesgo de que los miembros del personal se infecten.

En un estudio prospectivo realizado en dos hospitales regionales de Hong Kong se examinaron 563 muestras seriadas recogidas durante el periodo de diseminación viral de 50 pacientes: 150 de saliva de garganta profunda (DTS, *del inglés deep throat saliva*), 309 de hisopos nasofaríngeos (NP, *del inglés pooled nasopharyngeal*) y de garganta, y 104 de esputo (instrucciones para la saliva de garganta profunda: primero aclarar la garganta haciendo gárgaras con su propia saliva, y luego escupir el DTS en

un frasco estéril). La saliva de garganta profunda produjo la menor concentración de ARN viral y una menor tasa de positivos en la RT-PCR en comparación con las muestras respiratorias convencionales. Los hisopos bucales tampoco funcionan bien. De los 11 niños que resultaron positivos mediante hisopos nasofaríngeos, 2 siguieron siendo negativos mediante hisopos bucales. Hubo una tendencia general a que las muestras bucales contuvieran menores cargas virales de SARS-CoV-2 en comparación con las muestras nasofaríngeas (Kam 2020).

### Hisopos nasofaríngeos: cuestiones prácticas

Es importante realizar el proceso de hisopado correctamente. Tanto los hisopos nasofaríngeos como los orofaríngeos tienen una serie de posibilidades de error que pueden conducir a resultados falsos negativos. Además, hay que tomar medidas de protección para no poner en peligro al examinador. ¡Cada frotis conlleva un alto riesgo de infección! Se requiere protección respiratoria, gafas protectoras, bata y guantes. ¡Se debe practicar la forma correcta de ponerse y quitarse la ropa de protección! Se producen muchos errores incluso al quitarse la mascarilla de protección. La recogida de muestras de hisopos nasofaríngeos y de garganta puede causar molestias a los pacientes y poner en riesgo al personal sanitario. Si no se realiza correctamente o en pacientes con una anatomía compleja y delicada, existe el riesgo de que se produzcan eventos adversos como la fuga de líquido cefalorraquídeo (Sullivan 2020). Hay un vídeo muy útil sobre la protección, la preparación, el equipo, la manipulación, la retirada del equipo de protección personal, etc. (Marty 2020).

Para el frotis, el paciente debe sentarse en una silla y poner la cabeza ligeramente hacia atrás. El examinador debe situarse en una posición ligeramente desplazada para evitar cualquier posible gota de tos. Dígale al paciente que puede resultar incómodo durante un breve periodo de tiempo. Deben utilizarse bastoncillos adecuados para la detección de virus y con el eje de plástico más flexible posible. Los bastoncillos de madera pueden inactivar los virus y suponen un alto riesgo de lesión. El bastoncillo debe sujetarse entre el pulgar y el índice, como un lápiz, de modo que el extremo no debe tocar nada. La pared posterior de la nasofaringe suele alcanzarse después de 5-7 cm, lo que se indica por una ligera resistencia. Los hisopos nasales de cornete medio pueden ser menos sensibles (Pinninti 2020). Se debe evitar tocar los dientes y la lengua al tomar una torunda faríngea; la torunda debe extraerse de la pared posterior, directamente junto a la úvula. ¡Cuidado con el reflejo nauseoso! En Internet hay una gran cantidad de vídeos prácticos para la ejecución correcta del proceso de toma de muestras.

Para minimizar el riesgo de exposición de los trabajadores sanitarios y el agotamiento del equipo de protección personal, hemos establecido instrucciones para la realización de hisopos para los pacientes que pueden hacerlo (es decir, la mayoría de ellos) en casa. Tras una instrucción adecuada, pueden realizar los hisopos ellos mis-

mos. Se envía un mensajero con los tubos directamente al domicilio del paciente, y el mensajero coloca los tubos en la puerta. Debe evitarse el contacto directo entre el paciente y el mensajero. El mensajero no debe tocar los tubos de hisopos (los pone directamente en una bolsa o se recogen con una bolsa invertida) y debe llevarlos de vuelta directamente (¡sin enviarlos por correo!). Esto requiere instrucciones previas y precisas, pero suele ser bastante factible. La recogida de hisopos a domicilio sin supervisión fue comparable a la recogida de hisopos nasofaríngeos por parte de los médicos (McCulloch 2020). En uno de los estudios más amplios realizados hasta la fecha, se proporcionaron instrucciones a un total de 530 pacientes con infección de las vías respiratorias superiores y se les pidió que recogieran muestras de la lengua, la nariz y el cornete medio (Tu 2020). A continuación, un trabajador sanitario recogió una muestra nasofaríngea del paciente. Cuando se utilizó esta muestra de NP como comparador, las sensibilidades estimadas de las muestras de lengua, nariz y cornete medio recogidas por los pacientes fueron del 89,8%, 94,0% y 96,2%, respectivamente.

Los hisopos pueden almacenarse en seco o en una pequeña cantidad de solución de NaCl; si es necesario, esto debe aclararse con el laboratorio de antemano. Es importante un examen rápido de la PCR, preferiblemente el mismo día si es posible. El calor y un almacenamiento más prolongado pueden conducir a resultados falsos negativos (Pan 2020).

Las muestras de las vías respiratorias inferiores pueden incluir esputo (si se produce) y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con enfermedades respiratorias más graves. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el alto riesgo de aerosolización (seguir estrictamente los procedimientos de prevención y control de infecciones). Pueden recogerse muestras clínicas adicionales, ya que el virus COVID-19 se ha detectado en sangre y heces (véase más adelante).

A diferencia de muchos virus respiratorios, el SARS-CoV-2 está presente en la saliva y varios estudios han demostrado que las muestras de saliva orofaríngea posterior (garganta profunda) son factibles y más aceptables para los pacientes y el personal sanitario (To 2020, Yu 2020, Wyllie 2020, Yokota 2020). En un amplio estudio sobre muestras de saliva "mejoradas" (olfateo fuerte, tos provocada y recogida de saliva/secreciones) de 216 pacientes con síntomas que se consideraron coherentes con la COVID-19, hubo una concordancia positiva del 100% (38/38 muestras positivas) y una concordancia negativa del 99,4% (177/178 muestras negativas).

### **Liberación viral por heces**

Aunque todavía no se han notificado casos de transmisión por vía fecal-oral, también hay pruebas de que el SRAS-CoV-2 se replica activamente en el tracto gastrointestinal. Varios estudios mostraron la presencia prolongada de ARN viral del SRAS-CoV-2 en muestras fecales (Chen 2020, Wu 2020). Combinando los resultados de 26

estudios, una revisión rápida reveló que el 54% de los pacientes sometidos a pruebas de ARN fecal eran positivos. La duración de la diseminación viral fecal osciló entre 1 y 33 días después de un hisopo nasofaríngeo negativo (Gupta 2020). En otro metaanálisis de 17 estudios, la tasa de detección conjunta del ARN fecal del SRAS-CoV-2 fue del 44% y del 34% por paciente y número de muestras, respectivamente. Los pacientes que presentaban síntomas gastrointestinales (77% frente a 58%) o con una enfermedad más grave (68% frente a 35%) tendían a tener una tasa de detección más alta.

Estos estudios han suscitado dudas sobre si los pacientes con hisopos faríngeos negativos están realmente libres de virus, o si es necesario tomar muestras de otras zonas del cuerpo. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos sigue sin estar clara y hay un estudio que no detectó virus infecciosos en las muestras de heces, a pesar de tener altas concentraciones de ARN viral (Wolfel 2020). Por lo tanto, la presencia de ácido nucleico por sí sola no puede utilizarse para definir la diseminación viral o el potencial de infección (Atkinson 2020). En el caso de muchas enfermedades víricas, como el SARS-CoV o el MERS-CoV, es bien sabido que el ARN vírico puede detectarse mucho después de la desaparición del virus infeccioso.

### **Muestras distintas de las respiratorias y gastrointestinales: sangre, orina, leche materna**

- **Sangre:** en pacientes con enfermedad leve o moderada, el SRAS-CoV-2 se detecta relativamente poco en la sangre (Wang W 2020, Wolfel 2020). En un estudio de cribado de 7.425 donaciones de sangre en Wuhan, se encontraron muestras de plasma positivas para el ARN viral de 2 donantes asintomáticos (Chang 2020). Otro estudio de Corea encontró siete donantes de sangre asintomáticos que posteriormente fueron identificados como casos confirmados de COVID-19. Ninguno de los 9 receptores de transfusiones de plaquetas o glóbulos rojos dio positivo para el ARN del SRAS-CoV-2. La transmisión por transfusión del SRAS-CoV-2 se consideró improbable (Kwon 2020). Al igual que con las heces, sigue sin estar claro si el ARN detectable en la sangre significa infectividad. En un estudio de 167 pacientes hospitalizados, se encontró SARS-CoV-2 en 64 pacientes al ingreso en el hospital, 3 de 106 pacientes negativos a la PCR en suero y 15 de 61 pacientes positivos murieron (Hagman 2020). Sin embargo, es necesario definir el significado clínico de la "ARNemia" del SRAS-CoV-2.
- **Orina** - Ninguno de las 72 muestras de orina resultó positiva (Wang X 2020).
- **Leche materna:** en un reporte de caso, se detectó ARN de SARS-CoV-2 en muestras de leche materna de una madre infectada en 4 días consecutivos. La detección del ARN viral en la leche coincidió con síntomas leves de COVID-19 y una prueba diagnóstica de SARS-CoV-2 positiva en el recién nacido (Groß 2020). Sin embargo, esto parece ser raro. Entre las 64 muestras de leche materna de 18 mu-

jerres infectadas, sólo se detectó ARN del SRAS-CoV-2 en una muestra de leche; el cultivo viral de esa muestra fue negativo. Estos datos sugieren que el ARN del SRAS-CoV-2 no representa un virus competente para la replicación y que la leche materna puede no ser una fuente de infección para el lactante (Chambers 2020). También se han notificado casos de transmisión de anticuerpos en la leche materna (Dong 2020).

- Fluido vaginal - todas las muestras de 10 mujeres con COVID-19 fueron negativas (Saito 2020).
- Semen - Ausencia de virus en las muestras recogidas de 12 pacientes en su fase de recuperación (Song 2020).
- Lágrimas y secreciones conjuntivales - entre 40 pacientes (10 con conjuntivitis) que dieron positivo por RT-PCR de hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, la PCR de hisopos conjuntivales fue positiva en 3 pacientes, entre ellos uno con conjuntivitis (Atum 2020). En otro estudio, no se encontró SARS-CoV-2 en las lágrimas (Meduri 2020).

## PCR

Existen docenas de análisis de rRT-PCR internos y comerciales, ya que los laboratorios de todo el mundo han personalizado sus pruebas de PCR para el SARS-CoV-2, utilizando diferentes cebadores dirigidos a diferentes secciones de la secuencia genética del virus. Recientemente se ha publicado una revisión de diferentes análisis y dispositivos de diagnóstico (Loeffelholz 2020). En [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2) se describe un protocolo de ensayos de PCR en tiempo real para la detección del SRAS-CoV-2 para dos objetivos de RdRp (IP2 e IP4).

Los nuevos análisis de RT-PCR en tiempo real dirigidos a los genes de la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp)/helicasa, la espiga y la nucleocápside del SARS-CoV-2 pueden ayudar a mejorar el diagnóstico de laboratorio del COVID-19. En comparación con el análisis de RdRp-P2 que se utiliza en la mayoría de los laboratorios europeos, estos análisis no presentan una reacción cruzada con el SARS-CoV en cultivo celular y pueden ser más sensibles y específicos (Chan JF 2020).

Los límites de detección de los kits comerciales pueden diferir sustancialmente. Sin embargo, la mayoría de los estudios comparativos han demostrado una alta sensibilidad y su idoneidad para fines de cribado en todo el mundo:

- En una comparación de 11 sistemas de prueba RT-PCR diferentes utilizados en siete laboratorios de Alemania en marzo de 2020, la mayoría de los ensayos RT-PCR detectaron aproximadamente 5 copias de ARN por reacción (Münchhoff



2020). Se observó una sensibilidad reducida para el protocolo original de confirmación del gen RdRp de Charité, que puede haber afectado a la confirmación de algunos casos en las primeras semanas de la pandemia. El conjunto de cebadores/sondas CDC N1 fue sensible y robusto para la detección del SARS-CoV-2 en extractos de ácido nucleico de material respiratorio, heces y suero de pacientes de COVID-19.

- Límites analíticos de detección para siete análisis de SARS-CoV-2 utilizando diluciones seriadas de material agrupado de pacientes que ha sido cuantificado con PCR digital en gotas. Los límites de detección oscilaron entre  $\leq 10$  y 74 copias/ml para los analizadores comerciales de laboratorio de alto rendimiento (Roche cobas, Abbott m2000 y Hologic Panther Fusion) y entre 167 y 511 copias/ml (DiaSorin Simplexa, GenMark ePlex)(Abbott ID NOW) (Fung 2020).
- Un total de 239 muestras (168 contenían SARS-CoV-2) fueron analizadas por cinco métodos de prueba (Procop 2020). Los ensayos que carecían de un paso de extracción de ácido nucleico produjeron más falsos negativos que los ensayos que incluían este paso. Las tasas de falsos negativos fueron del 0% para el panel de diagnóstico RT-PCR en tiempo real del CDC 2019, del 3,5% para el ensayo TIB MOLBIOL (Roche), del 2,4% para Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid), del 11,9% para el kit Simplexa COVID-19 Direct (DiaSorin) y del 16,7% para el ID NOW COVID-19 (Abbott). La mayoría de los falsos negativos se observaron en pacientes con cargas virales bajas.

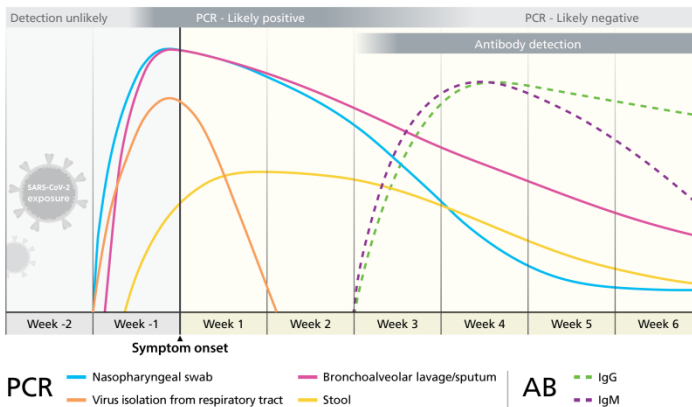
### PCR cualitativa

Una PCR cualitativa ("positiva o negativa") suele ser suficiente en los diagnósticos de rutina. La cuantificación del ARN viral sólo tiene (aún) interés académico.

Los falsos positivos son muy raros. Sin embargo, se producen. Aunque la especificidad analítica de estas pruebas suele ser del 100%, la especificidad clínica es menor, debido a la contaminación (un problema importante para los procedimientos NAT) y/o al error humano en el manejo de las muestras o los datos (muy difícil de eliminar por completo). Como se ha visto con la serología (véase más adelante), estos resultados falsos positivos pueden tener efectos sustanciales cuando la prevalencia es baja (Andrew Cohen, comunicación personal).

La mayoría de los ensayos de PCR están diseñados para detectar dos o más regiones genéticas diana específicas. En raras ocasiones, puede producirse un resultado no concluyente cuando sólo se detecta una de las dianas ( $< 1\%$ ). Existen algoritmos cuantitativos para evaluar e interpretar los resultados no concluyentes de la PCR, mediante la combinación de datos de laboratorio, clínicos y epidemiológicos (Yang S 2020).

Otro problema de cualquier PCR cualitativa son los resultados falsos negativos que pueden tener muchas causas (revisión: [Woloshin 2020](#)). Los frotis incorrectos son particularmente comunes, pero también se producen errores de laboratorio. En una revisión de 7 estudios con un total de 1.330 muestras respiratorias, los autores estimaron la tasa de falsos negativos de la RT-PCR según el día desde la infección. Durante los 4 días anteriores al inicio de los síntomas, la tasa disminuyó del 100% al 67%. El día del inicio de los síntomas (día 5), la tasa era del 38%, disminuyendo al 20% (día 8) y comenzando a aumentar de nuevo del 21% (día 9) al 66% (día 21). Si la sospecha clínica es alta, no se debe descartar la infección basándose únicamente en la RT-PCR. La tasa de falsos negativos es más baja 3 días después del inicio de los síntomas, o aproximadamente 8 días después de la exposición ([Kucirka 2020](#)). La figura 1 ilustra la PCR y la detección de anticuerpos durante la infección por SARS-CoV-2.



**Figura 1.** Cronología de los marcadores de diagnóstico para la detección del SARS-CoV-2. AB = Anticuerpo.

¿Es necesario repetir la prueba en caso de una PCR negativa? Varios estudios se oponen a esta estrategia, al encontrar tasas muy bajas de conversión de negativo a positivo con pruebas repetidas ([Lepak 2020](#)). Entre 20.912 pacientes, un estudio analizó la frecuencia de discordancia de la prueba RT-PCR del SRAS-CoV-2 entre individuos que inicialmente dieron negativo por hisopo nasofaríngeo y que volvieron a someterse a la prueba por motivos clínicos en un plazo de 7 días. La frecuencia de positividad posterior dentro de esta ventana fue sólo del 3,5% y similar en todas las instituciones ([Long 2020](#)). Parece que si la primera PCR es negativa, una segunda PCR sólo produce un pequeño número de resultados positivos.

Varios estudios han demostrado que los pacientes asintomáticos también tienen resultados positivos en la PCR y pueden transmitir el virus ([Bai 2020](#), [Cereda 2020](#),

[Rothe 2020](#)). Los valores del umbral de ciclo de la RT-PCR para el SARS-CoV-2 ("carga viral") en pacientes asintomáticos son similares a los de los pacientes sintomáticos ([Lee S 2020](#), [Lavezzo 2020](#)).

En los pacientes sintomáticos, la diseminación viral puede comenzar de 2 a 3 días antes de la aparición de los primeros síntomas. Al analizar un total de 414 hisopos de garganta en 94 pacientes, la mayor carga viral en los hisopos de garganta se encontró en el momento de la aparición de los síntomas. La infecciosidad comenzó a partir de 2,3 días (IC del 95%, 0,8-3,0 días) antes de la aparición de los síntomas y alcanzó su punto máximo 0,7 días antes de la aparición de los síntomas ([He 2020](#)). Se estimó que la infecciosidad disminuía rápidamente en 7 días.

En una cohorte de 113 pacientes sintomáticos, la duración media de la detección del ARN del SRAS-CoV-2 fue de 17 días (intercuartiles de 13 a 22 días), medida desde el inicio de la enfermedad. En algunos pacientes, la PCR fue positiva incluso durante más tiempo: el sexo masculino y un curso grave (ventilación mecánica invasiva) fueron factores de riesgo independientes para una diseminación prolongada ([Xu K 2020](#)). Cabe destacar que los pacientes inmunocomprometidos pueden excretar el virus infeccioso durante más tiempo del mencionado anteriormente. En algunos de estos pacientes, se observó la eliminación del virus infeccioso del SRAS-CoV-2 durante 3-5 meses o incluso más ([Avanzato 2020](#), [Choi 2020](#)).

Varios informes de pacientes han ganado repetidamente mucho atractivo en los medios de comunicación, mostrando resultados positivos después de repetidas PCR negativas y recuperación clínica ([Lan 2020](#), [Xiao AT 2020](#), [Yuan 2020](#)). Estos estudios han planteado la cuestión de la reactivación o reinfección de COVID-19 (véase más adelante, el capítulo *Presentación clínica*, página xxx). Sin embargo, parece probable que los resultados se deban a problemas metodológicos ([Li 2020](#)). En niveles bajos de virus, especialmente durante los últimos días de la infección, la carga viral puede fluctuar y a veces ser detectable, y a veces no ([Wolfel 2020](#)). La reactivación, y también una rápida reinfección, sería muy inusual para los coronavirus. En un estudio sobre muestras de hisopos nasales/orofaríngeos de 176 pacientes recuperados sin fiebre y con 2 resultados negativos de la RT-PCR para el ARN del SRAS-CoV-2 con 24 horas de diferencia, 32 de 176 muestras (18%) dieron positivo para el ARN total del SRAS-CoV-2. Todas tenían cargas virales bajas y sólo una de las 32 muestras (3,1%) tenía ARN replicativo del SRAS-CoV-2 ([Liotti 2020](#)).

### **Cuantificación de la carga viral**

Varios estudios han evaluado la carga viral del SRAS-CoV-2 en diferentes muestras. En un pequeño estudio prospectivo, se analizó la carga viral en hisopos nasales y de garganta obtenidos de 17 pacientes sintomáticos en relación con el día de inicio de cualquier síntoma ([Zou 2020](#)). Cabe destacar que la carga viral detectada en los pacientes asintomáticos fue similar a la de los pacientes sintomáticos, lo que sugiere el

potencial de transmisión de los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos.

En otro estudio sobre 82 individuos infectados, las cargas virales en muestras de hisopo de garganta y esputo alcanzaron su punto máximo alrededor de 5-6 días después del inicio de los síntomas, oscilando entre unas 79.900 copias/ml en la garganta y 752.000 copias por mL en el esputo (Pan 2020). En un estudio sobre muestras de saliva orofaríngea, a diferencia del SARS, los pacientes con COVID-19 tenían la mayor carga viral cerca de la presentación, lo que podría explicar la naturaleza de rápida propagación de esta epidemia (To 2020). La mediana de la carga viral en muestras de saliva orofaríngea posterior u otras muestras respiratorias en el momento de la presentación fue de  $5,2 \log_{10}$  copias por mL (IQR 4,1-7,0) en este estudio. En un total de 323 muestras de 76 pacientes, la carga viral media en el esputo (17,429 copias/prueba) fue significativamente mayor que en los hisopos faríngeos (2.552 copias) y nasales (651 copias). La carga viral fue mayor en las fases inicial y progresiva que en la fase de recuperación (Yu 2020). Según un estudio publicado recientemente, la diseminación viral puede comenzar ya 2-3 días antes de la aparición de los primeros síntomas y el perfil de infecciosidad puede parecerse más al de la gripe que al del SRAS (He 2020).

Las cargas virales más altas podrían estar asociadas a resultados clínicos graves. En una gran cohorte ( $n = 1145$ ) de pacientes sintomáticos hospitalizados de Nueva York, se midió la carga viral. En un modelo de riesgos proporcionales de Cox que ajustaba varios factores de confusión, se observó una asociación significativa e independiente entre la carga viral y la mortalidad (hazard ratio 1,07; IC del 95%: 1,03-1,11;  $p = 0,0014$ ), con un aumento del riesgo del 7% por cada copia logarítmica/mL transformada (Pujadas 2020). Sin embargo, se necesitan ensayos prospectivos para evaluar el papel de la carga viral del SARS-CoV-2 como marcador para evaluar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico.

¿Debemos medir la carga viral? Probablemente sí. Puede ser útil en la práctica clínica. Un resultado positivo de la RT-qPCR puede no significar necesariamente que la persona siga siendo infecciosa o que siga teniendo enfermedad significativa. El ARN podría proceder de un virus no viable y/o la cantidad de virus vivo podría ser demasiado baja para la transmisión.

### Valores del umbral del ciclo (Ct)

La RT-qPCR permite la cuantificación mediante la transcripción inversa del ARN en ADN y, a continuación, la realización de la qPCR, en la que la señal de fluorescencia aumenta proporcionalmente a la cantidad de ácido nucleico amplificado. La prueba es positiva si la fluorescencia alcanza un umbral especificado en un determinado número de ciclos de PCR (valor Ct, inversamente relacionado con la carga viral). Muchos ensayos de qPCR utilizan un umbral Ct de 40, lo que permite la detección de

muy pocas moléculas de ARN de partida. Algunos expertos (Tom 2020) sugieren utilizar este valor Ct o calcular la carga viral, lo que puede ayudar a afinar la toma de decisiones (aislamiento más corto, etc). Desafortunadamente, todavía existe una gran heterogeneidad e inconsistencia de las curvas estándar calculadas a partir de los estudios que proporcionan los valores Ct de las muestras de diluciones seriadas y las cargas virales estimadas. Según otros expertos, es necesario tomar precauciones a la hora de interpretar los valores Ct de los resultados de la RT-PCR del SARS-CoV-2 mostrados en las publicaciones de COVID-19 para evitar malentendidos en la cinética de la carga viral para la comparación entre diferentes estudios (Han 2020). Es necesario tener cuidado cuando se consideran los valores Ct como un indicador sustituto de la "cantidad" en un ensayo cualitativo de PCR ("carga viral"). Los resultados no son transferibles entre diferentes ensayos, diferentes dianas genéticas y diferentes tipos de muestras (Poon 2020).

Sin embargo, aquí se enumeran algunos estudios clínicos clave:

- En 678 pacientes con COVID-19, la mortalidad intrahospitalaria fue del 35,0% con una "carga viral alta" (Ct < 25; n = 220), del 17,6% con una "carga viral media" (Ct 25-30; n = 216) y del 6,2% con una "carga viral baja" (Ct > 30; n = 242). La carga viral alta se asoció de forma independiente con la mortalidad (odds ratio ajustada 6,05; IC 95%: 2,92-12,52) y la intubación (aOR 2,73; IC 95%: 1,68-4,44) en los modelos multivariantes (Magleby 2020).
- Un muestreo seriado prospectivo de 70 pacientes reveló valores de Ct clínicamente relevantes, concretamente un Ct de 24 ("carga viral alta"), y > 40 ("negativo"), ocurridos 9 y 36 días después del inicio de los síntomas (Lesho 2020).
- Entre los 93 miembros de la familia (incluidos los casos índice) que dieron positivo para el SARS-CoV-2 mediante un hisopo NP, los valores de Ct fueron los más bajos poco después del inicio de los síntomas y se correlacionaron significativamente con el tiempo transcurrido desde el inicio; en los 7 días siguientes al inicio de los síntomas, el valor medio de Ct fue de 26,5, en comparación con un valor medio de Ct de 35,0 a los 21 días del inicio (Salvatore 2020).
- Se intentó cultivar el virus de 324 muestras (de 253 casos) que dieron positivo para el SARS-CoV-2 por RT-PCR. Los valores de Ct se correlacionaron fuertemente con el virus cultivable. La probabilidad de cultivar el virus disminuyó al 8% en las muestras con Ct > 35 y al 6% (IC del 95%: 0,9-31,2%) 10 días después del inicio (Singanayagam 2020).
- Un estudio transversal determinó las muestras positivas por PCR según su capacidad de infectar líneas celulares. De 90 muestras, sólo el 29% demostró crecimiento viral. No hubo crecimiento en las muestras con un Ct > 24 o una duración de los síntomas > 8 días (Bullard 2020).

## Sistemas de prueba distintos de la RT-PCR convencional

El acceso al diagnóstico rápido es clave para el control de la pandemia de SARS-CoV-2. En el futuro, las pruebas en los puntos de asistencia sanitaria podrían aliviar la presión sobre los laboratorios centralizados y aumentar la capacidad general de las pruebas. Además de la PCR, otros métodos de amplificación/detección potencialmente valiosos, como el CRISPR (dirigido a las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas), las tecnologías de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos (por ejemplo, la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP), y los ensayos de microarrays moleculares están en desarrollo o en proceso de comercialización. Según la OMS el 11 de septiembre, la validación del rendimiento analítico y clínico de estos ensayos, la demostración de su posible utilidad operativa, el rápido intercambio de datos, así como la revisión reglamentaria de emergencia de las pruebas fabricables y de buen rendimiento "se fomentan para incrementar el acceso a las pruebas del SRAS-CoV-2" (**OMS 20200911**).

### Pruebas en el punto de asistencia sanitaria

Las pruebas en el punto de asistencia sanitaria son dispositivos fáciles de usar para facilitar las pruebas fuera de los entornos de laboratorio (Guglielmi 2020, Joung 2020). Se esperan con impaciencia. Pero, ¿serán capaces de cambiar las reglas del juego? El 6 de mayo, la FDA concedió una autorización de uso de emergencia a un análisis fluorescente del SARS-CoV-2 basado en CRISPR y comercializado por Sherlock Biosciences. Esta sencilla prueba del SARS-CoV-2 combina la extracción simplificada del ARN viral con la amplificación isotérmica y la detección mediante CRISPR. Los resultados están disponibles en una hora con un equipo mínimo. Los primeros resultados (n= 202 muestras positivas/200 negativas) muestran: una sensibilidad del 93,1% y una especificidad del 98,5% (Joung 2020). Sin embargo, su uso sigue estando limitado a los laboratorios certificados para realizar pruebas de alta complejidad. Existen otros informes sobre un análisis dual CRISPR-Cas12a todo en uno (Ding 2020) que permite incubar todos los componentes en un solo recipiente para la detección de ácidos nucleicos basada en CRISPR, lo que permite realizar diagnósticos moleculares sencillos y todo en uno sin necesidad de operaciones manuales separadas y complejas.

El 6 de mayo, la FDA también autorizó (EUA) el inmunoensayo fluorescente del antígeno del SARS Sofia 2 de Quidel. Esta prueba debe leerse en un analizador específico y detecta la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos en 15 minutos. Según el fabricante, el ensayo demostró una sensibilidad clínica aceptable y detectó 47/59 infecciones (80%). En otro estudio, la llamada prueba CovidNudge tuvo una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100% cuando se comparó con la RT-PCR estándar basada en el laboratorio (Gibani 2020). En otros estu-

dios, la sensibilidad fue mucho menor. La prueba del antígeno COVID-19 de BIOCRE-DIT fue 10.000 veces menos sensible que la RT-PCR y detectó entre el 11,1% y el 45,7% de las muestras positivas a la RT-PCR de pacientes con COVID-19 (Mak 2020).

Además de las pruebas de antígeno, recientemente se han comercializado varias pruebas rápidas de amplificación de ácido nucleico (Collier 2020). El análisis Abbott ID NOW COVID-19 (que utiliza la amplificación isotérmica del ácido nucleico de la diana viral RdRp) es capaz de producir resultados positivos en tan solo 5 minutos. En un estudio, se compararon los resultados con la RT-PCR Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 utilizando hisopos nasofaríngeos (Basu 2020). Independientemente del método de recogida y del tipo de muestra, la prueba rápida dio resultados negativos en un tercio de las muestras que resultaron positivas por PCR cuando se utilizaron hisopos nasofaríngeos en medios de transporte viral y en el 45% cuando se utilizaron hisopos nasales secos. Estas pruebas de "amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa" (RT-LAMP) podrían utilizarse fuera de un laboratorio central en varios tipos de muestras biológicas. Pueden ser realizadas por personas sin formación especializada ni equipamiento y pueden proporcionar una nueva estrategia de diagnóstico para combatir la propagación del SRAS-CoV-2 (Lamb 2020).

Dada la baja sensibilidad (o aún no probada), estas pruebas pueden servir principalmente como herramienta complementaria temprana para identificar a los individuos infecciosos muy rápidamente, es decir, en la unidad de urgencias. Algunos expertos piensan que el uso frecuente de pruebas rápidas, sencillas y baratas es esencial, incluso si sus sensibilidades analíticas son muy inferiores a las de las pruebas de referencia. La cuestión clave no es lo bien que pueden detectarse las moléculas en una sola muestra, sino la eficacia con la que pueden detectarse las infecciones en una población mediante el uso repetido de una prueba determinada como parte de una estrategia global de pruebas: la sensibilidad del régimen de pruebas (Mina 2020).

### **Diagnóstico en caso de escasez de kits de pruebas PCR**

No cabe duda de que el objetivo global debe ser detectar el mayor número posible de infecciones. Sin embargo, en muchos países, la escasez en el suministro de kits de pruebas no satisface las necesidades de una población con un número creciente de infecciones. Especialmente en entornos de baja prevalencia, la agrupación de muestras es una opción para reducir los costes y acelerar los resultados. Con este enfoque, se combinan pequeños volúmenes de muestras de varios pacientes en una sola prueba, lo que supone un ahorro sustancial de reactivos. Varios estudios han demostrado que se pueden agrupar entre 5 y 10 muestras sin que los resultados se vean afectados (Ben-Ami 2020, Schmidt 2020). Sin embargo, la agrupación no es tan trivial (Mallapaty 2020). Hay varias advertencias y es necesaria una investigación cuidadosa

y rigurosa para asegurar que la agrupación de muestras no afecta a la sensibilidad analítica del análisis (revisión: Clark 2020).

Algunos estudios han investigado si el diagnóstico en períodos y países de alta prevalencia puede hacerse sin la obligación necesaria de una detección por PCR. Un amplio estudio retrospectivo de casos y controles de Singapur ha evaluado los factores predictivos de la infección por el SRAS-CoV-2, utilizando factores de riesgo de exposición, variables demográficas, hallazgos clínicos y resultados de pruebas clínicas (Sun 2020). Incluso en ausencia de factores de riesgo de exposición y/o evidencia radiológica de neumonía, los hallazgos clínicos y las pruebas pueden identificar a los sujetos con alto riesgo de COVID-19. La leucopenia, la linfopenia, la fiebre/febrícula, la taquipnea, los síntomas gastrointestinales y la disminución de la producción de esputo se asociaron fuertemente con una prueba positiva de SARS-CoV-2. Sin embargo, estos modelos preliminares de predicción son sensibles en el contexto epidemiológico local y en la fase del brote global. Sólo tienen sentido en momentos de alta incidencia. En otras palabras: si veo a un paciente durante el pico de una epidemia que presenta fiebre, tos, disnea y linfopenia, puedo estar casi seguro de que ese paciente padece COVID-19. Durante las fases en las que la incidencia es menor, estos modelos no tienen sentido. No hay duda de que la prueba de ácidos nucleicos es el método de referencia para la confirmación de la infección. Siempre que se disponga de la PCR, esta debe realizarse.

## Serología (pruebas de anticuerpos)

La detección de infecciones virales pasadas mediante la búsqueda de anticuerpos que haya producido una persona infectada será uno de los objetivos más importantes en la lucha contra la pandemia de COVID-19. Las pruebas de anticuerpos tienen múltiples propósitos: estos ensayos serológicos son de importancia crítica para determinar la seroprevalencia, la exposición previa e identificar donantes humanos altamente reactivos para la generación de suero de convalecencia como terapéutico. Apoyarán el rastreo de contactos y el cribado de los trabajadores sanitarios para identificar a los que ya son inmunes. ¿Cuántas personas se infectaron realmente, en cuántas el virus escapó al diagnóstico por PCR y por qué razones, cuántos pacientes son asintomáticos y cuál es la tasa de mortalidad real en una población definida? Sólo con pruebas serológicas exhaustivas (y estudios epidemiológicos bien planificados) podremos responder a estas preguntas y reducir la omnipresente cifra no revelada en los cálculos actuales. Ya están en marcha varias investigaciones en una gran variedad de lugares del mundo.

En las últimas semanas se ha puesto de manifiesto que las pruebas serológicas también pueden ayudar como herramienta de diagnóstico complementaria para el COVID-19. La seroconversión de anticuerpos específicos IgM e IgG se observó ya en el cuarto día después del inicio de los síntomas. Los anticuerpos pueden detectarse en



las fases media y final de la enfermedad (Guo L 2020, Xiao DAT 2020). Si una persona con una COVID-19 altamente sospechosa sigue siendo negativa mediante la prueba PCR y si los síntomas continúan durante al menos varios días, los anticuerpos pueden ser útiles y aumentar la sensibilidad del diagnóstico.

Por tanto, las pruebas de anticuerpos no son triviales. Hay que tener en cuenta la heterogeneidad molecular de los subtipos de SARS-CoV-2, el rendimiento imperfecto de las pruebas disponibles y la reactividad cruzada con los CoV estacionales (revisiones: Cheng 2020, Krammer 2020). Según un análisis Cochrane sobre 57 publicaciones con 15.976 muestras, la sensibilidad de las pruebas de anticuerpos es demasiado baja en la primera semana desde el inicio de los síntomas para tener un papel principal en el diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, estas pruebas todavía pueden tener un papel en la complementación de otras pruebas en los individuos que se presentan más tarde, cuando las pruebas de RT-PCR son negativas o no se hacen (Deeks 2020). Es probable que las pruebas de anticuerpos tengan un papel útil en la detección de una infección previa por el SRAS-CoV-2 si se realizan 15 o más días después del inicio de los síntomas. Los datos más allá de los 35 días posteriores al inicio de los síntomas son escasos. Según los autores, los estudios sobre la precisión de las pruebas COVID-19 requieren una mejora considerable. Los estudios deben informar sobre los datos de sensibilidad desglosados por tiempo desde el inicio de los síntomas. Watson 2020 ofrece una visión práctica de los escollos de las pruebas de anticuerpos y de cómo comunicar el riesgo y la incertidumbre.

## Pruebas

La sensibilidad y especificidad medias de las pruebas de anticuerpos aprobadas por la FDA son del 84,9% y el 98,6%, respectivamente. Dada la prevalencia variable del COVID-19 (1%-15%) en diferentes zonas, estadísticamente el valor predictivo positivo será tan bajo como del 30% al 50% en áreas con baja prevalencia (Mathur 2020). Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de 40 estudios sobre la sensibilidad y la especificidad (Lisboa-Bastos 2020), estratificada por método de prueba serológica (enzimoinmunoanálisis de adsorción - ELISA), inmunoensayos de flujo lateral (LFIA) o inmunoensayos quimioluminiscentes - CLIA). La sensibilidad conjunta de los ELISA que miden IgG o IgM fue del 84,3% (intervalo de confianza del 95%: 75,6% a 90,9%), la de los LFIA fue del 66,0% (49,3% a 79,3%) y la de los CLIA fue del 97,8% (46,2% a 100%). Según los autores, se necesitan urgentemente estudios clínicos de mayor calidad que evalúen la precisión diagnóstica de las pruebas serológicas para COVID-19.

Krammer 2020 ofrece un buen resumen de las diferentes plataformas, incluidos los ensayos de unión, como los enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA), los ensayos de flujo lateral o los ensayos basados en Western blot. Además, los ensayos funcionales que comprueban la neutralización del virus, la inhibición enzimática o los ensa-

yos bactericidas también pueden informar sobre las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos. También se discuten muchas advertencias y preguntas abiertas con respecto a las pruebas de anticuerpos.

Las pruebas de anticuerpos suelen centrarse en los antígenos (proteínas). En el caso del SARS-CoV-2, se utilizan diferentes kits ELISA basados en la proteína recombinante de la nucleocápside y la proteína espiga (Loeffelholz 2020). La proteína espiga del SARS-CoV-2 parece ser el mejor objetivo. Sin embargo, qué parte de la proteína espiga utilizar es menos obvio y depende mucho de la singularidad de la misma. Cuanto más única sea, menor será la probabilidad de reactividad cruzada con otros coronavirus (falsos positivos resultantes de la inmunidad a otros coronavirus). La reactividad cruzada con otros coronavirus puede ser un reto. Las llamadas pruebas de confirmación (normalmente pruebas de neutralización) pueden utilizarse para reducir los falsos positivos. Sin embargo, la detección y cuantificación de los anticuerpos neutralizantes son relativamente poco eficaces y se limitan a los laboratorios de investigación equipados con el nivel 3 de bioseguridad. Para evitar las pruebas de neutralización que requieren un patógeno vivo y un laboratorio de nivel de bioseguridad 3, varios estudios han propuesto pruebas basadas en el bloqueo mediado por anticuerpos de la interacción entre la proteína del receptor ECA2 y el dominio de unión al receptor. Las pruebas alcanzaron una especificidad del 99,93% y una sensibilidad del 95-100% (Tan 2020).

Sin embargo, incluso con una especificidad muy alta, del 99% o superior, especialmente en zonas de baja prevalencia, el valor informativo de las pruebas de anticuerpos es limitado y cabe esperar una alta tasa de falsos positivos. Un ejemplo: Con una especificidad del 99%, se espera que una de cada 100 pruebas sea positiva. En un entorno de alta prevalencia, esto es menos relevante. Sin embargo, si una persona se somete a la prueba en un entorno de baja prevalencia, la probabilidad de que una prueba positiva sea realmente positiva (el valor predictivo positivo, es decir, el número de pruebas realmente positivas dividido por el número de todas las pruebas positivas) es baja. En una población con una prevalencia dada del 1%, el valor predictivo sólo sería del 50%. Las estimaciones actuales de Islandia, una población bien definida pero no seleccionada, siguen mostrando una tasa relativamente constante de alrededor del 0,8% en marzo de 2020 (Gudbjartsson 2020). Incluso en los países aparentemente más afectados, las tasas de infección son sólo ligeramente superiores. Por lo tanto, el cribado general de anticuerpos en estas poblaciones producirá una tasa bastante alta de falsos positivos. Cuando se evalúa el estado inmunitario anti-SARS-CoV-2 en individuos con baja probabilidad pre-prueba, puede ser mejor confirmar los resultados positivos de las mediciones individuales mediante pruebas serológicas alternativas o ensayos funcionales (Behrens 2020).

Algunos estudios clave con evaluaciones cara a cara de diferentes inmunoensayos son:

- Abbott, EUROIMMUN y Elecsys (Roche): El ensayo Abbott demostró el menor número de resultados falsos negativos en los 14 días siguientes al inicio de los síntomas y el menor número de resultados falsos positivos. Mientras que el ensayo de Roche detectó más resultados positivos antes del inicio de los síntomas, ninguno de los ensayos demostró una sensibilidad clínica lo suficientemente alta antes del día 14 desde el inicio de los síntomas para diagnosticar la infección aguda (Tang 2020).
- Abbott, LIAISON (DiaSorin), Elecsys (Roche), Siemens, junto con un novedoso ELISA interno (no comercial) de 384 pocillos (Oxford) en 976 (!) muestras de sangre pre pandémicas y 536 (!) muestras de sangre con infección confirmada por SARS-CoV-2. Todos los ensayos tuvieron una alta sensibilidad (92,7-99,1%) y especificidad (98,7-99,9%). La prueba más sensible evaluada fue el ELISA interno (no comercial). El ensayo de Siemens y el inmunoensayo de Oxford alcanzaron una sensibilidad/especificidad del 98% sin necesidad de una mayor optimización. Sin embargo, una limitación fue el pequeño número de casos pauci-sintomáticos y asintomáticos analizados (NAEG 2020).
- Abbott, Epitope Diagnostics, EUROIMMUN y Ortho Clinical Diagnostics: los cuatro inmunoanálisis obtuvieron resultados similares en cuanto a la sensibilidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 y, excepto el ensayo de Epitope, también en individuos con formas más leves de la infección (Theel 2020). Los inmunoensayos de Abbott y Ortho Clinical proporcionaron la mayor especificidad global, de más del 99%.
- Se evaluó la especificidad (n = 184), la sensibilidad (n = 154) y la seroconversión de seis análisis de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, concretamente los de Beckman Coulter, EUROIMMUN (IgG, IgA), Roche y Siemens (Centaur, Vista), en una cohorte definida con correlación clínica y resultados moleculares del SARS-CoV-2. La especificidad del ensayo fue del 99% o superior para todos los ensayos, excepto el de Euroimmun IgA (95%). La sensibilidad a más de 21 días del inicio de los síntomas fue del 84%, 95%, 72%, 98%, 67% y 96% para Beckman Coulter, Centaur, Vista, Roche, Euroimmun IgA y Euroimmun IgG, respectivamente. Estos resultados suscitan cierta preocupación por el hecho de que los estudios de seroprevalencia puedan variar significativamente en función del ensayo serológico utilizado (Zilla 2020).

### Indicación en la práctica clínica

Pero, al margen de los estudios clínicos, ¿a quién hay que hacer las pruebas ahora? En realidad, las pruebas no tienen sentido para los pacientes con una enfermedad COVID-19 previa y demostrada. Sin embargo, puede seguir haciéndose si, por ejemplo, se quiere validar una prueba. Además de las personas que se dedican a la asistencia sanitaria o que trabajan en otras profesiones con un alto riesgo de transmi-

sión, estas pruebas también pueden ser útiles para identificar retrospectivamente a posibles personas de contacto. Sin embargo, sólo se miden los anticuerpos cuando el resultado de la prueba puede tener consecuencias. Se debe informar a los pacientes sobre el bajo valor predictivo positivo, especialmente en aquellos sin evidencia de enfermedad previa o exposición a COVID-19. En estos pacientes, no se recomienda la prueba de anticuerpos. Fuera de los focos epidemiológicos, en países de baja prevalencia como Alemania, prácticamente todo el mundo sigue siendo seronegativo. Si son positivos, el valor predictivo es demasiado bajo.

### La cinética de los anticuerpos

Las respuestas serológicas a los coronavirus son sólo transitorias. Recientemente se ha publicado una brillante revisión sistemática de la inmunidad mediada por anticuerpos frente a los coronavirus (cinética, correlación de la protección y asociación con la gravedad) (Huang AT 2020).

Los anticuerpos contra otros coronavirus humanos estacionales pueden desaparecer incluso después de unos meses. Los datos preliminares sugieren que el perfil de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es similar al del SARS-CoV (Xiao DAT 2020). En el caso del SARS-CoV, no se detectaron anticuerpos en los primeros 7 días de la enfermedad, pero el título de IgG aumentó drásticamente en el día 15, alcanzando un pico en el día 60, y se mantuvo alto hasta el día 180, momento en el que disminuyó gradualmente hasta el día 720. La IgM se detectó el día 15 y alcanzó rápidamente un pico, para luego descender gradualmente hasta ser indetectable el día 180 (Mo 2006). Al igual que con otros virus, los anticuerpos IgM aparecen algo antes que los anticuerpos IgG, que son más específicos. Los anticuerpos IgA son relativamente sensibles pero menos específicos (Okba 2020).

El primer estudio más amplio sobre la respuesta humoral del huésped contra el SARS-CoV-2 ha demostrado que estas pruebas pueden ayudar al diagnóstico del COVID-19, incluidos los casos subclínicos (Guo 2020). En este estudio, se analizó la respuesta de IgA, IgM e IgG mediante un ensayo basado en ELISA sobre la proteína nucleocápside viral recombinante en 208 muestras de plasma de 82 casos confirmados y 58 probables (Guo 2020). La duración media de la detección de anticuerpos IgM e IgA fue de 5 días (IQR 3-6), mientras que los IgG se detectaron el día 14 (IQR 10-18) después del inicio de los síntomas, con una tasa de positividad del 85%, 93% y 78% respectivamente. La eficacia de la detección mediante ELISA de IgM fue superior a la de la PCR después de 5,5 días del inicio de los síntomas. En otro estudio de 173 pacientes, las tasas de seroconversión (mediana de tiempo) para IgM e IgG fueron del 83% (12 días) y del 65% (14 días), respectivamente. Un mayor título de anticuerpos se asoció de forma independiente con la gravedad de la enfermedad (Zhao 2020). En otros estudios, sin embargo, el nivel de anticuerpos no se correlacionó claramente con los resultados clínicos (Ren 2020).

En algunos pacientes, el anticuerpo IgG se produce incluso más rápido que el IgM. En un estudio sobre los patrones de seroconversión de los anticuerpos IgM e IgG, el tiempo de seroconversión del anticuerpo IgG fue anterior al del IgM. El anticuerpo IgG alcanzó la concentración más alta el día 30, mientras que el anticuerpo IgM alcanzó su punto máximo el día 18, pero luego comenzó a disminuir (Qu J 2020). El mayor estudio realizado hasta la fecha informó sobre las respuestas agudas de anticuerpos en 285 pacientes (en su mayoría COVID-19 no graves). En los 19 días siguientes a la aparición de los síntomas, el 100% de los pacientes dieron positivo en las pruebas de IgG antiviral. La seroconversión para IgG e IgM se produjo de forma simultánea o secuencial. Los títulos de IgG e IgM se estabilizaron en los 6 días siguientes a la seroconversión. La mediana del día de seroconversión tanto para IgG como para IgM fue de 13 días después del inicio de los síntomas. No se encontró ninguna asociación entre los niveles de IgG en meseta y las características clínicas (Long 2020). En una cohorte de 30.082 individuos infectados con síntomas leves a moderados de COVID-19 examinados en el Sistema de Salud Mount Sinai de la ciudad de Nueva York para determinar la solidez y la longevidad de la respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, los títulos de anticuerpos neutralizantes contra la proteína de espiga del SARS-CoV-2 persistieron durante al menos 5 meses después de la infección. Los autores tienen previsto realizar un seguimiento de esta cohorte durante un periodo de tiempo mayor (Wajnberg 2020).

Sin embargo, hay algunas pruebas de que los individuos asintomáticos desarrollan respuestas de anticuerpos menos fuertes. Además, los anticuerpos desaparecen de la sangre. Su pase de COVID caduca en pocas semanas. En comparación con los pacientes sintomáticos, 37 pacientes asintomáticos tenían niveles de IgG específicos del virus más bajos en la fase aguda (Long Q 2020). Los niveles de IgG y los anticuerpos neutralizantes empezaron a disminuir a los 2-3 meses de la infección. Cabe destacar que el 40% se volvió seronegativo (13% del grupo sintomático) para IgG en la fase de convalecencia temprana. Entre los 19 trabajadores sanitarios a los que se les detectaron anticuerpos anti-SARS-CoV-2 al inicio, sólo 8 (42%) tenían anticuerpos que persistían por encima del umbral de seropositividad a los 60 días, mientras que 11 (58%) se volvieron seronegativos (Patel 2020). También se observó una disminución del nivel de anticuerpos anti-RBD en 15 donantes de plasma convaleciente (Perreault 2020).

En conjunto, las pruebas de anticuerpos no son sólo una herramienta epidemiológica, sino que también puede ayudar en el diagnóstico. En los próximos meses se verá cómo evoluciona la respuesta de los anticuerpos humanos al SRAS-CoV-2 con el tiempo y cómo esta respuesta y los títulos se correlacionan con la inmunidad. También es concebible que en algunos pacientes (por ejemplo, aquellos con inmunodeficiencia) la respuesta de anticuerpos siga siendo reducida.

## Radiología

### Tomografía computarizada de tórax

La tomografía computarizada (TC) puede desempeñar un papel tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la extensión de la enfermedad y el seguimiento. La TAC de tórax tiene una sensibilidad relativamente alta para el diagnóstico de COVID-19 (Ai 2020, Fang 2020). Sin embargo, alrededor de la mitad de los pacientes puede tener una TAC normal durante los primeros 1-2 días después del inicio de los síntomas (Bernheim 2020). Por otro lado, quedó claro muy pronto en la pandemia actual que una proporción considerable de pacientes subclínicos (exploraciones realizadas antes del inicio de los síntomas) pueden tener ya hallazgos patológicos en la TAC (Chan 2020, Shi 2020). En algunos de estos pacientes que presentaban hallazgos patológicos de TAC evidentes para la neumonía, la PCR en los hisopos nasofaríngeos seguía siendo negativa (Xu 2020). Por otro lado, la mitad de los pacientes que más tarde desarrolla una neumonía morfológicamente visible en la TAC pueden seguir teniendo una TAC normal en los primeros 1-2 días tras la aparición de los síntomas (Bernheim 2020).

Sin embargo, no hay que sobrestimar el valor de la TAC de tórax. La recomendación de algunos investigadores chinos de incluir la TAC como parte integrante del diagnóstico de COVID-19 ha provocado duras críticas, especialmente por parte de expertos de países occidentales. Los estudios chinos han mostrado errores y deficiencias importantes. En vista del elevado esfuerzo y también debido al riesgo de infección para el personal, muchos expertos rechazan terminantemente el cribado general con TAC en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 o en aquellos casos sospechosos (Hope 2020, Raptis 2020). Según la recomendación de la Sociedad Británica de Radiología, que intentó incorporar la TAC a los algoritmos de diagnóstico del COVID-19, el valor de la TAC sigue sin estar claro, incluso si la PCR es negativa o no está disponible (Nair 2020, Rodrigues 2020). La TAC de tórax sólo debe realizarse si se sospechan complicaciones o los diagnósticos diferenciales (Raptis 2020).

En estudios ciegos, radiólogos de China y Estados Unidos han intentado diferenciar la neumonía por COVID-19 de otras neumonías víricas. La especificidad fue bastante alta, la sensibilidad mucho más baja (Bai 2020). Un metaanálisis reciente encontró una alta sensibilidad pero una baja especificidad (Kim 2020). La sensibilidad de la TAC se vio afectada por la distribución de la gravedad de la enfermedad, la proporción de pacientes con comorbilidades y la proporción de pacientes asintomáticos. En áreas con baja prevalencia, la TAC de tórax tenía un bajo valor predictivo positivo (1,5-30,7%).

Si son patológicas, las imágenes suelen mostrar una afectación bilateral, con múltiples parches u opacidades en vidrio deslustrado (GGO, *del inglés ground-glass opacities*) con distribución subpleural en múltiples lóbulos bilaterales. Las lesiones pueden

mostrar un solapamiento significativo con las del SARS y el MERS (Hosseiny 2020). Según una revisión de 45 estudios con 4.410 pacientes, las opacidades en vidrio deslustrado (GGO), ya sean aisladas (50%) o coexistan con consolidaciones (44%) en distribución bilateral y subpleural, fueron los hallazgos más prevalentes en la TAC de tórax (Ojha 4410). Otra revisión sistemática de los hallazgos de imagen en 919 pacientes encontró opacidades en vidrio deslustrado multilobares bilaterales con una distribución periférica o posterior, principalmente en los lóbulos inferiores y menos frecuentemente dentro del lóbulo medio derecho como la característica más común (Salehi 2020). En esta revisión, se encontró la presentación inicial atípica de imágenes de opacidades consolidadas superpuestas a las opacidades en vidrio deslustrado en un número menor de casos, principalmente en la población de edad avanzada. El engrosamiento septal, las bronquiectasias, el engrosamiento pleural y la afectación subpleural fueron menos frecuentes, sobre todo en las últimas fases de la enfermedad. El derrame pleural, el derrame pericárdico, la linfadenopatía, la cavitación, el signo del halo en la TC y el neumotórax fueron poco frecuentes (Salehi 2020).

La evolución de la enfermedad en la TAC no se conoce bien. Sin embargo, cuando transcurre más tiempo desde el inicio de los síntomas, los hallazgos de la TAC son más frecuentes, incluyendo consolidación, enfermedad bilateral y periférica, mayor afectación pulmonar total, opacidades lineales, patrón en empedrado o "crazy paving" y el signo del "halo invertido" (Bernheim 2020). Algunos expertos han propuesto que las imágenes pueden clasificarse en cuatro fases diferentes (Li M 2020). En la fase inicial, surgen múltiples sombras pequeñas en forma de parches y cambios intersticiales. En la fase progresiva, las lesiones aumentan y se agrandan, convirtiéndose en múltiples opacidades en vidrio deslustrado, así como en una consolidación infiltrante en ambos pulmones. En la fase grave, se observan consolidaciones pulmonares masivas y "pulmones blancos", pero el derrame pleural es raro. En la fase disipativa, las opacidades en vidrio deslustrado y las consolidaciones pulmonares se absorben por completo, y las lesiones comienzan a transformarse en fibrosis.

En un estudio longitudinal en el que se analizaron 366 TAC seriadas en 90 pacientes con neumonía por COVID-19, la extensión de las anomalías pulmonares progresó rápidamente y alcanzó su punto máximo durante los días 6-11 de la enfermedad (Wang Y 2020). El patrón predominante de anomalías tras el inicio de los síntomas en este estudio fue la opacidad en vidrio deslustrado (45-62%). A medida que la neumonía progresa, las áreas de lesiones se agrandan y se convierten en consolidaciones difusas en ambos pulmones en pocos días (Guan 2020).

La mayoría de los pacientes dados de alta tenían enfermedad residual en las últimas tomografías (Wang Y 2020). Se necesitan estudios con un seguimiento más largo para evaluar el daño pulmonar a largo plazo o permanente, incluida la fibrosis, como se observa en las infecciones por SARS y MERS. Se espera que la fibrosis pulmonar sea el principal factor que conduzca a la disfunción pulmonar y al deterioro de la calidad

de vida en los supervivientes de la COVID-19 tras la recuperación. Se necesita más investigación sobre la correlación de los hallazgos de la TAC con la gravedad y la progresión clínicas, el valor predictivo de la TAC basal o los cambios temporales para el resultado de la enfermedad, y las secuelas de la lesión pulmonar aguda inducida por COVID-19 (Lee 2020).

Cabe destacar que no se recomienda la realización de una TAC de tórax en todos los pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos que se encuentran lo suficientemente bien como para ser enviados a casa o en los que tienen un tiempo sintomático corto (< 2 días). En el caso de la COVID-19, un gran número de pacientes con infección o con sospecha de infección pululan por el hospital. En consecuencia, la carga de trabajo del departamento de radiología aumenta considerablemente. Dado que la vía de transmisión del SARS-CoV-2 es a través de las gotitas respiratorias, aerosoles y la transmisión por contacto estrecho, debe evitarse la realización de TAC innecesarios. An et al. ofrecen una visión general de la prevención y el control de la epidemia de COVID-19 en el departamento de radiología.

### Ecografía, PET y otras técnicas

Algunos expertos han postulado que la ecografía pulmonar puede ser útil, ya que puede permitir la realización concomitante de un examen clínico y de imágenes pulmonares a la cabecera del paciente por el mismo médico (Buonsenso 2020, Soldati 2020). Las ventajas potenciales de la ecografía pulmonar son la portabilidad, la evaluación a pie de cama, la seguridad y la posibilidad de repetir el examen durante el seguimiento. La experiencia, especialmente en Italia, con la ecografía pulmonar como herramienta de cabecera ha mejorado la evaluación de la afectación pulmonar, y también puede reducir el uso de radiografías de tórax y TAC. Se emplea un sistema de puntuación por región y patrón ecográfico (Vetrugno 2020). Sin embargo, el papel diagnóstico y pronóstico de la ecografía pulmonar en el COVID-19 es incierto.

Tampoco está clara la posible utilidad clínica de otras técnicas de imagen como la PET/TC con 18F-FDG en el diagnóstico diferencial de los casos complejos (Deng 2020, Qin 2020).

En los pacientes con síntomas neurológicos, se suele realizar una RMN cerebral. En 27 pacientes, el hallazgo de imagen más común fue las anomalías de la señal cortical en las imágenes FLAIR (37%), acompañadas de reducción de la difusión cortical o realce leptomeníngeo (Kandemirli 2020). Sin embargo, el complejo curso clínico, que incluye comorbilidades, una larga estancia en la UCI con regímenes polifarmacológicos, dificultad respiratoria con episodios de hipoxia, pueden actuar como factores de confusión y será difícil establecer una clara relación causa-efecto entre la infección por COVID-19 y los hallazgos de la RM.



## Referencias

- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. **Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.** *Radiology*. 2020 Feb 26;200642. PubMed: <https://pubmed.gov/32101510>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** *Diagn Interv Radiol*. 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32209526>. Full-text: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>
- Atkinson B, Petersen E. **SARS-CoV-2 shedding and infectivity.** *Lancet*. 2020 Apr 15. pii: S0140-6736(20)30868-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32304647>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30868-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30868-0)
- Atum M, Boz AAE, Çakır B, et al. **Evaluation of Conjunctival Swab PCR Results in Patients with SARS-CoV-2 Infection.** *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3;28(5):745-748. PubMed: <https://pubmed.gov/32569495>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1775261>
- Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. **Case Study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient.** *Cell* November 04, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT.** *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E46-E54. PubMed: <https://pubmed.gov/32155105>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** *JAMA*. 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Basu A, Zinger T, Inglima K, et al. **Performance of Abbott ID NOW COVID-19 rapid nucleic acid amplification test in nasopharyngeal swabs transported in viral media and dry nasal swabs, in a New York City academic institution.** *J Clin Microbiol*. 2020 May 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32471894>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JCM.01136-20>
- Behrens GMN, Cossmann A, Stankov MV, et al. **Strategic Anti-SARS-CoV-2 Serology Testing in a Low Prevalence Setting: The COVID-19 Contact (CoCo) Study in Healthcare Professionals.** *Infect Dis Ther*. 2020 Dec;9(4):837-849. PubMed: <https://pubmed.gov/32886335>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00334-1>
- Ben-Ami R, Klochendler A, Seidel M, et al. **Large-scale implementation of pooled RNA extraction and RT-PCR for SARS-CoV-2 detection.** *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun 22:S1198-743X(20)30349-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32585353>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.009>
- Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. **Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.** *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463. PubMed: <https://pubmed.gov/32077789>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>
- Bullard J, Dust K, Funk D, et al. **Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples.** *Clin Infect Dis*. 2020 May 22:ciaa638. PubMed: <https://pubmed.gov/32442256>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>
- Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. **COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound.** *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32203708>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X)
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. **Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women.** *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1347-1348. PubMed: <https://pubmed.gov/32822495>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15580>
- Chan JF, Yip CC, To KK, et al. **Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens.** *J Clin Microbiol*. 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32132196>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32243255>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>

- Chen C, Gao G, Xu Y, et al. **SARS-CoV-2-Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19.** *Ann Intern Med.* 2020 Jun 16;172(12):832-834. PubMed: <https://pubmed.gov/32227141>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0991>
- Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. **Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review.** *Ann Intern Med.* 2020 Sep 15;173(6):450-460. PubMed: <https://pubmed.gov/32496919>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2854>
- Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. **Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host.** *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2291-2293. PubMed: <https://pubmed.gov/33176080>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>
- Clark AE, Lee FM. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Screening With Specimen Pools: Time to Swim, or Too Deep for Comfort?** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 28;ciaa1145. PubMed: <https://pubmed.gov/32986122>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1145>
- Collier DA, Assennato SM, Warne B, et al. **Point of Care Nucleic Acid Testing for SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients: A Clinical Validation Trial and Implementation Study.** *Cell Rep Med.* 2020 Aug 25;1(5):100062. PubMed: <https://pubmed.gov/32838340>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.xcrim.2020.100062>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. **Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 25;6:CD013652. PubMed: <https://pubmed.gov/32584464>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
- Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. **The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Mar 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32198615>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1>
- Ding X, Yin K, Li Z, et al. **Ultrasensitive and visual detection of SARS-CoV-2 using all-in-one dual CRISPR-Cas12a assay.** *Nat Commun.* 2020 Sep 18;11(1):4711. PubMed: <https://pubmed.gov/32948757>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18575-6>
- Dong Y, Chi X, Hai H, et al. **Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19.** *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1467-1469. PubMed: <https://pubmed.gov/32552365>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/10.1080/22221751.2020.1780952>
- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. **Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR.** *Radiology.* 2020 Feb 19;200432. PubMed: <https://pubmed.gov/32073353>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Fung B, Gopez A, Servellita V, et al. **Direct Comparison of SARS-CoV-2 Analytical Limits of Detection across Seven Molecular Assays.** *J Clin Microbiol.* 2020 Jul 10;JCM.01535-20. PubMed: <https://pubmed.gov/32651238>. Full-text: <https://jcm.asm.org/content/early/2020/07/09/JCM.01535-20>
- Gibani MM, Toumazou C, Sohbaty M, et al. **Assessing a novel, lab-free, point-of-care test for SARS-CoV-2 (CovidNudge): a diagnostic accuracy study.** *Lancet Microbe.* 2020 Nov;1(7):e300-e307. PubMed: <https://pubmed.gov/32964211>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30121-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30121-X)
- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1757-1758. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Guan W, Liu J, Yu C. **CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 24;W1-W2. PubMed: <https://pubmed.gov/32208010>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Guglielmi G. **Fast coronavirus tests: what they can and can't do.** *Nature.* 2020 Sep;585(7826):496-498. PubMed: <https://pubmed.gov/32939084>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02661-2>
- Guo WL, Jiang Q, Ye F, et al. **Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: 5818370. PubMed: <https://pubmed.gov/32271374>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa416>
- Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. **Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review.** *Colorectal Dis.* 2020 May 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32418307>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/codi.15138>

- Hagman K, Hedenstierna M, Gille-Johnson P, et al. **SARS-CoV-2 RNA in serum as predictor of severe outcome in COVID-19: a retrospective cohort study.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 28;ciaa1285. PubMed: <https://pubmed.gov/32856036>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1285>
- Han MS, Byun JH, Cho Y, Rim JH. **RT-PCR for SARS-CoV-2: quantitative versus qualitative.** Lancet Infect Dis. 2020 May 20;S1473-3099(20)30424-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32445709>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30424-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30424-2)
- Hao W. **Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with an initially Negative RT-PCR Assay.** J Infect. 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32092387>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.008>
- Hatfield KM, Reddy SC, Forsberg K, et al. **Facility-Wide Testing for SARS-CoV-2 in Nursing Homes - Seven U.S. Jurisdictions, March-June 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 11;69(32):1095-1099. PubMed: <https://pubmed.gov/32790655>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e5>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hope MD, Raptis CA, Henry TS. **Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don't Rush the Science.** Ann Intern Med. 2020 Apr 8. pii: 2764546. PubMed: <https://pubmed.gov/32267912>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1382>
- Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. **Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Feb 28;1-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32108495>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. **A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity.** Nat Commun. 2020 Sep 17;11(1):4704. PubMed: <https://pubmed.gov/32943637>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>
- Huang Y, Chen S, Yang Z, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients.** Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32293905>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572LE>
- Joung J, Ladha A, Saito M, et al. **Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing.** N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1492-1494. PubMed: <https://pubmed.gov/32937062>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2026172>
- Kam KQ, Yung CF, Maiwald M, et al. **Clinical Utility of Buccal Swabs for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection in Coronavirus Disease 2019-Infected Children.** J Pediatric Infect Dis Soc. 2020 Jul 13;9(3):370-372. PubMed: <https://pubmed.gov/32463086>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa068>
- Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. **Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection.** Radiology. 2020 May 8:201697. PubMed: <https://pubmed.gov/32384020>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201697>
- Kilic T, Weissleder R, Lee H. **Molecular and Immunological Diagnostic Tests of COVID-19: Current Status and Challenges.** iScience. 2020 Jul 25;23(8):101406. PubMed: <https://pubmed.gov/32771976>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101406>
- Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** Radiology. 2020 Apr 17:201343. PubMed: <https://pubmed.gov/32301646>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Krammer F, Simon V. **Serology assays to manage COVID-19.** Science. 2020 Jun 5;368(6495):1060-1061. PubMed: <https://pubmed.gov/32414781>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc1227>
- Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. **Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure.** Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):262-267. PubMed: <https://pubmed.gov/32422057>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1495>
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** Vox Sang. 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>
- Lai KKC, Chen Z, Lui G, et al. **Prospective Study Comparing Deep Throat Saliva With Other Respiratory Tract Specimens in the Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019.** J Infect Dis. 2020 Oct 13;222(10):1612-1619. PubMed: <https://pubmed.gov/32738137>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa487>

- Lamb LE, Bartolone SN, Ward E, Chancellor MB. **Rapid detection of novel coronavirus/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification.** PLoS One. 2020 Jun 12;15(6):e0234682. PubMed: <https://pubmed.gov/32530929>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234682>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32105304>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. **Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature.** 2020 Aug;584(7821):425-429. PubMed: <https://pubmed.gov/32604404>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>
- Lee S, Kim T, Lee E, et al. **Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea.** JAMA Intern Med. 2020 Aug 6;180(11):1-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32780793>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>
- Lepak AJ, Chen DJ, Buys A, Stevens L, Safdar N. **Utility of Repeat Nasopharyngeal SARS-CoV-2 RT-PCR Testing and Refinement of Diagnostic Stewardship Strategies at a Tertiary Care Academic Center in a Low-Prevalence Area of the United States.** Open Forum Infect Dis. 2020 Aug 27;7(9):ofaa388. PubMed: <https://pubmed.gov/32964068>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa388>. eCollection 2020 Sep
- Lesho E, Reno L, Newhart D, et al. **Temporal, Spatial, and Epidemiologic Relationships of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Gene Cycle Thresholds: A Pragmatic Ambidirectional Observation.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 25;ciaa1248. PubMed: <https://pubmed.gov/33015715>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1248>
- Li M, Lei P, Zeng B, et al. **Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease.** Acad Radiol. 2020 Mar 20. pii: S1076-6332(20)30144-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32204987>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003>
- Li Y, Xia L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 4;1-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32130038>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
- Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19.** J Med Virol. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32219885>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>
- Liotti FM, Menchinelli G, Marchetti S, et al. **Assessment of SARS-CoV-2 RNA Test Results Among Patients Who Recovered From COVID-19 With Prior Negative Results.** JAMA Intern Med. 2020 Nov 12:e207570. PubMed: <https://pubmed.gov/33180119>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7570>
- Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, et al. **Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis.** BMJ. 2020 Jul 1;370:m2516. PubMed: <https://pubmed.gov/32611558>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>
- Loeffelholz MJ, Tang YW. **Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):747-756. PubMed: <https://pubmed.gov/32196430>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
- Long DR, Gombas S, Hogan CA, et al. **Occurrence and Timing of Subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR Positivity Among Initially Negative Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 7;ciaa722. PubMed: <https://pubmed.gov/32506118>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa722>
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19.** Nat Med. 2020 Jun;26(6):845-848. PubMed: <https://pubmed.gov/32350462>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. **Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.** Nat Med. 2020 Aug;26(8):1200-1204. PubMed: <https://pubmed.gov/32555424>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

- Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, et al. **Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 30;ciaa851. PubMed: <https://pubmed.gov/32603425>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>
- Mak GC, Cheng PK, Lau SS, et al. **Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus.** J Clin Virol. 2020 Jun 8;129:104500. PubMed: <https://pubmed.gov/32585619>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500>
- Mallapaty S. **The mathematical strategy that could transform coronavirus testing.** Nature. 2020 Jul;583(7817):504-505. PubMed: <https://pubmed.gov/32651561>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02053-6>
- Marty FM, Chen K, Verrill KA. **How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen.** N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):e76. PubMed: <https://pubmed.gov/32302471>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMvcm2010260>
- Mathur F, Mathur S. **Antibody Testing For Covid-19: Can It Be Used As A Screening Tool In Areas With Low Prevalence?** American Journal of Clinical Pathology 2020, May 15. Full-text: <https://academic.oup.com/ajcp/article/154/1/1/5837473>
- McCulloch DJ, Kim AE, Wilcox NC, et al. **Comparison of Unsupervised Home Self-collected Midnasal Swabs With Clinician-Collected Nasopharyngeal Swabs for Detection of SARS-CoV-2 Infection.** JAMA Netw Open. 2020 Jul 1;3(7):e2016382. PubMed: <https://pubmed.gov/32697321>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16382>
- Meduri A, Oliverio GW, Mancuso G, et al. **Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis.** Sci Rep. 2020 Nov 19;10(1):20178. PubMed: <https://pubmed.gov/33214658>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77194-9>
- Mina MJ, Parker R, Larremore DB. **Rethinking Covid-19 Test Sensitivity - A Strategy for Containment.** N Engl J Med. 2020 Nov 26;383(22):e120. PubMed: <https://pubmed.gov/32997903>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2025631>
- Mo H, Zeng G, Ren X, et al. **Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance.** Respirology. 2006 Jan;11(1):49-53. PubMed: <https://pubmed.gov/16423201>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x>
- Muenchhoff M, Mairhofer H, Nitschko H, et al. **Multicentre comparison of quantitative PCR-based assays to detect SARS-CoV-2, Germany, March 2020.** Euro Surveill. 2020 Jun;25(24):2001057. PubMed: <https://pubmed.gov/32583765>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.24.2001057>
- Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, et al. **A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic.** Clin Radiol. 2020 May;75(5):329-334. PubMed: <https://pubmed.gov/32265036>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.008>
- National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. **Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison.** Lancet Infect Dis. 2020 Dec;20(12):1390-1400. PubMed: <https://pubmed.gov/32979318>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30634-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30634-4)
- Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. **CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients.** Eur Radiol. 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32474632>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06975-7>.
- Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients.** Emerg Infect Dis. 2020 Jul;26(7):1478-1488. PubMed: <https://pubmed.gov/32267220>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
- Pan Y, Long L, Zhang D, et al. **Potential false-negative nucleic acid testing results for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads.** Clin Chem. 2020 Apr 4. pii: 5815979. PubMed: <https://pubmed.gov/32246822>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa091>
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. **Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32105638>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
- Patel MM, Thornburg NJ, Stubblefield WB, et al. **Change in Antibodies to SARS-CoV-2 Over 60 Days Among Health Care Personnel in Nashville, Tennessee.** JAMA. 2020 Sep 17;324(17):1781-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32940635>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.18796>

- Patel MR, Carroll D, Ussery E, et al. **Performance of oropharyngeal swab testing compared to nasopharyngeal swab testing for diagnosis of COVID-19 -United States, January-February 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 16:ciaa759. PubMed: <https://pubmed.gov/32548635>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa759>.
- Perreault J, Tremblay T, Fournier MJ, et al. **Waning of SARS-CoV-2 RBD antibodies in longitudinal convalescent plasma samples within 4 months after symptom onset.** Blood. 2020 Nov 26;136(22):2588-2591. PubMed: <https://pubmed.gov/33001206>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008367>
- Pinninti S, Trieu C, Pati SK, et al. **Comparing Nasopharyngeal and Mid-Turbinate Nasal Swab Testing for the Identification of SARS-CoV-2.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 29:ciaa882. PubMed: <https://pubmed.gov/32596725>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa882>
- Poon KS, Wen-Sim Tee N. **Caveats of Reporting Cycles Threshold from SARS-CoV-2 Qualitative PCR Assays: A Molecular Diagnostic Laboratory Perspective.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 15:ciaa1399. PubMed: <https://pubmed.gov/32929464>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1399>
- Procop GW, Brock JE, Reineks EZ, et al. **A Comparison of Five SARS-CoV-2 Molecular Assays With Clinical Correlations.** Am J Clin Pathol. 2020 Oct 5:aqa181. PubMed: <https://pubmed.gov/33015712>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa181>
- Procop GW, Shrestha NK, Vogel S, et al. **A Direct Comparison of Enhanced Saliva to Nasopharyngeal Swab for the Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients.** J Clin Microbiol. 2020 Oct 21;58(11):e01946-20. PubMed: <https://pubmed.gov/32883744>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JCM.01946-20>
- Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, et al. **SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality.** Lancet Respir Med. 2020 Sep;8(9):e70. PubMed: <https://pubmed.gov/32771081>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30354-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30354-4)
- Pujadas E, Chaudry F, McBride R, et al. **SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality.** Lancet Respir Med August 06, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30354-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30354-4).
- Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. **(18)F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Feb 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32088847>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>
- Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 Is Not Detectable in the Vaginal Fluid of Women With Severe COVID-19 Infection.** Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):813-817. PubMed: <https://pubmed.gov/32241022>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>
- Qu J, Wu C, Li X, et al. **Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Nov 19;71(16):2255-2258. PubMed: <https://pubmed.gov/32337590>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>
- Raptis CA, Hammer MM, Short RG, et al. **Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Apr 16:1-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32298149>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202>
- Ren L, Fan G, Wu W, et al. **Antibody Responses and Clinical Outcomes in Adults Hospitalized with Severe COVID-19: A Post hoc Analysis of LOTUS China Trial.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 25:ciaa1247. PubMed: <https://pubmed.gov/32840287>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1247>.
- Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. **An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement.** Clin Radiol. 2020 May;75(5):323-325. PubMed: <https://pubmed.gov/32216962>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.003>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, et al. **Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. pii: 5815296. PubMed: <https://pubmed.gov/32241023>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377>
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.** AJR Am J Roentgenol. 2020 Mar 14:1-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32174129>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
- Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, et al. **Epidemiological Correlates of PCR Cycle Threshold Values in the Detection of SARS-CoV-2.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 28:ciaa1469. PubMed: <https://pubmed.gov/32986120>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1469>

- Schmidt M, Hoehl S, Berger A, et al. **Novel multiple swab method enables high efficiency in SARS-CoV-2 screenings without loss of sensitivity for screening of a complete population.** *Transfusion.* 2020 Jul 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32627200> . Full-text: <https://doi.org/10.1111/trf.15973>.
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. **Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Aug;25(32):2001483. PubMed: <https://pubmed.gov/32794447>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. **Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?** *J Ultrasound Med.* 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198775>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jum.15284>
- Song C, Wang Y, Li W, et al. **Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients.** *Biol Reprod.* 2020 Apr 16. pii: 5820830. PubMed: <https://pubmed.gov/32297920> . Full-text: <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa050>
- Sullivan CB, Schwalje AT, Jensen M, et al. **Cerebrospinal Fluid Leak After Nasal Swab Testing for Coronavirus Disease 2019.** *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Oct 1. PubMed: <https://pubmed.gov/33022069>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.3579>
- Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al. **Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: 5811426. PubMed: <https://pubmed.gov/32211755>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>
- Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. **A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction.** *Nat Biotechnol.* 2020 Sep;38(9):1073-1078. PubMed: <https://pubmed.gov/32704169>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0631-z>
- Tang MS, Hock KG, Logsdon NM, et al. **Clinical Performance of the Roche SARS-CoV-2 Serologic Assay.** *Clin Chem.* 2020 Aug 1;66(8):1107-1109. PubMed: <https://pubmed.gov/32484860>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa132>
- The National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. **Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison.** *Lancet* September 23, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30634-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30634-4).
- Theel ES, Harring J, Hilgart H, Granger D. **Performance Characteristics of Four High-Throughput Immunoassays for Detection of IgG Antibodies against SARS-CoV-2.** *J Clin Microbiol.* 2020 Jun 8;JCM.01243-20. PubMed: <https://pubmed.gov/32513859>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JCM.01243-20>
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32213337>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Tom MR, Mina MJ. **To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 21;ciaa619. PubMed: <https://pubmed.gov/32435816>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619>
- Tu YP, Jennings R, Hart B, et al. **Swabs Collected by Patients or Health Care Workers for SARS-CoV-2 Testing.** *N Engl J Med.* 2020 Jun 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32492294>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2016321>.
- Vetrugno L, Bove T, Orso D, et al. **Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19.** *Echocardiography.* 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32239532>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/echo.14664>
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. **Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months.** *Science.* 2020 Dec 4;370(6521):1227-1230. PubMed: <https://pubmed.gov/33115920>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** *JAMA.* 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>

- Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of 6 Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2).** Clin Chem. 2020 Jul 1;66(7):977-979. PubMed: <https://pubmed.gov/32282874>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa099>
- Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. **Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study.** Radiology. 2020 Mar 19;200843. PubMed: <https://pubmed.gov/32191587>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.202000843>
- Watson J, Richter A, Deeks J. **Testing for SARS-CoV-2 antibodies.** BMJ. 2020 Sep 8;370:m3325. PubMed: <https://pubmed.gov/32900692>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3325>
- WHO 20200911. **Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance: 11 September 2020.** Full-text: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
- Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. **False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications.** N Engl J Med. 2020 Jun 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32502334>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2015897>
- Wong MC, Huang J, Lai C, Ng R, Chan FKL, Chan PKS. **Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: A meta-analysis.** J Infect. 2020 Aug;81(2):e31-e38. PubMed: <https://pubmed.gov/32535156>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.012>
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32199469>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
- Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. **Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2.** N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1283-1286. PubMed: <https://pubmed.gov/32857487>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2016359>
- Xiang F, Wang X, He X, et al. **Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 19. pii: 5822173. PubMed: <https://pubmed.gov/32306047>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence.** J Med Virol. 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. **Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report.** J Infect. 2020 Mar 21. pii: S0163-4453(20)30138-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32209385>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. **Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.** Radiology. 2020 Feb 12;200343. PubMed: <https://pubmed.gov/32049601>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.202000343>
- Xu J, Wu R, Huang H, et al. **Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 31. pii: 5814104. PubMed: <https://pubmed.gov/32232429>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa207>
- Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. **Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818308. PubMed: <https://pubmed.gov/32271376>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351>
- Yang S, Stanzione N, Usulan DZ, Garner OB, de St Maurice A. **Clinical and Epi-demiologic Evaluation of Inconclusive COVID-19 PCR Results Using a Quantitative Algorithm.** Am J Clin Pathol. 2020 Dec 4;aqaa251. PubMed: <https://pubmed.gov/33274731>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa251>
- Yokota I, Shane PY, Okada K, et al. **Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 25;ciaa1388. PubMed: <https://pubmed.gov/32976596>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1388>
- Yu F, Yan L, Wang N, et al. **Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32221523>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32221519>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>



- Zilla M, Wheeler BJ, Keetch C, et al. **Variable Performance in 6 Commercial SARS-CoV-2 Antibody Assays May Affect Convalescent Plasma and Seroprevalence Screening.** Am J Clin Pathol. 2020 Nov 6:aqaa228. PubMed: <https://pubmed.gov/33155015>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa228>
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients.** N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. PubMed: <https://pubmed.gov/32074444>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>



## 6. Manifestaciones clínicas

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Después de un período de incubación medio de unos 5 días (rango: 2-14 días), una infección típica por COVID-19 comienza con tos seca y fiebre de bajo grado (38,1-39°C o 100,5-102,1°F), a menudo acompañada de una disminución del olfato y el gusto. En la mayoría de los pacientes, la COVID-19 sigue siendo leve o moderada y los síntomas se resuelven en el plazo de una semana, por lo que los pacientes suelen recuperarse en casa. Alrededor del 10% de los pacientes permanecen sintomáticos hasta la segunda semana. Cuanto más tiempo persistan los síntomas, mayor será el riesgo de desarrollar una COVID-19 más grave, que requerirá hospitalización, cuidados intensivos y ventilación invasiva. El resultado de COVID-19 es a menudo impredecible, especialmente en pacientes mayores con comorbilidades. El cuadro clínico varía desde completamente asintomático hasta cuadros rápidamente devastadores.

En este capítulo se analiza la presentación clínica, incluyendo

- El periodo de incubación.
- Pacientes asintomáticos.
- Síntomas frecuentes y raros.
- Hallazgos de laboratorio.
- Resultado: Factores de riesgo de enfermedades graves.
- Reactivaciones y reinfecciones.
- Secuelas a largo plazo.

### Período de incubación

Un análisis combinado de 181 casos confirmados de COVID-19 con exposición identificable y ventanas de tiempo hasta la aparición de síntomas, estimó que la mediana del período de incubación era de 5,1 días con un IC del 95% de 4,5 a 5,8 días (Lauer 2020). Los autores estimaron que el 97,5% de los que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11,5 días (8,2 a 15,6 días) de la infección. Menos del 2,5% de las personas infectadas mostrarán síntomas dentro de los 2,2 días, mientras que el inicio de los síntomas ocurrirá dentro de los 11,5 días en el 97,5%. Sin embargo, estas estimaciones implican que, bajo supuestos conservadores, 101 de cada 10.000 casos desarrollarán síntomas después de 14 días de vigilancia activa o cuarentena. Otro análisis de 158 casos confirmados fuera de Wuhan estimó un período de incubación medio similar de 5,0 días (95% CI, 4,4 a 5,6 días), con un rango de 2 a 14 días (Linton 2020).

En un análisis detallado de 36 casos vinculados a los tres primeros grupos de transmisión local circunscrita en Singapur, la mediana del período de incubación fue de 4 días con un rango de 1 a 11 días (Pung 2020). En conjunto, el período de incubación de alrededor de 4-6 días está en línea con el de otros coronavirus que causan SARS o MERS (Virlogeux 2016). Cabe destacar que el tiempo desde la exposición hasta el inicio de la contagiosidad (período latente) puede ser más corto. Hay pocas dudas de que la transmisión del SARS-CoV-2 durante el período de incubación tardía es posible (Li 2020). En un estudio longitudinal, la carga viral fue alta 2-3 días antes del comienzo de los síntomas, y el pico se alcanzó incluso 0,7 días antes del comienzo de los síntomas. Los autores de este trabajo de *Nature Medicine* estimaron que aproximadamente el 44% (95% CI 25-69%) de todas las infecciones secundarias son causadas por estos pacientes presintomáticos (He 2020).

## Casos asintomáticos

Comprender la frecuencia de los pacientes asintomáticos y el curso temporal de la transmisión asintomática será crucial para evaluar la dinámica de la enfermedad. Es importante distinguir entre los pacientes que permanecerán asintomáticos durante todo el tiempo de la infección y aquellos en los que la infección es todavía demasiado temprana para causar síntomas (presintomáticos). Si bien los médicos deben ser conscientes de los casos asintomáticos, el verdadero porcentaje es difícil de evaluar. Evaluar los síntomas sistemáticamente no es algo trivial y el proceso de determinación podría llevar a una clasificación errónea. Si no se pregunta con suficiente precisión, se obtendrán respuestas negativas falsas. Si las preguntas son demasiado específicas, los entrevistados pueden dar respuestas positivas falsas (sesgo de confirmación). Por ejemplo, en un estudio de gran tamaño, sólo dos tercios de los pacientes que informaron de síntomas olfativos tuvieron resultados anormales en las pruebas olfativas objetivas (véase más adelante). ¿Qué es un síntoma? Y, ¿es posible entrevistar a los pacientes con demencia de una residencia de ancianos? La dulce abuelita dirá que estuvo bien durante las últimas semanas.

En una revisión sistemática en vivo (hasta el 10 de junio de 2020, en la que se analizaron 79 estudios en una serie de entornos diferentes), el 20% (IC del 95%: 17%-25%) permaneció asintomático durante el seguimiento, pero los sesgos en los diseños de los estudios limitan la certeza de esta estimación (Buitrago-García 2020). En siete estudios de poblaciones definidas que se sometieron a pruebas de detección del SARS-CoV-2 y luego a un seguimiento, el 31% (IC del 95%: 26%-37%) permaneció asintomático. Otro examen determinó que las personas asintomáticas parecen representar aproximadamente entre el 40% y el 45% de las infecciones, y que pueden transmitir el virus a otras personas durante un período prolongado, tal vez más de 14 días. La ausencia de síntomas del COVID-19 no implica necesariamente una au-

sencia de daños, ya que son frecuentes las anomalías pulmonares subclínicas (Oran 2020).

Los mejores datos probables provienen de 3.600 personas a bordo del crucero Diamond Princess (Mizumoto 2020) que se convirtieron en actores involuntarios de un "experimento bien controlado" en el que los pasajeros y la tripulación formaban una cohorte ambientalmente homogénea. Debido a las insuficientes condiciones higiénicas, más de 700 personas se infectaron mientras el barco estaba en cuarentena en el puerto de Yokohama, Japón. Tras la realización de pruebas sistemáticas, se determinó que 328 (51,7%) de los primeros 634 casos confirmados eran asintomáticos. Teniendo en cuenta los períodos de incubación entre 5,5 y 9,5 días, los autores calcularon que la verdadera proporción de asintomáticos era de un 17,9% (Mizumoto 2020). El brote en el portaaviones USS Theodore Roosevelt reveló que 146/736 marineros infectados (19,8%) permanecieron asintomáticos durante todo el período de estudio.

**Tabla 1.** Estudios más amplios con poblaciones definidas; proporción de pacientes asintomáticos (LTF = instalaciones de largo plazo = *Long term facilities*)

	Población, n	Asintomático
Alvarado 2020	Jóvenes marineros, portaaviones de EE.UU. (n=736)	20%
Borras-Bermejo 2020	Residencias de ancianos en España, residentes (n=768) y personal (n=403)	68% de los residentes, 56% del personal (incluidos los pre-sintomáticos)
Feaster 2020	LTFs California, residentes y personal (n=631)	19-86% de los residentes, 17-31% del personal
Gudbjartsson 2020	Población de Islandia (n=1.221)	43% (incluidos los pre-sintomáticos)
Hoxha 2020	LTF Bélgica, residentes (n=4.059) y personal (n=2.185)	75% de los residentes, 74% del personal (incluidos los pre-sintomáticos)
Lavezzo 2020	(Pequeña ciudad) Vo, Italia, todos los residentes (n=2,812)	43%
Marossy 2020	LTFs Londres (n=2,455)	51% de los residentes, 69% del personal

No hay duda de que los pacientes asintomáticos pueden transmitir el virus (Bai 2020, Rothe 2020). En varios estudios del norte de Italia o Corea, las cargas virales en los hisopos nasales no difirieron significativamente entre los sujetos asintomáticos y los sintomáticos, lo que sugiere el mismo potencial de transmisión del virus (Lee 2020). De 63 pacientes asintomáticos en Chongqing, 9 (14%) transmitieron el virus a otros (Wang Y 2020).

En conjunto, estos estudios preliminares indican que una proporción significativa (20-60%) de todos los sujetos infectados con COVID-19 pueden permanecer asinto-

máticos durante su infección. Los estudios muestran una amplia gama, dependiendo de las poblaciones y probablemente de cuestiones metodológicas. Será muy difícil (si no imposible) aclarar la proporción exacta.

## Síntomas

En los últimos meses se ha descrito una plétora de síntomas que indican claramente que la COVID-19 es una enfermedad compleja, que de ninguna manera consiste sólo en una infección respiratoria. Muchos síntomas son inespecíficos, de modo que el diagnóstico diferencial abarca una amplia gama de infecciones, enfermedades respiratorias y de otro tipo. Sin embargo, se pueden distinguir diferentes grupos en COVID-19. El grupo de síntomas más común abarca el sistema respiratorio: tos, esputo, dificultad para respirar y fiebre. Otros grupos abarcan los síntomas musculoesqueléticos (mialgia, dolor de articulaciones, dolor de cabeza y fatiga), los síntomas entéricos (dolor abdominal, vómitos y diarrea) y, con menos frecuencia, un grupo mucocutáneo. Recientemente se ha publicado una excelente revisión sobre esta fisiopatología extrapulmonar específica de los órganos, las presentaciones y las consideraciones de manejo para los pacientes con COVID-19 (Gupta 2020).

### Fiebre, tos, disnea o dificultad respiratoria

Los síntomas se presentan en la mayoría de los casos (para los pacientes asintomáticos, véase más abajo). En los primeros estudios realizados en China (Guan 2020, Zhou 2020), la fiebre fue el síntoma más común, con una mediana máxima de 38,3°C; sólo unos pocos tenían una temperatura superior a 39°C. La ausencia de fiebre parece ser algo más frecuente que en el SARS o el MERS; por lo tanto, la fiebre por sí sola puede no ser suficiente para detectar casos en la vigilancia pública. El segundo síntoma más común fue la tos, que se produjo en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes. Entre los supervivientes de COVID-19 grave (Zhou 2020), la duración media de la fiebre fue de 12,0 días (8-13 días) y la tos persistió durante 19 días (IQR 12-23 días). Según una revisión sistémica, que incluye 148 artículos que comprenden 24.410 adultos con COVID-19 confirmado de 9 países (Grant 2020), los síntomas más prevalentes fueron fiebre (78%), tos (57%) y fatiga (31%).

La fiebre y la tos no distinguen entre los casos leves y los severos ni predicen el curso de COVID-19 (Richardson 2020, Petrilli 2020). Por el contrario, la disnea ha sido identificada como un fuerte predictor de enfermedad severa en estudios más grandes. En una cohorte de 1.590 pacientes, la disnea se asoció con un riesgo casi doble de enfermedad crítica (Liang 2020) y de mortalidad (Chen 2020). Otros encontraron tasas más altas de disnea, y temperatura de > 39.0°C en pacientes mayores en comparación con los pacientes más jóvenes (Lian 2020). En el estudio de Wuhan sobre pacientes con COVID-19 grave, un análisis multivariado reveló que una tasa respirato-

ría de > 24 respiraciones por minuto en el momento del ingreso era más alta en los no supervivientes (63% frente a 16%).

En las últimas semanas, se han publicado muchos datos de cohortes de países fuera de China. Sin embargo, casi todos los datos se refieren a pacientes que fueron admitidos en hospitales, lo que indica un sesgo de selección hacia pacientes más graves y sintomáticos.

- Entre los 20.133 pacientes del Reino Unido que fueron admitidos en 208 hospitales de cuidados agudos del Reino Unido entre el 6 de febrero y el 19 de abril de 2020, los síntomas más comunes fueron tos (69%), fiebre (72%) y dificultad respiratoria (71%), mostrando un alto grado de superposición ([Docherty 2020](#)).
- Entre los 5.700 pacientes que fueron admitidos en cualquiera de los 12 hospitales de cuidados agudos de Nueva York entre el 1 de marzo y el 4 de abril de 2020, sólo el 30,7% tenía fiebre de > 38°C. Se encontró una frecuencia respiratoria de > 24 respiraciones por minuto en el momento de la admisión en el 17,3% ([Richardson 2020](#)).
- Entre los primeros 1.000 pacientes que se presentaron en la *NewYork Presbyterian/Columbia University* ([Argenziano 2020](#)), los síntomas más comunes que se presentaron fueron tos (73%), fiebre (73%) y disnea (63%).

## Síntomas musculoesqueléticos

El grupo de síntomas musculoesqueléticos abarca mialgia, dolor de articulaciones, dolor de cabeza y fatiga. Estos son síntomas frecuentes, que ocurren cada uno en un 15-40% de los pacientes ([Argenziano 2020](#), [Docherty 2020](#), [Guan 2020](#)). Aunque subjetivamente muy perturbadores y a veces lo más importante en la percepción del paciente, estos síntomas no nos dicen nada sobre la gravedad del cuadro clínico. Sin embargo, con frecuencia se pasan por alto en la práctica clínica, y el dolor de cabeza merece una atención especial.

Según una revisión reciente ([Bolay 2020](#)), se observa dolor de cabeza en el 11-34% de los pacientes hospitalizados de COVID-19, ocurriendo en el 6-10% como síntoma de presentación. Las características significativas son un dolor de cabeza bilateral de moderada a severa de tipo pulsátil o con presión en la región temporoparietal, frontal o periorbital. Los rasgos más llamativos son la aparición súbita o gradual del mismo y la mala respuesta a los analgésicos comunes. Entre los posibles mecanismos fisiopatológicos figuran la activación de las terminaciones nerviosas periféricas del trigémino por el SARS-CoV-2 directamente o mediante la vasculopatía y/o el aumento de las citoquinas proinflamatorias circulantes y la hipoxia.

## Síntomas gastrointestinales

Los experimentos con células han demostrado que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 son capaces de infectar los enterocitos (Lamers 2020). Se ha demostrado una replicación activa tanto en murciélagos como en organoides intestinales humanos (Zhou 2020). En algunos pacientes se encontró calprotectina fecal como un biomarcador fecal fiable que permite la detección de la inflamación intestinal en enfermedades inflamatorias del intestino y colitis infecciosa, lo que proporciona pruebas de que la infección por el SARS-CoV-2 instiga una respuesta inflamatoria en el intestino (Effenberger 2020). Estos hallazgos explican por qué se observan síntomas gastrointestinales en un subconjunto de pacientes y por qué se puede encontrar ARN viral en los hisopos rectales, incluso después de que las pruebas nasofaríngeas hayan resultado negativas. En pacientes con diarrea, el ARN viral fue detectado con mayor frecuencia en las heces (Cheung 2020).

Sin embargo, en los primeros estudios chinos, rara vez se observaron síntomas gastrointestinales. En un metaanálisis de 60 estudios tempranos que comprendían 4.243 pacientes, la prevalencia conjunta de los síntomas gastrointestinales fue del 18% (IC del 95%, 12%-25%); la prevalencia fue menor en los estudios de China que en los de otros países. Al igual que en el caso de los síntomas otolaríngeos, sigue sin estar claro si esta diferencia refleja una variación geográfica o un informe diferencial. Entre los primeros 393 pacientes consecutivos que fueron admitidos en dos hospitales de la ciudad de Nueva York, la diarrea (24%) y las náuseas y vómitos (19%) fueron relativamente frecuentes (Goyal 2020). Entre los 18.605 pacientes admitidos en los hospitales del Reino Unido, el 29% de todos los pacientes se quejaron de síntomas entéricos al ser admitidos, la mayoría en asociación con síntomas respiratorios; sin embargo, el 4% de todos los pacientes describieron sólo síntomas entéricos (Docherty 2020).

No todo es una enfermedad crítica. Otro estudio comparó 92 pacientes en estado crítico con SDRA inducido por COVID-19 con 92 pacientes con SDRA no inducido por COVID-19, usando un análisis de puntuación de propensión. Los pacientes con COVID-19 tenían más probabilidades de desarrollar complicaciones gastrointestinales (74% vs 37%;  $p < 0.001$ ). Específicamente, los pacientes con COVID-19 desarrollaron más transaminasemia (55% vs 27%), íleo severo (48% vs 22%), e isquemia intestinal (4% vs 0%). La alta expresión de receptores ACE 2 a lo largo del revestimiento epitelial del intestino que actúan como receptores de células huésped para el SARS-CoV-2 podría explicar esto (El Moheb 2020).

## Síntomas otorrinolaringeos (incluida la anosmia)

Aunque los síntomas del tracto respiratorio superior como la rinorrea, la congestión nasal, los estornudos y el dolor de garganta son relativamente inusuales, en pocas



semanas ha quedado claro que la anosmia y la hiposmia son signos importantes de la enfermedad (Luers 2020). Curiosamente, estos síntomas otorrinolaringéicos parecen ser mucho más comunes en Europa que en Asia. Sin embargo, todavía no está claro si se trata de una diferencia real o si estas quejas no se registraron lo suficientemente bien en la fase inicial en China. En la actualidad existen muy buenos datos procedentes de Europa: el mayor estudio realizado hasta la fecha reveló que 1.754/2.013 pacientes (87%) informaron de la pérdida del olfato, mientras que 1.136 (56%) informaron de una disfunción del gusto. La mayoría de los pacientes tuvieron pérdida de olfato después de otros síntomas generales y otorrinolaringológicos (Lechien 2020). La duración media de la disfunción olfativa fue de 8,4 días. Las mujeres parecen estar más afectadas que los hombres. La prevalencia de la disfunción olfativa y gustativa autodeclarada fue mayor que la previamente notificada y puede caracterizarse por diferentes formas clínicas. Es posible que la anosmia no esté relacionada con la obstrucción o la inflamación nasal. Cabe señalar que sólo dos tercios de los pacientes que notificaron síntomas olfativos y que se sometieron a pruebas olfativas objetivas tuvieron resultados anormales.

"Gripe más 'pérdida del olfato' significa COVID-19". Entre 263 pacientes que se presentaron en marzo (en un solo centro en San Diego) con síntomas parecidos a los de la gripe, se encontró pérdida del olfato en el 68% de los pacientes con COVID-19 (n=59), comparado con sólo el 16% en los pacientes negativos (n=203). El deterioro del olfato y del gusto se asoció de manera independiente y fuerte con la positividad del SARS-CoV-2 (anosmia: odds ratio ajustado 11, 95% CI: 5-24). Por el contrario, el dolor de garganta se asoció independientemente con la negatividad (Yan 2020).

Entre un total de 18.401 participantes de los Estados Unidos y el Reino Unido que informaron de posibles síntomas en una aplicación para teléfonos inteligentes y que se habían sometido a una prueba de SARS-CoV-2, la proporción de participantes que informaron de la pérdida del olfato y el gusto fue mayor en los que obtuvieron un resultado positivo en la prueba (65 frente al 22%). Una combinación de síntomas, entre ellos la anosmia, la fatiga, la tos persistente y la pérdida de apetito fue apropiada para identificar a los individuos con COVID-19 (Menni 2020).

El análisis histológico post mortem del epitelio olfativo en dos pacientes con COVID-19 mostró infiltrados leucocitarios prominentes en la lámina propia y atrofia focal de la mucosa. Sin embargo, no está claro si la neuropatía inflamatoria observada es resultado de un daño viral directo o está mediada por un daño en las células no neuronales de soporte (Kirschenbaum 2020). Entre los 49 pacientes confirmados con anosmia por COVID-19, no hubo cambios patológicos significativos en los senos paranasales en las tomografías computarizadas. La hendidura olfativa y los senos etmoidales parecían normales mientras que en otros senos se detectó una opacificación parcial sólo en algunos casos (Naeini 2020).

## Síntomas y problemas cardiovasculares

Cada vez hay más pruebas de los efectos directos e indirectos del SARS-CoV-2 en el corazón, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes (Bonow 2020). El SARS-CoV-2 tiene el potencial de infectar cardiomiocitos, pericitos y fibroblastos a través de la vía del ACE2, lo que conduce a una lesión miocárdica directa, pero la secuencia fisiopatológica sigue sin ser probada (Hendren 2020). El examen post mortem mediante hibridación *in situ* sugirió que la localización más probable del SARS-CoV-2 no está en los cardiomiocitos sino en las células intersticiales o los macrófagos que invaden el tejido miocárdico (Lindner 2020). Una segunda hipótesis para explicar la lesión miocárdica relacionada con la COVID-19 se centra en el exceso de citoquinas y/o en los mecanismos mediadores de anticuerpos. También se ha demostrado que el receptor ACE2 se expresa ampliamente en las células endoteliales y que es posible una infección directa de la célula endotelial por SARS-CoV-2, lo que conduce a una inflamación endotelial difusa (Varga 2020). Los casos de examen post mortem indican una fuerte disfunción vascular inducida por el virus (Menter 2020).

Clínicamente, COVID-19 puede manifestarse con un síndrome cardiovascular agudo (llamado "ACovCS", por el síndrome cardiovascular agudo COVID-19). Se han descrito numerosos casos con ACovCS, no sólo con dolencias torácicas típicas, sino también con manifestaciones cardiovasculares muy diversas. La troponina es un parámetro importante (véase más adelante). En una serie de casos de 18 pacientes con COVID-19 que presentaban una elevación del segmento ST, hubo variabilidad en la presentación, una alta prevalencia de la enfermedad no obstructiva y un mal pronóstico. 6/9 pacientes que se sometieron a una angiografía coronaria tenían enfermedad obstructiva. Cabe destacar que los 18 pacientes tenían niveles elevados de dímeros D (Bangalore 2020). Entre los 2.736 pacientes de COVID-19 admitidos en uno de los cinco hospitales de la ciudad de Nueva York a los que se les había medido la troponina I en las 24 horas siguientes a su admisión, 985 (36%) pacientes tenían concentraciones elevadas de troponina. Después de ajustar la gravedad de la enfermedad y los factores clínicos relevantes, incluso pequeñas cantidades de lesiones miocárdicas (0,03-0,09 ng/mL) se asociaron significativamente con la muerte (Lala 2020).

En los pacientes con un síndrome coronario cardíaco aparentemente típico, el COVID-19 también debe considerarse en el diagnóstico diferencial, incluso en ausencia de fiebre o tos (Fried 2020, Inciardi 2020).

Además del ACovCS, es posible una amplia gama de manifestaciones cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, arritmia y miocarditis. Entre 100 pacientes consecutivos diagnosticados con infección por COVID-19 que fueron sometidos a una evaluación ecocardiográfica completa en las 24 horas después de su admisión, sólo el 32% tuvo un ecocardiograma normal en la línea de base.

La patología cardíaca más común fue la dilatación y disfunción del ventrículo derecho (RV) (observada en el 39% de los pacientes), seguida de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) (16%) y la disfunción sistólica del VI (10%). En otra serie de casos de 54 pacientes con COVID-19 leve -moderado en Japón, la bradicardia relativa también fue un hallazgo común (Ikeuchi 2020).

## Trombosis, embolia

Las anomalías de la coagulación ocurren frecuentemente en asociación con COVID-19, complicando el manejo clínico. Numerosos estudios han informado sobre un número increíblemente alto de tromboembolismo venoso (TEV), especialmente en aquellos con COVID-19 grave. La coagulopatía inicial de COVID-19 se presenta con una prominente elevación del dímero D y de los productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno, mientras que las anomalías en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina y el recuento de plaquetas son relativamente poco comunes (excelente revisión: Connors 2020). Se sugiere la realización de pruebas de coagulación, incluyendo la medición de los niveles de dímero D y fibrinógeno.

Pero, ¿cuáles son los mecanismos? Algunos estudios han encontrado embolia pulmonar con o sin trombosis venosa profunda, así como presencia de trombos recientes en el plexo venoso prostático en pacientes sin antecedentes de tromboembolismo venoso, lo que sugiere una coagulopatía *de novo* en estos pacientes con COVID-19. Otros han destacado los cambios sugerentes de trombosis que se producen dentro de la circulación arterial pulmonar, en ausencia de embolia aparente (buena revisión: Deshpande 2020). Algunos estudios han indicado una hipercoagulabilidad severa en lugar de una coagulopatía de consumo (Spiezia 2020) o un desequilibrio entre la coagulación y la inflamación, lo que resulta en un estado de hipercoagulabilidad (revisión: Colling 2020).

Según una revisión sistemática de 23 estudios, entre 7.178 pacientes de COVID-19 admitidos en salas generales y unidades de cuidados intensivos (UCI), la incidencia conjunta en el hospital de embolia pulmonar (EP) o trombosis pulmonar fue del 14,7% y 23,4%, respectivamente (Roncon 2020).

Algunos de los estudios clave se enumeran aquí:

- En un estudio de un solo centro de Ámsterdam sobre 198 casos hospitalizados, las incidencias acumuladas de tromboembolismo venoso a los 7 y 21 días fueron del 16% y el 42%. En 74 pacientes de la UCI, la incidencia acumulada fue del 59% a los 21 días, a pesar de la profilaxis de la trombosis. Los autores recomiendan realizar un examen de ultrasonido de compresión en la UCI cada 5 días (Middeldorp 2020).
- Entre 3334 pacientes consecutivos admitidos en 4 hospitales de la ciudad de Nueva York, se produjo un evento trombótico en el 16% (Bilaloglu 2020). De ellos, 207

(6,2%) fueron venosos (3,2% PE y 3,9% TVP) y 365 (11,1%) fueron arteriales (1,6% accidente cerebrovascular isquémico, 8,9% MI, y 1,0% tromboembolismo sistémico). La mortalidad por todas las causas fue del 24,5% y fue mayor en aquellos con eventos trombóticos (43% vs. 21%). El nivel de dímero D en la presentación se asoció independientemente con los eventos trombóticos.

- En un estudio multicéntrico retrospectivo, 103/1240 (8,3%) pacientes consecutivos hospitalizados por COVID-19 (se excluyeron los pacientes admitidos directamente en una UCI) tenían signos de embolia pulmonar. En un análisis multivariado, el sexo masculino, la anticoagulación, la elevación de la PCR y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización se asociaron con el riesgo de embolia pulmonar (Fauvel 2020).
- Los resultados de la autopsia de 12 pacientes, muestran que 7/12 tenían trombosis venosa profunda. La embolia pulmonar fue la causa directa de muerte en cuatro casos (Wichmann 2020).
- El embolismo pulmonar agudo (EPA) puede ocurrir también en pacientes con COVID-19 leve o moderado y no se limita a los casos graves o críticos de COVID-19 (Gervaise 2020).
- El examen cuidadoso de los pulmones de pacientes fallecidos de COVID-19 con los pulmones de 7 pacientes que murieron de SDRA secundario a la gripe A mostró características vasculares distintivas. Los pulmones de COVID-19 mostraron una severa lesión endotelial asociada con la presencia de virus intracelulares y membranas celulares alteradas. El análisis histológico de los vasos pulmonares mostró una trombosis generalizada con microangiopatía. Los microtrombos capilares alveolares y la cantidad de crecimiento de los vasos eran 9 y casi 3 veces más frecuentes que en la gripe, respectivamente (Ackermann 2020)
- Cinco casos de accidentes cerebrovasculares de grandes vasos producidos en pacientes más jóvenes (de 33 a 49 años de edad, dos sin factores de riesgo) (Oxley 2020).
- Cinco casos con profunda inestabilidad hemodinámica debido al desarrollo de cor pulmonale agudo, entre ellos 4 menores de 65 años (Creel-Bulos 2020).

La anticoagulación terapéutica empírica (AC) se está empleando ahora en la práctica clínica en muchos centros y se evaluará en ensayos clínicos aleatorios. Para ajustar el sesgo debido a la asignación no aleatoria de potenciales covariables entre los pacientes de COVID-19, un estudio aplicó métodos de pareamiento de puntuación de propensión. Entre > 3000 pacientes, el emparejamiento de propensión dio como resultado a 139 pacientes que recibieron anticoagulación y 417 pacientes que no recibieron tratamiento con variables equilibradas entre los grupos. Los resultados sugie-

ren que es improbable que la anticoagulación por sí sola proteja la morbilidad y la mortalidad relacionadas con COVID-19 (Tremblay 2020).

También existe un debate bastante controvertido sobre una posible correlación entre el uso de ibuprofeno y el aumento del riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso. Según una revisión reciente (Arjomandi 2020), la causalidad entre los efectos del ibuprofeno y el TEV sigue siendo especulativa. El papel del ibuprofeno a nivel vascular sigue sin estar claro, así como si el ibuprofeno es capaz de interactuar mecánicamente con el SARS-CoV-2. Sin embargo, los autores recomiendan que se tengan en cuenta consideraciones cuidadosas para evitar dosis elevadas de ibuprofeno en sujetos con un riesgo particular de eventos tromboembólicos.

## Síntomas neurológicos

Se ha demostrado que la propensión a la neuroinvasión es una característica común de los coronavirus humanos. La neuroinvasión viral puede lograrse por varias vías, entre ellas la transferencia trans-sináptica a través de las neuronas infectadas, la entrada por el nervio olfatorio, la infección del endotelio vascular o la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (reseñas: Zubair 2020, Ellul 2020). En lo que respecta al SARS-CoV-2, las manifestaciones tempranas como los síntomas olfatorios (véase más arriba) deberían evaluarse más a fondo para determinar si hay participación del SNC. Es posible que se produzcan complicaciones neurológicas tardías en pacientes curados con COVID-19 (Baig 2020). En un estudio de 4491 pacientes de COVID-19 hospitalizados en la ciudad de Nueva York, 606 (13,5%) desarrollaron un nuevo trastorno neurológico (Frontera 2020). Los diagnósticos más comunes fueron: encefalopatía tóxica/metabólica (6,8%, cambios temporales/reversibles en el estado mental en ausencia de déficits neurológicos focales o enfermedad cerebral estructural primaria, excluyendo a los pacientes en los que los efectos de los sedantes u otras drogas o la hipotensión explicaban esto), convulsiones (1,6%), accidente cerebrovascular (1,9%) y lesión hipóxica/isquémica (1,4%). Queda por ver si estos síntomas más inespecíficos son manifestaciones de la propia enfermedad. Hay varias series observacionales de características neurológicas específicas como el síndrome de Guillain-Barré (Toscano 2020), la miastenia grave (Restivo 2020) o el síndrome de Miller Fisher y la polineuritis craneal (Gutiérrez-Ortiz 2020).

Especialmente en pacientes con COVID-19 severo, los síntomas neurológicos son comunes. En una serie de observación de 58 pacientes, el SDRA debido a la infección por SARS-CoV-2 se asoció con encefalopatía, agitación y confusión prominentes y signos del tracto corticoespinal. Los pacientes con COVID-19 podrían experimentar delirio, confusión, agitación y alteración de la conciencia, así como síntomas de depresión, ansiedad e insomnio (revisión: Rogers 2020). Sigue sin estar claro cuáles de estas características se deben a la encefalopatía crítica relacionada con la enfermedad, a las citoquinas o al efecto o la retirada de la medicación, y cuáles son especifi-

cas de la infección por SARS-CoV-2 (Helms 2020). Sin embargo, en un gran estudio retrospectivo de cohorte en el que se compararon 1.916 pacientes con COVID-19 y 1.486 pacientes con gripe (con visitas a la sala de emergencias u hospitalizaciones), hubo 31 accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos con COVID-19, en comparación con 3 con gripe (Merkler 2020). Después de ajustar la edad, el sexo y la raza, la probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular fue casi 8 veces mayor con COVID-19 (odds ratio, 7,6).

Cabe señalar que no hay pruebas claras de que el SARS-CoV-2 haya causado directamente daños en el SNC. En un estudio de 21 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con COVID-19 confirmado, todas fueron negativas. Estos datos sugieren que, aunque el SARS-CoV-2 es capaz de replicarse en células neuronales *in vitro*, la prueba del SARS-CoV-2 en el LCR no es relevante en la población general (Destras 2020). En un gran examen post mortem, el SARS-CoV-2 pudo detectarse en los cerebros de 21 (53%) de los 40 pacientes examinados, pero no se asoció con la gravedad de los cambios neuropatológicos (Matschke 2020) que parecían ser leves, siendo los cambios neuroinflamatorios pronunciados en el tallo cerebral el hallazgo más común. En otro estudio, las muestras de cerebro obtenidas de 18 pacientes que murieron de 0 a 32 días después de la aparición de los síntomas sólo mostraron cambios hipóxicos y no mostraron encefalitis u otros cambios cerebrales específicos referibles al virus (Solomon 2020).

## Síntomas dermatológicos

Numerosos estudios han informado sobre las manifestaciones cutáneas vistas en el contexto de COVID-19. El fenómeno más destacado, los llamados "dedos del pie COVID", son lesiones parecidas a los sabañones (eritema pernio) que se producen principalmente en las zonas acrales. [Chilblain: Frostbeule (de), engelure (fr), sabañón (es), gelone (it), frieira (pt), 冻疮 (cn)]. Estas lesiones pueden ser dolorosas (a veces con picor, a veces asintomáticas) y pueden representar el único síntoma o manifestaciones tardías de la infección por el SARS-CoV-2. Cabe señalar que en la mayoría de los pacientes con "dedos de los pies COVID", la enfermedad es sólo entre leve y moderada. Se especula que las lesiones son causadas por la inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos o por pequeños microcoágulos en la sangre. Sin embargo, aún no se sabe si los "dedos de los pies COVID" representan un trastorno de la coagulación o una reacción de hipersensibilidad. Algunos estudios clave incluyen:

- Dos patrones diferentes de lesiones acro-isquémicas agudas pueden superponerse (Fernández-Nieto 2020). El patrón similar al de sabañones estaba presente en 95 pacientes (72,0%). Se caracteriza por máculas, placas y nódulos de color rojo o violeta, generalmente en las partes distales de los dedos de los pies y de las manos. El eritema multiforme se presentó en 37 pacientes (28,0%).

- Se describen cinco lesiones cutáneas clínicas (Galván 2020): áreas acrales de eritema con vesículas o pústulas (pseudosabañón) (19%), otras erupciones vesiculares (9%), lesiones urticariales (19%), erupciones maculopapulares (47%) y livedo o necrosis (6%). Las erupciones vesiculares aparecen temprano en el curso de la enfermedad (15% antes de otros síntomas). El patrón pseudosabañón aparece con frecuencia en una fase tardía de la evolución de la enfermedad COVID-19 (59% después de otros síntomas).
- En una serie de casos de 22 pacientes adultos con lesiones similares a la varicela (Marzano 2020), las características típicas eran la afectación constante del tronco, una distribución generalmente dispersa y un prurito leve o ausente, que se ajustaba a la mayoría de los exantemas virales, pero no a la verdadera varicela. Las lesiones generalmente aparecían 3 días después de los síntomas sistémicos y desaparecían al día 8.
- Tres casos de úlceras asociadas a COVID-19 en la cavidad oral, con dolor, gingivitis descamativa y ampollas (MartínCarreras-Presas2020).

Otros informes de casos incluyen la erupción papuloscópica digestiva (Sánchez 2020), la erupción cutánea petequiral (Díaz-Guimaraens 2020, Quintana-Castanedo 2020). Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todos los sarpullidos o manifestaciones cutáneas que se observan en los pacientes con COVID-19 pueden atribuirse al virus. Las coinfecciones o complicaciones médicas deben ser consideradas. Estudios más recientes que notifican PCR y serología negativas han cuestionado una asociación directa entre la enfermedad de la piel acral y COVID-19:

- De 31 pacientes (en su mayoría adolescentes) que habían desarrollado recientemente sabañones, el análisis histopatológico de las muestras de biopsia de piel (22 pacientes) confirmó el diagnóstico de sabañones y mostró ocasionales fenómenos linfocíticos o microtrombóticos. En todos los pacientes, la PCR y la serología se mantuvieron negativas (Herman 2020).
- Entre 40 pacientes jóvenes con lesiones de sabañón y con sospecha de infección por SARS-CoV-2, la serología fue positiva en 12 (30%). Todos tuvieron resultados negativos en la PCR en el momento de la presentación, lo que sugiere que en los pacientes jóvenes el SARS-CoV-2 está completamente suprimido antes de inducir una respuesta inmunológica humoral (Hubiche 2020).
- En una serie de cohortes de Valencia que siguió a 20 pacientes de 1 a 18 años con lesiones inflamatorias acrales de reciente aparición, todos carecían de manifestaciones sistémicas de COVID-19. Sorprendentemente, tanto los resultados de la PCR como los de las pruebas serológicas fueron negativos para el SARS-CoV-2 (Roca-Ginés 2020).

Los exámenes mucocutáneos exhaustivos, los análisis de otras características clínicas sistémicas o del huésped y la correlación histopatológica serán vitales para entender los mecanismos fisiopatológicos de lo que estamos viendo en la piel (Revisión: [Madigan 2020](#)).

## Riñones

El SARS-CoV-2 tiene un organotropismo más allá de las vías respiratorias, incluyendo los riñones y el hígado. Los investigadores han cuantificado la carga viral del SARS-CoV-2 en compartimentos renales precisamente definidos, obtenidos con el uso de microdissección de tejido de 6 pacientes que fueron sometidos a una autopsia ([Puelles 2020](#)). Tres de estos 6 pacientes tenían una carga viral detectable de SARS-CoV-2 en todos los compartimentos renales examinados, con un objetivo preferente de las células glomerulares. El tropismo renal es una explicación potencial de los signos clínicos comúnmente notificados de lesión renal en pacientes con COVID-19, incluso en pacientes con infección de SARS-CoV-2 que no están críticamente enfermos ([Zhou 2020](#)). Los datos recientes indican que la afectación renal es más frecuente de lo que se describe en los primeros estudios ([Gabarre 2020](#)). De los primeros 1.000 pacientes que se presentaron en la NewYork-Presbyterian/Columbia University, 236 fueron admitidos o trasladados a unidades de cuidados intensivos ([Argenziano 2020](#)). De ellos, el 78,0 % (184/236) desarrollaron una lesión renal aguda y el 35,2% (83/236) necesitaron diálisis. Al mismo tiempo, el 13,8% de todos los pacientes y el 35,2% de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos necesitaron diálisis, lo que provocó una escasez de equipos necesarios para la diálisis y la terapia de reemplazo renal continua.

En los últimos meses se han publicado algunos informes de casos de glomerulopatía colapsante similares a los observados durante la epidemia del VIH. Todos estos casos fueron en pacientes de origen étnico africano ([Vélez 2020](#)).

## Hígado

Uno de los estudios más grandes, que evaluó la lesión hepática en 2273 pacientes positivos al SARS-CoV-2, encontró que el 45% tenía una lesión hepática leve, el 21% moderada y el 6,4% severa. En un análisis multivariado, la lesión hepática aguda grave se asoció significativamente con marcadores inflamatorios elevados, como la ferritina y la IL-6. El pico de ALT se asoció significativamente con la muerte o el alta de un hospicio (OR 1,14,  $p = 0,044$ ), controlando la edad, el índice de masa corporal, la diabetes, la hipertensión, la intubación y la terapia de reemplazo renal ([Phipps 2020](#)). En otro metaanálisis de 9 estudios con un total de 2115 pacientes, los pacientes con COVID-19 con lesión hepática tuvieron un mayor riesgo de gravedad (OR 2,57) y mortalidad (1,66).



## Manifestaciones oculares y atípicas

Las manifestaciones oculares también son comunes. En una serie de casos de China, 12/38 pacientes (el 32%, más común en los casos graves) tuvieron manifestaciones oculares compatibles con la conjuntivitis, entre ellas hiperemia conjuntival, quemosis, epífora o aumento de las secreciones. Dos pacientes tuvieron resultados positivos en la PCR de hisopos conjuntivales (Wu 2020). La retina también puede verse afectada, como se ha demostrado mediante la tomografía de coherencia óptica (TCO), una técnica de imagen no invasiva que es útil para demostrar los cambios subclínicos de la retina. Doce pacientes adultos mostraron lesiones hiperreflexivas a nivel de las células ganglionares y las capas plexiformes internas más prominentes en el haz papilomacular de ambos ojos. Desde su informe inicial, los autores han extendido sus hallazgos a más de 150 pacientes, demostrando una ausencia de flujo sanguíneo dentro de las lesiones retinianas de "muchos" pacientes (Marinho 2020).

Otras presentaciones clínicas nuevas y a veces desconcertantes han surgido (y surgirán) en la actual pandemia. Hay informes de casos de síntomas no específicos, especialmente en la población de edad avanzada, lo que subraya la necesidad de realizar pruebas exhaustivas en la actual pandemia (Níquel 2020).

## Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio más evidentes en el primer gran estudio de cohorte de China (Guan 2020) se muestran en la Tabla 2. En el momento de la admisión, la linfocitopenia estaba presente en el 83,2% de los pacientes, la trombocitopenia en el 36,2% y la leucopenia en el 33,7%. En la mayoría de los pacientes, la proteína C reactiva se elevó a niveles moderados; menos comunes fueron los niveles elevados de alanina aminotransferasa y dímero D. La mayoría de los pacientes tienen procalcitonina normal en el momento del ingreso.

## Inflamación

Los parámetros que indican inflamación, como el aumento de la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina, son hallazgos muy frecuentes. Se ha propuesto que son importantes factores de riesgo para la gravedad de la enfermedad y la mortalidad (Chen 2020). Por ejemplo, en un análisis multivariado de una cohorte retrospectiva de 1590 sujetos hospitalizados con COVID-19 en toda China, una procalcitonina > 0,5 ng/ml en el momento del ingreso tuvo una hazard ratio (HR) para la mortalidad de 8,7 (IC del 95%: 3,4-22,3). En 359 pacientes, la proteína C reactiva tuvo un mejor valor que otros parámetros (edad, recuento de neutrófilos, recuento de plaquetas) en la predicción de resultados adversos. El nivel de PCR en suero al ingreso se identificó como un discriminador moderado de la gravedad de la enfermedad (Lu 2020). De los 5279 casos confirmados en un gran centro médico de Nueva York, el 52% de ellos

admitidos en el hospital, una PCR > 200 estaba más fuertemente asociada (Odds Ratio 5.1) con la enfermedad crítica que la edad o las comorbilidades (Petrilli 2019).

Tabla 2. Porcentaje de síntomas en el primer gran estudio de cohorte de China (Guan 2020). La gravedad de la enfermedad se clasificó según las directrices de la Sociedad Torácica Americana (Metlay 2019)

Síntomas clínicos	Todos	Enfermedad grave	No grave
Fiebre.	88.7	91.9	88.1
Tos, %...	67.8	70.5	67.3
Fatiga, %.	38.1	39.9	37.8
Producción de esputo, %.	33.7	35.3	33.4
Dificultad para respirar, %	18.7	37.6	15.1
Mialgia o artralgia.	14.9	17.3	14.5
Dolor de garganta.	13.9	13.3	14.0
Dolor de cabeza, %.	13.6	15.0	13.4
Escalofríos, %	11.5	15.0	10.8
Náuseas o vómitos, %.	5.0	6.9	4.6
Congestión nasal, %	4.8	3.5	5.1
Diarrea, %.	3.8	5.8	3.5
<b>Hallazgos radiológicos</b>			
Anormalidades en los rayos X, %	59.1	76.7	54.2
Anomalías en la TC, %	86.2	94.6	84.4
<b>Hallazgos de laboratorio</b>			
WBC < 4.000 por mm <sup>3</sup> , %	33.7	61.1	28.1
Linfocitos < 1.500 por mm <sup>3</sup> , %	83.2	96.1	80.4
Plaquetas < 150.000 por mm <sup>3</sup> , %	36.2	57.7	31.6
Proteína C-reactiva ≥ 10 mg/L, %	60.7	81.5	56.4
LDH ≥ 250 U/L, %	41.0	58.1	37.1
AST > 40 U/L, %	22.2	39.4	18.2
Dímero D ≥ 0.5 mg/L, %	46.6	59.6	43.2

Algunos estudios han sugerido que el cambio dinámico de los niveles de interleucina-6 (IL-6) y otras citoquinas puede utilizarse como marcador en la vigilancia de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave (Chi 2020, Zhang 2020). En un gran estudio de 1484 pacientes, se midieron varias citoquinas al ser admitidos en el hospital Mount Sinaí Health System de Nueva York (Del Valle 2020). Incluso al ajustar según la gravedad de la enfermedad, los marcadores comunes de inflamación en el laboratorio, la hipoxia y otros signos vitales, la demografía y una serie de comorbilidades, los niveles séricos de IL-6 y TNF- $\alpha$  se mantuvieron independientes y como predictores significativos de la gravedad de la enfermedad y la muerte. Estos hallazgos fueron validados en una segunda cohorte de 231 pacientes. Los autores propo-

nen que los niveles séricos de IL-6 y TNF- $\alpha$  se consideren en el manejo y tratamiento de los pacientes con COVID-19 para estratificar los ensayos clínicos prospectivos, guiar la asignación de recursos e informar sobre las opciones terapéuticas.

También hay un estudio que sugiere que la concentración de cortisol en suero parece ser un mejor predictor independiente que otros marcadores de laboratorio asociados con COVID-19, como la proteína C reactiva, el dímero D y la relación entre neutrófilos y leucocitos (Tan 2020).

### Hematológico: Linfocitos, plaquetas, ADE

La linfocitopenia y el agotamiento transitorio, pero grave de las células T es una característica bien conocida del SARS (He 2005). En COVID-19, la linfopenia también se encuentra entre las características hematológicas más destacadas. La linfopenia puede predecir la progresión (Ji 2020) y los pacientes con COVID-19 grave presentan una linfocitopenia de menos de 1500/ $\mu$ l en casi el 100% de los casos (Guan 2020). No es sólo el recuento total de linfocitos. Hay una creciente evidencia de un agotamiento transitorio de las células T. Especialmente la reducción de los recuentos de células T CD4+ y CD8+ al momento de la admisión fue predictiva de la progresión de la enfermedad en un estudio más grande (Zhang 2020). En otro estudio de gran tamaño en pacientes con COVID-19, los recuentos de células T CD3+, CD4+ y CD8+, así como las células NK, disminuyeron significativamente en los pacientes con COVID-19 y se relacionaron con la gravedad de la enfermedad. Según los autores, las células T CD8+ y los recuentos de células T CD4+ pueden utilizarse como marcadores de diagnóstico de COVID-19 y como predictores de la gravedad de la enfermedad (Jiang 2020). Además de las células T, las células B también pueden desempeñar un papel. En 104 pacientes, una disminución de las células B se asoció independientemente con una eliminación prolongada de ARN viral (Hao 2020).

Otro hallazgo hematológico común es el bajo recuento de plaquetas que puede tener diferentes causas (Revisión: Xu 2020). Un metaanálisis de 24 estudios reveló una incidencia ponderada de trombocitopenia del 12,4% en los pacientes de COVID-19 (IC del 95%: 7,9%-17,7%). El meta-análisis de los resultados binarios (con y sin trombocitopenia) indicó una asociación entre la trombocitopenia y un riesgo tres veces superior de un resultado compuesto (*composite outcome*) de admisión en la UCI, progresión al síndrome de dificultad respiratoria aguda y mortalidad (Zong 2020). Se han notificado casos de manifestaciones hemorrágicas y trombocitopenia grave que responden a las inmunoglobulinas con bastante rapidez y con una respuesta sostenida durante semanas (Ahmed 2020).

El ADE (amplitud de distribución eritrocitaria) es otro componente del recuento sanguíneo completo que cuantifica la variación de los volúmenes individuales de glóbulos rojos y se ha demostrado que está asociado con un elevado riesgo de morbi-

lidad y mortalidad en una amplia gama de enfermedades. En un gran estudio de cohorte que incluyó a 1641 adultos diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 e ingresados en 4 hospitales de Boston (Foy 2020), el ADE se asoció con el riesgo de mortalidad en los modelos de Cox (Hazard ratio de 1,09 por cada 0,5% de aumento del ADE y 2,01 por un ADE > 14,5% frente a  $\leq$  14,5%).

Sin embargo, también hay cohortes en las que los parámetros hematológicos como los trombocitos, la proporción de neutrófilos en relación con los linfocitos o los dímeros D no permiten predecir el resultado del paciente (Pereyra 2020). Estos parámetros rutinarios, a pesar de que dan orientación sobre la salud general del paciente, no siempre pueden indicar con exactitud las complicaciones relacionadas con la COVID-19.

### Cardíaco: Troponina

Dada la implicación cardíaca, especialmente en los casos graves (véase más arriba), no es sorprendente que los parámetros cardíacos sean frecuentemente elevados. Un metaanálisis de 341 pacientes encontró que los niveles de troponina I cardíaca están significativamente aumentados sólo en pacientes con COVID-19 severo (Lippi 2020). En 179 pacientes con COVID-19, la troponina cardíaca  $\geq$  0,05 ng/mL fue predictiva de la mortalidad (Du 2020). Entre 2736 pacientes con COVID-19 admitidos en uno de los cinco hospitales de la ciudad de Nueva York a los que se les midió la troponina I en las 24 horas siguientes a su admisión, 985 (36%) pacientes tenían concentraciones elevadas de troponina. Después de ajustar la gravedad de la enfermedad y los factores clínicos relevantes, incluso pequeñas cantidades de lesiones miocárdicas (0,03-0,09 ng/mL) se asociaron significativamente a la muerte (Hazard Ratio ajustado: 1,75; IC del 95%: 1,37-2,24) mientras que cantidades mayores (> 0,09 ng/dL) se asociaron significativamente a un mayor riesgo (Hazard Ratio ajustado: 3,03; IC del 95%: 2,42-3,80). Sin embargo, queda por ver si los niveles de troponina pueden utilizarse como factor pronóstico. Recientemente se ha publicado una revisión exhaustiva sobre la interpretación de los niveles elevados de troponina en COVID-19 (Chapman 2020).

### Coagulación: Dímero D, TTPa

Varios estudios han evaluado el parámetro de coagulación dímero D en la progresión de COVID-19. Entre 3334 pacientes consecutivos admitidos en 4 hospitales de la ciudad de Nueva York, se produjo un evento trombótico en el 16,0%. El nivel de dímero D al inicio se asoció independientemente con los eventos trombóticos, sugerente de una coagulopatía temprana (Bilaloglu 2020). En el estudio de Wuhan, todos los pacientes que sobrevivieron tuvieron un dímero D bajo durante la hospitalización, mientras que los niveles en los no sobrevivientes tendieron a aumentar bruscamente en el día 10. En un análisis multivariado, el dímero D > 1  $\mu$ g/mL siguió siendo el úni-

co hallazgo de laboratorio que se asoció significativamente con la muerte en el hospital, con una odds ratio de 18,4 (2,6-129,  $p = 0,003$ ). Sin embargo, se ha notificado de que el dímero D está asociado con la mortalidad en pacientes con sepsis y muchos pacientes murieron a causa de la sepsis (Zhou 2020).

En una proporción considerable de pacientes se puede encontrar un TTPa prolongado. De 216 pacientes con SARS-CoV-2, este fue el caso en 44 (20%). De éstos, 31/34 (91%) tuvieron ensayos positivos de anticoagulante lúpico. Como esto no se asocia con una tendencia a la hemorragia, se recomienda que el TTPa prolongado no sea una barrera para el uso de terapias anticoagulantes en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa (Bowles 2020). Otra serie de casos de 22 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda presenta una hipercoagulabilidad severa en lugar de una coagulopatía de consumo. La formación de fibrina y la polimerización pueden predisponer a la trombosis y correlacionarse con un peor resultado (Spiezia 2020).

## Los resultados del laboratorio como factor de riesgo

No es muy sorprendente que los pacientes con enfermedades severas tuvieran anormalidades de laboratorio más prominentes que aquellos con enfermedades no severas. Sigue sin estar claro cómo un solo parámetro puede tener valor clínico, ya que casi todos los estudios fueron retrospectivos y no controlados. Además, el número de pacientes fue bajo en muchos estudios. Sin embargo, hay algunos patrones que pueden ser útiles en la práctica clínica. Los factores de riesgo del laboratorio son:

- Elevación de la PCR, procalcitonina, interleucina-6 y ferritina.
- Linfocitopenia, depleción de células T CD4 y CD8 y leucocitosis.
- Elevación del dímero D y troponina.
- Elevación de LDH.

## Clasificación clínica

No existe una clasificación clínica ampliamente aceptada o válida para COVID-19. El primer estudio clínico más amplio distinguió entre casos graves y no graves (Guan 2020), según las Directrices de Diagnóstico y Tratamiento para Adultos con Neumonía adquirida en la Comunidad, publicadas por la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (Metlay 2019). En estas definiciones validadas, los casos graves incluyen un criterio principal o tres o más criterios menores. Los criterios menores son una frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones/min, un cociente  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ , infiltrados multilobulares, confusión/desorientación, uremia, leucopenia, bajo recuento de plaquetas, hipotermia e hipotensión que requiere una resucitación agresiva de fluidos. Los principales crite-

rios comprenden el shock séptico con necesidad de vasopresores o la insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica.

Algunos autores ([Wang 2020](#)) han utilizado la siguiente clasificación que incluye cuatro categorías:

1. Casos leves: los síntomas clínicos fueron leves sin que se manifestara la neumonía en las pruebas de imagen.
2. Casos comunes o corrientes: tener fiebre y otros síntomas respiratorios con manifestación de neumonía en pruebas de imagen.
3. Casos severos: que cumplan cualquiera de los siguientes requisitos: dificultad respiratoria, hipoxia ( $SpO_2 \leq 93\%$ ), análisis anormal de gases en la sangre: ( $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ ,  $PaCO_2 > 50\text{mmHg}$ ).
4. Casos críticos: cumplir con cualquiera de los siguientes: Fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica y shock acompañado de otro fallo de órganos que necesita monitorización y tratamiento en la UCI.

En el informe del CDC chino, la estimación de la gravedad de la enfermedad utilizaba casi las mismas categorías ([Wu 2020](#)) aunque se combinaban los números 1 y 2. Según el informe, hubo un 81% de casos leves y moderados, un 14% de casos graves y un 5% de casos críticos. Hay informes preliminares del Instituto Nacional de Salud Italiano, que notifica un 24,9% de casos graves y un 5,0% de casos críticos ([Livingston 2020](#)). Sin embargo, se cree que estos números sobreestiman fuertemente la carga de la enfermedad, dado el número tan bajo de casos diagnosticados en Italia en ese momento. De los 7.483 trabajadores de la salud de EE.UU. con COVID-19, un total de 184 (2,1-4,9%) tuvieron que ser admitidos en las UCI. La tasa fue notablemente más alta en los trabajadores sanitarios mayores de 65 años, alcanzando el 6,9-16,0% ([CDC 2020](#)).

## Resultado

Nos enfrentamos a un número cada vez mayor de casos graves y mortales en la actual pandemia. Las dos preguntas clínicas más difíciles pero más frecuentes son 1. ¿Cuántos pacientes terminan con cuadros severos o incluso mortales de COVID-19? 2. ¿Cuál es la verdadera proporción de infecciones asintomáticas? Aprenderemos más sobre esto en breve a través de estudios de pruebas serológicas. Sin embargo, será importante que estos estudios se diseñen y se lleven a cabo cuidadosamente, especialmente para evitar sesgos y confusiones.

## Tasa de letalidad

Las tasas brutas de letalidad (CFR) específicas de cada país, el porcentaje de muertes asociadas a COVID-19 entre las infecciones confirmadas de SARS-CoV-2, han sido

objeto de mucha especulación. Sigue habiendo diferencias notables entre los países. Según el [worldometer.com](https://www.worldometer.com) evaluado el 12 de octubre de 2020, la tasa bruta de letalidad entre los 100 países más afectados (en términos de cifras absolutas) osciló entre 0,05 (Singapur) y 10,2 (México). Dentro de los 10 países más afectados de Europa, el rango de la tasa de letalidad estuvo entre el 0,8% (República Checa) y el 10,2% (Italia).

Aunque se sabe que la tasa de mortalidad de una enfermedad puede estar sesgada por la detección, la selección o la notificación ([Niforatos 2020](#)), y aunque pronto quedó claro que la edad avanzada es un importante factor de riesgo de mortalidad (véase más adelante), en los últimos meses se han examinado muchos otros factores que contribuyen a las diferencias regionales en todo el mundo. Entre esos factores figuran no sólo las diferencias en la estructura general de edad de la población de un país y las pautas de convivencia, sino también la carga de comorbilidad, la prevalencia de la obesidad y los hábitos de fumar, así como factores psicológicos sociales y de la sociedad. Otros incluyen la heterogeneidad de los enfoques de ensayo y notificación, las variaciones en las capacidades del sistema de atención de la salud y en el régimen de atención de la salud e incluso en el régimen político. También se han examinado diferentes cepas de virus o incluso factores ambientales como la contaminación atmosférica, así como las posibles diferencias en la variabilidad genética o incluso la "inmunidad entrenada" inducida por ciertas vacunas vivas como el bacilo de Calmette-Guérin (véanse las referencias en [Hoffmann C 2020](#)).

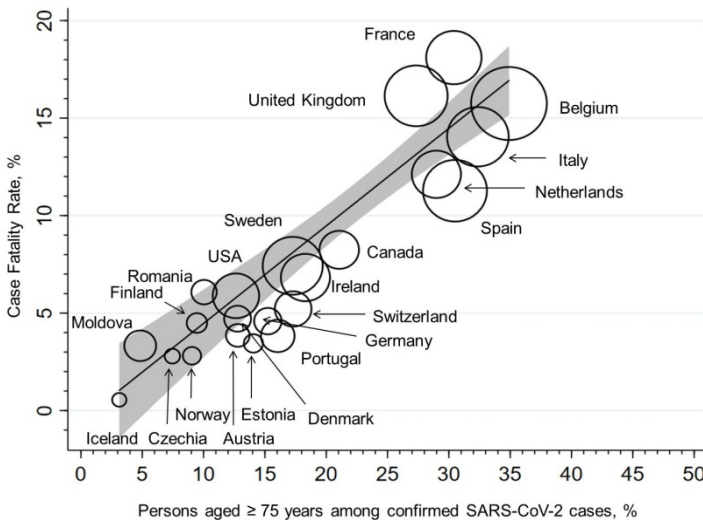
Probablemente podemos excluir la mayoría de estas especulaciones. El SARS-CoV-2 no es más mortal en Italia (CFR 10,2%), Reino Unido (7,1%) o Suecia (6,0%), en comparación con Eslovaquia (0,3%), Israel (0,8%), India (1,5%) o EE.UU. (2,7%). En cambio, hay tres factores principales que deben tenerse en cuenta:

- La edad de la pandemia, especialmente de la población que se ve afectada por primera vez. Los datos de los 20 países europeos más afectados y de los Estados Unidos y Canadá muestran que la varianza de la tasa de letalidad bruta de COVID-19 está determinada predominantemente (80-96%) por la proporción de personas mayores a las que se les diagnostica el SARS-CoV-2 ([Hoffmann C 2020](#)). Cabe señalar que la distribución por edades de las infecciones por el SARS-CoV-2 aún dista mucho de ser homogénea. La proporción de personas mayores de 70 años entre los casos confirmados de SARS-CoV-2 todavía difiere notablemente entre los países, y oscila entre el 5% y el 40% (Figura 1).
- Las políticas (y capacidades) de los países para realizar tests. Cuantas menos personas se sometan a pruebas (se establecen tres grupos de personas: todas las personas, sólo los pacientes sintomáticos o sólo los que tienen síntomas graves), mayor será la mortalidad. En Alemania, por ejemplo, se pusieron en mar-

cha rápidamente sistemas de pruebas y laboratorios de gran capacidad en el plazo de unas semanas en enero (Stafford 2020).

- Etapa de la epidemia. Algunos países han experimentado su primera (o segunda) ola de forma temprana mientras que otros se han quedado atrás por unos pocos días o semanas. Las tasas de mortalidad sólo reflejan la tasa de infección de las 2 a 4 semanas anteriores.

No cabe duda de que la marcada variación de la tasa de letalidad entre los países disminuirá con el tiempo, por ejemplo, si los países menos afectados, como Corea o Singapur, no protegen a sus grupos de edad más avanzada; o si los países con tasas elevadas al principio (como Italia, Bélgica o Suecia) empiezan a implementar programas masivos de test en los grupos de edad más jóvenes. Este proceso ya ha comenzado. En Bélgica, por ejemplo, la tasa de letalidad llegó a su punto máximo el 11 de mayo con una impactante tasa del 16,0%; ahora ha bajado al 6,3%. La tasa de letalidad en los EE.UU. llegó a su punto máximo el 16 de mayo (6,1%) y ahora es menos de la mitad de eso. Alemania comenzó con una tasa de letalidad sorprendentemente baja del 0,2% a finales de marzo (lo que provocó mucha atención incluso en los artículos científicos), alcanzó un máximo el 18 de junio (4,7%) y ahora (10 de octubre) está en el 3,0%.



**Figura 1.** Asociación entre la tasa de letalidad y la proporción de personas mayores de 75 años entre todos los casos confirmados de SRAS-CoV-2 ( $R^2=0,8034$ ,  $p<0,0001$ ). El tamaño de los círculos refleja el número de muertes asociadas a COVID-19 por millón de habitantes en cada país; el gráfico de predicción de ajuste lineal con un intervalo de confianza del 95% se estimó mediante una regresión lineal ponderada (peso = número total de muertes asociadas a COVID-19).



## Tasa de letalidad entre los trabajadores de la salud, poblaciones bien definidas

En las poblaciones bien supervisadas en las que es poco probable o puede determinarse en gran medida la falta de notificación, las tasas de mortalidad pueden reflejar mejor la "verdadera" tasa de letalidad por COVID-19. Esto se aplica a los trabajadores de la salud, pero también a las poblaciones de brotes "bien definidos" (limitados) y en las poblaciones con datos serológicos disponibles. Las bajas tasas de mortalidad en estas poblaciones son notables.

- En un amplio estudio de 3.387 trabajadores de la salud de China infectados con el SARS-CoV-2, sólo murieron 23, lo que corresponde a una tasa de mortalidad del 0,68%. La mediana de edad fue de 55 años (rango, 29 a 72), y 11 de los 23 trabajadores de la salud fallecidos se habían reincorporado al trabajo desde su jubilación (Zhan 2020). Los estudios actuales en los Estados Unidos han encontrado estimaciones de mortalidad similares de 0,3-0,6% (CDC 2020). De los 27 trabajadores de la salud que murieron a causa de COVID-19 hasta mediados de abril, 18 eran mayores de 54 años. Las bajas tasas de mortalidad generales se debieron probablemente al hecho de que los trabajadores de la salud eran más jóvenes y sanos, pero también a que se habían sometido a pruebas más temprano y con mayor frecuencia.
- En el crucero Diamond Princess, al 31 de mayo, el número total de infectados llegó a 712, y 13 pacientes murieron por la enfermedad que provocó una tasa de letalidad del 1,8% (Moriarty 2020). Cabe destacar que alrededor del 75% de los pacientes del Diamond Princess tenía 60 años o más, muchos de ellos tenían ochenta. Proyectando la tasa de letalidad del Diamond Princess en la estructura de edad de la población general, la mortalidad estaría en un rango de 0,2-0,4%.
- Según una investigación del brote del USS Theodore Roosevelt en la costa, sólo 6/736 marineros infectados fueron hospitalizados, y uno (un "miembro veterano de la lista de 40 años") murió durante el período de estudio (CFR 0,1%) (Alvarado 2020).
- Utilizando seroprevalencias basadas en la población en Ginebra (Suiza) y después de tener en cuenta la demografía, la tasa de mortalidad por infección en toda la población fue del 0,64% (0,38-0,98) (Pérez-Sáez 2020).

## La tasa de letalidad comparada con la gripe

Se necesita más tiempo y datos antes de que la pandemia COVID-19 pueda ser comparada con precisión con las pandemias pasadas. Pero, ¿qué es lo que hace al SARS-CoV-2 diferente del virus de la gripe pandémica? No es sólo que el SARS-CoV-2 sea un nuevo patógeno y la gripe no lo sea y que las enfermedades difieran clínicamente.

El cuadro es más complejo. También depende de la temporada de gripe de la que se está hablando - la mortalidad excesiva de la pandemia de gripe osciló entre extrema (1918) y leve (2009) en los últimos 100 años. Otra diferencia clave entre el SARS-CoV-2 y la gripe pandémica es la distribución por edades de los pacientes que están gravemente enfermos. La mortalidad debida al SARS-CoV-2 y al SARS-CoV está fuertemente sesgada hacia las personas mayores de 70 años, muy diferente de la de las pandemias de gripe de 1918 y 2009.

Las estimaciones agrupadas de la mortalidad por todas las causas de 24 países europeos para el período marzo-abril de 2020 mostraron que el exceso de mortalidad de COVID-19 en particular afectaba a  $\geq 65$ -años de edad (91% de todas las muertes por exceso) y en mucho menor medida a los de 45-64 (8%) y 15-44 años de edad (1%) (Vestergaard 2020). El exceso de mortalidad de COVID-19 es notablemente mayor que el de las grandes pandemias de gripe del pasado. Por ejemplo, la pandemia de gripe A H1N1 de 2009 provocó en todo el mundo 201.200 muertes respiratorias (rango 105.700-395.600) y 83.300 muertes cardiovasculares adicionales (Dawood 2012). Esta cifra es muy inferior a las muertes causadas por el COVID-19 hasta la fecha. Según un examen reciente, el riesgo para la población de ser admitido en la unidad de cuidados intensivos es de cinco a seis veces mayor en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 que en los que sufrieron la pandemia de gripe bastante leve de 2009 (Petersen 2020).

En la ciudad de Nueva York, un estudio analizó los índices de mortalidad estandarizados de las pandemias y epidemias de comparación en relación con la primera ola de COVID-19 (Muscatello 2020). En las personas mayores, la mortalidad de COVID-19 hasta junio de 2020 fue más de 10 veces superior a la de una temporada de gripe grave, y más de 300 veces superior a la de la pandemia de gripe de 2009-2010. En comparación con la catastrófica ola invernal de 1918-1919 de la pandemia de gripe, hay marcadas diferencias para los distintos grupos de edad. La gripe de 1918-1919 tuvo una alta mortalidad, especialmente en personas más jóvenes (5-15 años; ~25% del total de muertes), posiblemente debido a la mejora de la dependencia de los anticuerpos y a las "tormentas de citoquinas" en personas más jóvenes, pero también debido a cierta protección cruzada de los brotes de gripe anteriores entre las personas de más edad. En comparación con la COVID-19, la tasa de mortalidad general ajustada por edad de la gripe de 1918-1919 fue 6,7 veces mayor. En las personas más jóvenes (< 45 años), el índice de mortalidad estandarizada (SMR) fue de 42; es decir, 42 veces más alta para la gripe en 1918-1919 que para la COVID-19. Sin embargo, en las personas mayores de 44 años, el índice de mortalidad estandarizada fue de 0,56; es decir, un 44% más baja en 1918-19 que en COVID-19.

Modelando escenarios sin medidas de mitigación apropiadas, las simulaciones predicen picos increíblemente altos en los casos activos y números alarmantemente altos de muertes en el futuro. En Alemania, por ejemplo, 32 millones de infecciones tota-

les darían lugar a 730.000 muertes en el curso de la epidemia, lo que parecería ocurrir sólo a finales del verano de 2021 en el supuesto de que no se disponga de un tratamiento fiable antes de esa fecha (Barbarroja 2020).

## La edad avanzada

Desde el comienzo de la epidemia, la edad avanzada se ha identificado como un importante factor de riesgo para la gravedad de la enfermedad (Huang 2020, Guan 2020). En Wuhan, había una clara y considerable dependencia de la edad en los riesgos de infecciones sintomáticas (susceptibilidad) y de resultados (fatalidad) (Wu 2020). El informe resumido del CDC chino encontró una tasa de mortalidad del 2,3%, lo que representa 1023 de los 44.672 casos confirmados (Wu 2020). La mortalidad aumentó notablemente en las personas mayores. En los casos de 70 a 79 años, la tasa de letalidad fue del 8,0% y los casos en mayores de 80 años tuvieron una tasa de letalidad del 14,8%. Ahora hay cada vez más datos de estimaciones basadas en serologías que indican que lo mismo ocurre con el riesgo de mortalidad por infección. Después de tener en cuenta la demografía y la seroprevalencia específica de la edad, el riesgo de mortalidad por infección fue del 0,0092% (95% CI 0,0042-0,016) para los individuos de 20 a 49 años, del 0,14% (0,096-0,19) para los de 50 a 64 años, pero del 5,6% (4,3-7,4) para los de 65 años o más (Perez-Saez 2020).

En los últimos meses, estos datos han sido confirmados por casi todos los estudios publicados en todo el mundo. En casi todos los países, los grupos de edad de 60 años o más contribuyen a más del 90% de todos los casos de muerte.

- En un gran registro que analiza la epidemia en el Reino Unido en 20.133 pacientes, la edad mediana de los 5165 pacientes (26%) que murieron en el hospital a causa de COVID-19 fue de 80 años (Docherty 2020).
- Entre 1591 pacientes admitidos en la UCI en Lombardía, Italia, los pacientes mayores (> 63 años) tuvieron una mortalidad notablemente más alta que los pacientes más jóvenes (36% vs. 15%). De 362 pacientes mayores de 70 años, la mortalidad fue del 41% (Grasselli 2020).
- Según el Instituto Nacional de Salud de Italia, un análisis de los primeros casos de muerte en 2003, la edad mediana era de 80,5 años. Sólo 17 (0,8%) tenían 49 años o menos, y el 88% eran mayores de 70 años (Livingston 2020).
- El análisis detallado de la mortalidad por todas las causas en los focos de tensión italianos mostró que la desviación de las muertes por todas las causas en comparación con años anteriores durante los picos epidémicos se debía en gran medida al aumento de las muertes entre las personas de edad, especialmente en los hombres (Piccininni 2020, Michelozzi 2020).

- En 5700 pacientes admitidos en los hospitales de Nueva York, se produjo un aumento espectacular de la mortalidad en los grupos de edad más avanzada, que alcanzó el 61% (122/199) en los hombres y el 48% (115/242) en las mujeres mayores de 80 años (Richardson 2020).
- La edad mediana de 10.021 pacientes adultos de COVID-19 admitidos en 920 hospitales alemanes era de 72 años. La mortalidad fue del 53% en los pacientes ventilados mecánicamente (n=1727), alcanzando el 63% en los pacientes de 70 a 79 años y el 72% en los de 80 años o más (Karagiannidis 2020).
- En un brote notificado por el condado de King, Washington, se observó un total de 167 casos confirmados en 101 residentes (edad mediana de 83 años) de un centro de atención a largo plazo en 50 trabajadores de la salud (HCW, edad mediana de 43 años) y en 16 visitantes. La tasa de letalidad de los casos fue del 33,7% entre los residentes y del 0% entre los trabajadores sanitarios (McMichael 2020).

No cabe duda de que la edad avanzada es, hasta ahora, el factor de riesgo más importante para la mortalidad. Los países que no protegen a su población de edad avanzada por diferentes razones (como Italia, Bélgica o Suecia) se enfrentan a una tasa de mortalidad más elevada, mientras que los que no tienen muchos pacientes de edad avanzada infectados por el SRAS-CoV-2 (como la República de Corea, Singapur y Australia) tienen tasas notablemente más bajas.

¿Cuáles son las razones? La lesión endotelial grave como se observa en los pacientes críticamente enfermos (Ackermann 2020) y la endoteliopatía es una parte esencial de la respuesta patológica a la COVID-19 grave, que conduce a la insuficiencia respiratoria, la disfunción multiorgánica y la trombosis (Goshua 2020). Las células endoteliales circulantes son un marcador de lesión endotelial en COVID-19 grave (Guervilly 2020) y existe un efecto citotóxico directo y rápido del plasma recogido de pacientes en estado crítico sobre las células endoteliales vasculares (Rauch 2020). Por lo tanto, es tentador especular que la lesión endotelial será particularmente dañina en los pacientes mayores con aterosclerosis.

Pero tal vez no todo se deba a la arteriosclerosis. "Inflamación", un denominador común de la fragilidad asociada a la edad, también puede contribuir al grave curso de COVID-19 en las personas mayores. Una hipótesis es que las células inflamatorias preexistentes, incluyendo poblaciones senescentes y adipocitos, crean el fenotipo inflamatorio que amplifica los eventos inflamatorios subsiguientes. No obstante, las altas cantidades de inflamación por sí solas no explican la devastadora destrucción de los tejidos y puede ser que los cambios asociados a la edad en las células T desempeñen un papel en la inmunopatología (revisión: Akbar 2020). Cada vez hay más pruebas de que la coordinación de las respuestas específicas al antígeno del SARS-CoV-2 se ve alterada en las personas de edad. La escasez de células T ingenuas tam-

bién se asoció con el envejecimiento y el final nefasto de la enfermedad (Rydyznski 2020).

## Sexo y etnia

Un hallazgo sorprendente es la menor mortalidad en las pacientes femeninas, evidente en casi todos los datos disponibles. En Italia, por ejemplo, el sexo masculino era un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad en la UCI con un coeficiente de riesgo de 1,57 (Grasselli 2020). Utilizando una plataforma de análisis de la salud que cubre el 40% de todos los pacientes en Inglaterra, la muerte relacionada con COVID-19 se asoció con ser varón, con un cociente de riesgo de 1,59 (IC del 95%: 1,53-1,65) (Williamson 2020). El estudio de registro más grande hasta ahora con datos detallados sobre demografía y otros factores clínicos se muestra en la Tabla 3. Hay algunas pruebas de que existen diferencias específicas de cada sexo en las características clínicas y el pronóstico y que la presencia de comorbilidades tiene menos impacto en las mujeres (Meng 2020). Se ha especulado que la mayor vulnerabilidad en los hombres se debe a la presencia de inflamación sistémica subclínica, sistema inmunológico embotado, regulación a la baja de la ECA2 y envejecimiento biológico acelerado (Bonafé 2020).

Un análisis a fondo realizado en 137 pacientes de COVID-19 descubrió que los pacientes varones tenían niveles plasmáticos más altos de citoquinas inmunes innatas como la IL-8 y la IL-18 junto con una inducción más robusta de monocitos no clásicos. Una respuesta deficiente de las células T se correlacionaba negativamente con la edad de los pacientes y se asociaba con peores resultados de la enfermedad en los pacientes varones, pero no en las mujeres. Por el contrario, las citoquinas inmunes innatas más altas se asociaron con una peor progresión de la enfermedad en los pacientes femeninos, pero no en los masculinos (Takahashi 2020). Es necesario incorporar los nuevos conocimientos sobre las vías biológicas básicas que subyacen a las diferencias de género en las respuestas inmunitarias en las actividades de investigación sobre la patogénesis y la patología del SARS-CoV-2 con el fin de determinar los objetivos de las intervenciones terapéuticas destinadas a mejorar la función inmunológica antiviral y la resistencia de las vías respiratorias pulmonares, reduciendo al mismo tiempo la inflamación patógena en el COVID-19 (examen: Bunders 2020).

Las minorías étnicas pueden verse desproporcionadamente afectadas por la pandemia de COVID-19. Entre los primeros 1,3 millones de casos de COVID-19 confirmados en laboratorio e informados a los CDC hasta el 30 de mayo de 2020, el 33% de las personas eran hispanas (que representan el 18% de la población de EE.UU.), el 22% (13%) eran negras y el 1,3% (0,7%) eran indígenas americanos no hispanos o nativos de Alaska (Stoke 2020). Sin embargo, en un gran estudio de cohorte con 5902 pacientes de COVID-19 tratados en un solo centro médico académico de Nueva York, los

resultados de supervivencia de los pacientes negros e hispanos no hispanos fueron al menos tan buenos como los de sus homólogos blancos no hispanos al controlar la edad, el sexo y las comorbilidades (Kabarriti 2020). Varios otros estudios estadounidenses tampoco han encontrado diferencias, después de controlar los factores de confusión como la edad, el sexo, la obesidad, las comorbilidades cardiopulmonares, la hipertensión y la diabetes (McCarty 2020, Muñoz-Price 2020, Yehia 2020). Hay algunas pruebas que indican una espera más larga para acceder a la atención entre los pacientes negros en los EE.UU., lo que resulta en una enfermedad más grave al presentarse en los centros de atención de salud (Price-Haywood 2020).

Tabla 3. Edad y comorbilidades en un estudio de registro de gran tamaño (Docherty 2020), que proporciona análisis multivariantes y cocientes de riesgo.

Ratio de riesgo (95% CI)	Reino Unido, n = 15.194 Muerte
Edad 50-59 vs < 50	2.63 (2.06-3.35)
Edad 60-69 vs < 50	4.99 (3.99-6.25)
Edad 70-79 vs < 50	8.51 (6.85-10.57)
Edad > 80 vs < 50	11.09 (8.93-13.77)
Mujer	0.81 (0.75-0.86)
Enfermedad cardíaca crónica	1.16 (1.08-1.24)
Enfermedad pulmonar crónica	1.17 (1.09-1.27)
Enfermedad renal crónica	1.28 (1.18-1.39)
Hipertensión	
Diabetes	1.06 (0.99-1.14)
Obesidad	1.33 (1.19-1.49)
Trastorno neurológico crónico	1.18 (1.06-1.29)
Demencia	1.40 (1.28-1.52)
Malignidad	1.13 (1.02-1.24)
Enfermedad hepática moderada/grave	1.51 (1.21-1.88)

## Obesidad

Varios estudios han encontrado que la obesidad es un importante factor de riesgo (Goyal 2020, Petrilli 2019). Entre los primeros 393 pacientes consecutivos que fueron admitidos en dos hospitales de la ciudad de Nueva York, los pacientes obesos tenían más probabilidades de necesitar ventilación mecánica. La obesidad también era un

importante factor de riesgo en Francia (Caussy 2020), Singapur y los Estados Unidos, especialmente en los pacientes más jóvenes (Ong 2020, Anderson 2020). De 3222 adultos jóvenes (de 18 a 34 años) hospitalizados por COVID-19 en los EE.UU., 684 (21%) requirieron cuidados intensivos y 88 pacientes (2,7%) murieron. La obesidad mórbida y la hipertensión se asociaron con un mayor riesgo de muerte o de ventilación mecánica. Es importante destacar que los adultos jóvenes de 18 a 34 años con múltiples factores de riesgo (obesidad mórbida, hipertensión y diabetes) se enfrentaron a riesgos similares a los de 8862 adultos de mediana edad (35-64 años) sin estas condiciones (Cunningham 2020). En un examen reciente se han descrito algunas hipótesis sobre el impacto perjudicial de la obesidad en el curso de COVID-19 (Lockhart 2020), resumiendo los conocimientos actuales sobre los mecanismos subyacentes. Estos son:

1. Aumento de las citoquinas inflamatorias (potencian la respuesta inflamatoria).
2. Reducción de la secreción de adiponectina (abundante en el endotelio pulmonar).
3. Aumentos en los componentes del complemento circulante.
4. Resistencia sistémica a la insulina (asociada a la disfunción endotelial y al aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1).
5. Lípido ectópico depositado en los neumocitos de tipo 2 (predisponiéndose a la lesión pulmonar).

## Comorbilidades

Además de la edad avanzada y la obesidad, en la actual pandemia se han evaluado muchos factores de riesgo de enfermedades graves y de mortalidad.

En los primeros estudios realizados en China se determinó que las comorbilidades como la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes estaban asociadas a enfermedades graves y a la muerte (Guan 2020). Entre 1.590 pacientes hospitalizados de China continental, después de ajustar la edad y la condición de fumadores, la EPOC (proporción de riesgo, 2,7), la diabetes (1,6), la hipertensión (1,6) y la malignidad (3,5) fueron factores de riesgo para la muerte (Guan 2020). Docenas de estudios adicionales también han abordado los factores de riesgo (Shi 2020, Zhou 2020). Las puntuaciones de riesgo que han sido propuestas principalmente por los investigadores chinos son tan numerosas que no pueden ser discutidas aquí. Se derivaron principalmente de datos no controlados y su relevancia clínica sigue siendo limitada. Una versión interactiva de una calculadora de riesgo para pacientes hospitalizados (CIRC) relativamente sencilla, denominada "COVID-19 Inpatient Risk Calculator" (CIRC) y que se evaluó en 787 pacientes ingresados con enfermedad leve a moderada entre el 4 de marzo y el 24 de abril en cinco hospitales de los Estados Uni-

dos en Maryland y Washington (Garibaldi 2020) está disponible en [https://rsconnect.biostat.jhsph.edu/covid\\_predict](https://rsconnect.biostat.jhsph.edu/covid_predict) se puede consultar una versión interactiva

Se está discutiendo el fumar como factor de riesgo, así como la EPOC, las enfermedades renales y muchas otras. Entre los 1150 adultos ingresados en dos hospitales de la ciudad de Nueva York con COVID-19 en marzo, la edad avanzada, la enfermedad cardíaca crónica (HR ajustada de 1,76) y la enfermedad pulmonar crónica (2,94) se asociaron de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria (Cummings 2020).

El principal problema de todos los estudios publicados hasta la fecha es que sus datos no controlados son susceptibles a la confusión y no prueban la causalidad. Lo que es más importante, cuanto mayores son los números, más imprecisa es la definición de una comorbilidad determinada. ¿Qué es una "enfermedad cardíaca crónica", una hipertensión leve y bien controlada o una cardiomiopatía grave? Las manifestaciones clínicas y la relevancia de una determinada comorbilidad pueden ser muy heterogéneas.

Cada vez hay más pruebas de que los factores sociodemográficos desempeñan un papel. Muchos estudios no se ajustaron a estos factores. Por ejemplo, en una gran cohorte de 3481 pacientes en Louisiana, EE.UU., el seguro público (Medicare o Medicaid), la residencia en un área de bajos ingresos y la obesidad se asociaron con mayores probabilidades de ingreso en el hospital (Price-Haywood 2020). Una investigación cuidadosa de la epidemia en la ciudad de Nueva York reveló que el Bronx, que tiene la proporción más alta de minorías raciales y étnicas, la mayor cantidad de personas que viven en la pobreza y los niveles más bajos de educación, tenía tasas más altas (casi el doble) de hospitalización y muerte relacionadas con COVID-19 que los otros 4 distritos de la ciudad de Nueva York: Brooklyn, Manhattan, Queens y Staten Island (Wadhwa 2020).

En conjunto, los grandes estudios de registro han encontrado coeficientes de riesgo de mortalidad ligeramente elevados para múltiples comorbilidades (Cuadro 3). Sin embargo, parece que la mayoría de los pacientes con afecciones preexistentes son capaces de controlar y erradicar el virus. Las comorbilidades desempeñan un papel importante en los que no se resuelven y no logran limitar la enfermedad a una infección de las vías respiratorias superiores y que desarrollan neumonía. Frente a la devastación que COVID-19 puede infligir no sólo a los pulmones sino a muchos órganos, incluidos los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones (buena reseña: Wadman 2020), parece plausible que una disminución de la capacidad cardiovascular y pulmonar empeore el resultado clínico en estos pacientes.

Sin embargo, en este momento, sólo podemos especular sobre el papel preciso de las comorbilidades y sus mecanismos para contribuir a la gravedad de la enfermedad.



¿Hay una mayor susceptibilidad? En un gran estudio poblacional realizado en Italia, los pacientes con COVID-19 tenían una mayor prevalencia de referencia de enfermedades y condiciones cardiovasculares (hipertensión, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica). La incidencia también aumentó en pacientes con hospitalizaciones previas por enfermedades cardiovasculares o no cardiovasculares (Mancia 2020). En un gran estudio realizado en el Reino Unido se encontraron algunas pruebas de posibles factores sociodemográficos asociados a una prueba positiva, entre ellos la privación, la densidad de población, el origen étnico y la enfermedad renal crónica (Lusignan 2020). Sin embargo, incluso estos estudios bien realizados no pueden descartar completamente el (probablemente fuerte) sesgo de sospecha de diagnóstico. Es más probable que los pacientes con comorbilidades se presenten para su evaluación y sean seleccionados para la prueba del SARS-CoV-2 de acuerdo con las directrices. Dado el elevado número de brotes nosocomiales, es posible que también corran un mayor riesgo de infección, simplemente debido a las mayores tasas de hospitalización.

## Predisposición

COVID-19 muestra un curso extremadamente variable, desde completamente asintomático hasta fulminantemente letal. En algunos casos afecta a personas jóvenes y aparentemente sanas, para las cuales la gravedad de la enfermedad no está causada ni por la edad ni por ninguna comorbilidad - basta pensar en el doctor chino Li Wenliang, que murió a la edad de 34 años a causa de COVID-19 (véase el capítulo *Los primeros 8 meses*, página 371). Hasta ahora, sólo se pueden hacer suposiciones. La notable heterogeneidad de los patrones de enfermedad desde un punto de vista clínico, radiológico e histopatológico ha llevado a especular que las respuestas idiosincrásicas de los pacientes individuales pueden estar en parte relacionadas con las variaciones genéticas subyacentes. Muchos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) a través de una variedad de genes (por ejemplo, ACE2, TMPRSS2, HLA, CD147, MIF, IFNG, IL6) han estado implicados en la patología e inmunología del SARS-CoV-2 y otros coronavirus patógenos (Ovsyannikova 2020). La “COVID-19 Host Genetics Initiative” reúne a la comunidad de genética humana para generar, compartir y analizar datos para conocer los determinantes genéticos de la susceptibilidad, la gravedad y los resultados de COVID-19 (CHGI 2020). Parece que las regiones del cromosoma 3 están significativamente asociadas con la severidad de COVID-19 a nivel de todo el genoma. La variante de riesgo en esta región confiere un odds ratio para requerir hospitalización de 1,6 (intervalo de confianza del 95%: 1,42-1,79).

Otros estudios clave se enumeran aquí:

- Un gran estudio identificó un grupo de genes de 3p21.31 como un locus de susceptibilidad genética en pacientes con COVID-19 con insuficiencia respiratoria y confirmó una posible implicación del sistema de grupos sanguíneos ABO

(Elinghaus 2020). Se encontró un mayor riesgo en el grupo sanguíneo A en comparación con otros grupos sanguíneos (odds ratio, 1,45; IC del 95%, 1,20 a 1,75) y un efecto protector en el grupo sanguíneo O en comparación con otros grupos sanguíneos (odds-ratio, 0,65; IC del 95%, 0,53 a 0,79)

- En un metaanálisis de 7 estudios que compararon 7503 pacientes positivos para el SARS-CoV-2 con 2.962.160 controles, los individuos positivos para el SARS-CoV-2 tuvieron más probabilidades de tener el grupo sanguíneo A (OR combinado 1,23; IC del 95%: 1,09-1,40) y menos probabilidades de tener el grupo sanguíneo O (OR combinado 0,77; IC del 95%: 0,67-0,88) (Golinelli 2020).
- Asociaciones entre los alelos de ApoEε4 y la gravedad de COVID-19, utilizando los datos del Biobanco del Reino Unido (Kuo 2020). Los homocigotos ApoEε4ε4 tuvieron más probabilidades de ser positivos en la prueba de COVID-19 (odds ratio 2,31; IC del 95%: 1,65-3,24) en comparación con los homocigotos ε3ε3. El alelo ApoEε4ε4 aumentó los riesgos de infección grave por COVID-19, independientemente de la demencia preexistente, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes de tipo 2.
- Un informe de Irán describe a tres hermanos de 54 a 66 años que murieron de COVID-19 después de menos de dos semanas de progreso fulminante. Los tres habían estado previamente sanos, sin enfermedades subyacentes (Yousefzadegan 2020).
- Dos familias con variantes raras de línea germinal en un gen innato inmunosensible, el receptor tipo Toll 7 (TLR7), que conduce a una enfermedad grave incluso en varones jóvenes que heredan el gen mutado en una sola copia de su cromosoma X (van der Made 2020).

Además de la predisposición genética, hay que considerar otras posibles razones para un curso severo: la cantidad de exposición viral (¿probablemente alta para Li Wenliang?), la ruta por la que el virus entra en el cuerpo, en última instancia también la virulencia del patógeno y una posible inmunidad (parcial) de enfermedades virales anteriores. Si se inhala profundamente un gran número de virus, lo que lleva rápidamente a una gran cantidad de virus en el sistema pulmonar, puede ser mucho peor que untar una pequeña cantidad de virus en la mano y, más tarde, llevarse la mano a la nariz. En este último caso, el sistema inmunológico del tracto respiratorio superior puede tener mucho más tiempo para limitar la propagación a los pulmones y otros órganos. Después de un brote en una base del ejército suizo, los soldados tenían que mantener en todo momento una distancia mínima de 2 m entre sí, y en las situaciones en que esto no podía evitarse (por ejemplo, en el entrenamiento militar), tenían que llevar una mascarilla facial quirúrgica. De los 354 soldados infectados antes de la implementación del distanciamiento social, el 30% cayó enfermo a causa de COVID-19. Mientras, ningún soldado de un grupo de 154 en el que las infec-

ciones aparecieron después de la implementación del distanciamiento social desarrolló COVID-19 (Bielecki 2020).

Las células T preexistentes y reactivas a la proteína S del SARS-CoV-2 también pueden desempeñar un papel, contribuyendo a las manifestaciones divergentes de COVID-19. Estas células representan clones de reacción cruzada, probablemente adquiridos durante infecciones anteriores con coronavirus humanos endémicos (HCoV). Se encontraron en un 35% de donantes sanos no expuestos al virus (Braun 2020). Sin embargo, aún no se ha determinado el efecto clínico de estas células T y otros factores inmunológicos en los resultados clínicos. Hay cientos de trabajos inmunológicos que se centran en la cuestión no resuelta de por qué algunos pacientes desarrollan una enfermedad grave, mientras que otros no (revisión: Gutiérrez 2020). También queda por ver si las células T proporcionan una protección a largo plazo contra la reinfección de SARS-CoV-2 y si existe una inmunidad natural inducida por las células T de reacción cruzada (Le Bert 2020, Mateus 2020).

En los próximos meses, tendremos una visión más clara de 1) los correlatos de la inmunoprotección, como los anticuerpos específicos del virus que limitan la enfermedad y 2) los correlatos de la disregulación inmunológica, como la sobreproducción de citoquinas que pueden promover la enfermedad.

## Sistemas sanitarios sobrecargados

La mortalidad también puede ser mayor en situaciones en que los hospitales no pueden proporcionar cuidados intensivos a todos los pacientes que los necesitan, en particular el soporte ventilatorio. Así pues, la mortalidad también estaría correlacionada con la carga de la atención sanitaria. Los datos preliminares muestran claras disparidades en las tasas de mortalidad entre Wuhan (> 3%), las diferentes regiones de Hubei (alrededor del 2,9% en promedio) y las demás provincias de China (alrededor del 0,7% en promedio). Los autores han postulado que es probable que esto esté relacionado con el rápido aumento del número de infecciones alrededor del epicentro del brote, que dio lugar a una insuficiencia de recursos sanitarios, lo que afectó negativamente a los resultados de los pacientes en Hubei, mientras que no fue así en otras partes de China (Ji 2020). En otro estudio se estimó que el riesgo de muerte en Wuhan era de hasta un 12% en el epicentro y de alrededor de un 1% en otras zonas más levemente afectadas (Mizumoto 2020).

Por último, puede haber diferencias entre los hospitales. En una cohorte de EE.UU. de 2215 adultos con COVID-19 que fueron admitidos en la UCI en 65 sitios, 784 (35,4%) murieron en 28 días. Sin embargo, la mortalidad mostró una amplia variación entre los hospitales (rango, 6,6%-80,8%). Uno de los factores bien conocidos asociados con la muerte fue un hospital con menos camas en la unidad de cuidados intensivos (Gupta 2020). Los pacientes admitidos en hospitales con menos de 50 ca-

mas en la UCI frente a al menos 100 camas en la UCI tenían un mayor riesgo de muerte (OR 3,28; IC del 95%, 2,16-4,99).

## Reactivaciones, reinfecciones

La inmunidad protectora del coronavirus estacional no es duradera (Edridge 2020). Hay varios informes de pacientes infectados con SARS-CoV-2 que volvieron a dar positivo después de pruebas de PCR negativas (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Estos datos han atraído mucha atención porque esto podría indicar reactivaciones así como reinfecciones. Sin embargo, después de una inspección más detallada de estos informes, no hay ninguna buena evidencia de reactivaciones o reinfecciones, y otras razones son mucho más probables. Siempre hay que tener en cuenta los problemas metodológicos de la PCR; los resultados pueden fluctuar considerablemente (Li 2020). La insuficiente recolección o almacenamiento de material son sólo dos ejemplos de los muchos problemas de la PCR. Incluso si todo se hace correctamente, puede esperarse que una PCR pueda fluctuar entre positiva y negativa en momentos en que los valores son bajos y la carga viral desciende al final de una infección (Wölfel 2020). El estudio más grande hasta la fecha encontró un total de 25 (14,5%) de 172 pacientes de COVID-19 dados de alta que tuvieron una prueba positiva en casa después de dos resultados de PCR negativos en el hospital (Yuan 2020). En promedio, el tiempo entre la última prueba negativa y la primera positiva fue de 7,3 (desviación estándar 3,9) días. No hubo diferencias para los pacientes que permanecieron negativos. Esto y el corto período de tiempo sugieren que en estos pacientes no se esperan reactivaciones.

Sin embargo, en los últimos meses se han notificado varios casos de reinfecciones verdaderas (virologicamente probadas: cepas filogenéticamente distintas) (Hasta 2020, Gupta 2020, Van Elslande 2020). En la mayoría de los casos, el segundo episodio fue más leve que el primero. Sin embargo, hay por lo menos un caso en que la segunda infección fue más grave, potencialmente debido a la mejora inmunológica, la adquisición de una cepa más patógena, o tal vez un mayor inóculo de la infección ya que la segunda exposición se produjo a través de contactos domésticos (Larson 2020). Hasta ahora, sin embargo, estos son informes de casos anecdóticos.

Los estudios en animales sugieren que la reinfección es poco probable (Chandrashekar 2020). Después de la eliminación inicial del virus y en el día 35 después de la infección viral inicial, 9 macacos rhesus fueron re infectados con las mismas dosis de virus que se utilizaron para la infección primaria. Se observó ARN viral muy limitado en el lavado broncoalveolar el día 1, sin que se detectara ningún ARN viral en los puntos de tiempo posteriores. Estos datos muestran que la infección por SARS-CoV-2 indujo una inmunidad protectora contra la reexposición en primates no humanos. Cada vez hay más pruebas de una inmunidad duradera y robusta de las células T que se genera tras una infección natural de SARS-CoV-2 (Neidleman 2020).

Las reactivaciones así como las nuevas infecciones rápidas serían muy inusuales, especialmente para los coronavirus. Si se hacen muchas pruebas, se encontrará un número de estos pacientes que vuelven a dar positivo después de repetidas PCR negativas y convalecencia clínica. Es probable que el fenómeno esté sobrevalorado. La mayoría de los pacientes se recuperan de todos modos; además, no está claro si la nueva positividad en la PCR es sinónimo de infecciosidad.

## Secuelas a largo plazo

Los profundos impedimentos físicos asociados con la enfermedad crítica de COVID-19 son bien conocidos. Muchos pacientes con COVID-19 grave, especialmente los pacientes mayores y los que padecen SDRA, sufrirán complicaciones a largo plazo por la estancia en la unidad de cuidados intensivos y por los efectos del virus en múltiples sistemas del cuerpo como el pulmón, el corazón, los vasos sanguíneos y el SNC. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que incluso en algunas personas más jóvenes con COVID-19 no grave la enfermedad puede continuar durante semanas, incluso meses. Los síntomas persistentes en estas personas llamadas "de larga duración" fluctúan y van desde la fatiga severa, la falta de aire, la frecuencia cardíaca rápida con un esfuerzo mínimo, el dolor de pecho, la pericarditis/miocarditis, la ronquera, las manifestaciones cutáneas y la pérdida de cabello, la dislexia adquirida, los dolores de cabeza, la pérdida de memoria, las fiebres recurrentes, los dolores en las articulaciones y la diarrea. Los síntomas pueden surgir por varios mecanismos, entre ellos el daño directo a los órganos y la afectación de la función inmunológica y el sistema nervioso autónomo. Los siguientes documentos clave abordan los hallazgos post-agudos en pacientes con COVID-19 entre leve y moderado.

- En Roma, 143 pacientes dados de alta del hospital fueron evaluados después de una media de 60 días tras la aparición del primer síntoma de COVID-19. Durante la hospitalización, el 73% tenía evidencia de neumonía pero sólo el 15% y el 5% recibieron ventilación no invasiva o invasiva, respectivamente. Sólo el 13% estaba completamente libre de cualquier síntoma relacionado con COVID-19, mientras que el 32% tenía 1-2 síntomas y el 55% tenía 3 o más. Muchos pacientes informaron de fatiga (53%), disnea (43%), dolor en las articulaciones (27%) y dolor en el pecho (28%). Se observó un empeoramiento de la calidad de vida (QoL) en el 44% de los pacientes (Carfi 2020).
- En París, se evaluaron los síntomas persistentes y la calidad de vida de 120/222 pacientes dados de alta de una unidad de COVID-19, a una media de 111 días después de su admisión. Los síntomas persistentes más comunes fueron la fatiga (55%), la disnea (42%), la pérdida de memoria (34%), los trastornos de concentración y del sueño (28% y 31%, respectivamente) y la caída del cabello (20%). Cabe destacar que los pacientes de la sala y de la UCI no mostraron diferencias con

respecto a estos síntomas. En ambos grupos, EQ-5D (movilidad, autocuidado, dolor, ansiedad o depresión, actividad habitual) mostró una ligera diferencia en el dolor en el grupo de UCI (Garrigues 2020).

- Los únicos datos de EE.UU. hasta la fecha, incluyendo una muestra aleatoria de adultos que dieron positivo en una visita ambulatoria (Tenforde 2020). Las entrevistas telefónicas se realizaron en una mediana de 16 (14-21) días después de la fecha de la prueba. De los 292 encuestados, el 94% informó de que había experimentado uno o más síntomas en el momento de la prueba; el 35% de ellos informó de que no había vuelto a su estado de salud habitual en la fecha de la entrevista, lo que aumentó del 26% (los que tenían entre 18 y 34 años) al 47% ( $\geq 50$  años).
- Estado físico antes y después de la infección en 199 jóvenes reclutas militares, predominantemente hombres (Cramer 2020) de Suiza. Los reclutas se habían sometido a una prueba de aptitud física "de referencia", realizada 3 meses antes de un gran brote de COVID-19 en la compañía, que incluía una carrera de resistencia progresiva. Los valores de referencia de la aptitud física se compararon con una prueba de aptitud en una mediana de 45 días después del diagnóstico de SARS-CoV-2. Los participantes fueron agrupados en grupos de convalecientes con COVID-19 sintomático (n=68), casos asintomáticos (n=77) y un grupo ingenuo sin síntomas o evidencia de laboratorio de infección por SARS-CoV-2 (n=54). Resultados: ninguna de las pruebas de fuerza difirió significativamente entre los grupos. Sin embargo, hubo una disminución significativa del VO<sub>2</sub> máximo entre los convalecientes en comparación con los grupos ingenuos e infectados asintomáticos. Alrededor del 19% de los convalecientes de COVID-19 tuvieron una disminución de más del 10% en el VO<sub>2</sub> max, mientras que ninguno de los reclutas ingenuos mostró tal disminución.
- El mejor estudio hasta la fecha sobre temas cardíacos, incluyendo 100 pacientes con COVID-19 con una edad media de 49 años (Puntmann 2020). El tiempo medio entre el diagnóstico y la resonancia magnética cardíaca (RMC) fue de 71 (64-92) días. La mayoría de los pacientes se recuperaron en su casa (n=67), con sólo síntomas mínimos o moderados (n=49) o sin ningún síntoma siquiera (n=18). En comparación con el estado previo a la COVID-19, el 36% notificó una continua falta de aliento y agotamiento general, de los cuales 25 notaron síntomas durante actividades diarias no habituales, como las tareas domésticas. La RMC reveló una implicación cardíaca en el 78% y una inflamación miocárdica continua en el 60%, independientemente de las condiciones preexistentes, la gravedad de la COVID-19 o del momento del diagnóstico. Los autores concluyeron que "los participantes con una relativa escasez de afecciones cardiovasculares preexistentes y con una recuperación mayormente domiciliaria tenían una afectación inflamatoria cardíaca frecuente, similar a la del subgrupo hospitalizado".

- Un examen completo de RMC en 26 atletas competitivos, entre ellos 14 asintomáticos y 12 con sólo síntomas leves. La RMC se realizó 11-53 días después de la cuarentena recomendada ([Rajpal 2020](#)). En total, 4/26 (15%) tuvieron hallazgos sugestivos de miocarditis y 8/26 (31%) mostraron cambios sugestivos de una lesión miocárdica previa. En 7/12 de los pacientes con hallazgos patológicos, la RMC se había realizado al menos tres semanas después del resultado positivo de la prueba de SARS-CoV-2.
- Resonancia magnética en 60 pacientes con COVID-19 (47 clasificados como leves), realizada a una media de 97 días desde el inicio de los síntomas. En comparación con 39 voluntarios sin COVID-19, emparejados por edad y sexo, los pacientes recuperados de COVID-19 mostraron anomalías volumétricas y microestructurales que se detectaron principalmente en los corticosteroides olfativos centrales y parcialmente en la sustancia blanca del hemisferio derecho. Según los autores, estas anomalías podrían causar una carga a largo plazo a los pacientes de COVID-19 después de la recuperación ([Lu 2020](#)).

En conjunto, los datos clínicos son todavía escasos. Sin embargo, es desdeñable atribuir los síntomas persistentes después de la COVID-19 leve o moderada a la ansiedad o la depresión o etiquetarlos como anecdóticos. Los "portadores de COVID-19 a largo plazo" no son hipocondríacos. Existe una necesidad urgente de cuantificar las complicaciones a largo plazo de manera adecuada y precisa, incluyendo a los pacientes no hospitalizados con enfermedades leves, y se están llevando a cabo varios estudios prospectivos (Revisiones: [Alwan 2020](#), [Greenhalgh 2020](#), [Marshall 2020](#), [Yelin 2020](#)).

## Perspectiva para el futuro

En los próximos meses, los estudios serológicos darán una idea más clara del verdadero número de pacientes asintomáticos y de aquellos con síntomas inusuales. Más importante aún, tenemos que aprender más sobre los factores de riesgo de enfermedades graves para adaptar las estrategias de prevención. La edad avanzada es el principal factor de riesgo, pero no el único. Recientemente, un paciente de 106 años de edad con COVID-19 se recuperó en el Reino Unido. Hay que dilucidar los mecanismos precisos de cómo las comorbilidades (y los medicamentos) pueden contribuir a aumentar el riesgo de que se produzca un curso de enfermedad grave. Los estudios genéticos e inmunológicos deben revelar la susceptibilidad y la predisposición para los cursos severos y leves. ¿Quién está realmente en riesgo, y quién no? Poner en cuarentena sólo a los ancianos es demasiado fácil.

## Referencias

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32437596>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatadasari I, et al. **Thrombocytopenia as an initial manifestation of Covid-19; Case Series and Literature review.** Br J Haematol. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369609>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16769>
- Akbar AN, Gilroy DW. **Aging immunity may exacerbate COVID-19.** Science. 2020 Jul 17;369(6501):256-257. PubMed: <https://pubmed.gov/32675364>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb0762>
- Akbar AN, Gilroy DW. **Aging immunity may exacerbate COVID-19.** Science 17 Jul 2020; Vol. 369, Issue 6501, pp. 256-257. Full-text: <https://science.sciencemag.org/content/369/6501/256>
- Alvarado GR, Pierson BC, Teemer ES, Gama HJ, Cole RD, Jang SS. **Symptom Characterization and Outcomes of Sailors in Isolation After a COVID-19 Outbreak on a US Aircraft Carrier.** JAMA Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2020981. PubMed: <https://pubmed.gov/33001200>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20981>
- Alwan NA, Attree E, Blair JM, et al. **From doctors as patients: a manifesto for tackling persisting symptoms of covid-19.** BMJ. 2020 Sep 15;370:m3565. PubMed: <https://pubmed.gov/32933949>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3565>
- Alwan NA. **Track COVID-19 sickness, not just positive tests and deaths.** Nature. 2020 Aug;584(7820):170. PubMed: <https://pubmed.gov/32782377>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02335-z>
- Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, et al. **Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection : A Retrospective Cohort Study.** Ann Intern Med. 2020 Nov 17;173(10):782-790. PubMed: <https://pubmed.gov/32726151>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3214>
- Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. **Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series.** BMJ. 2020 May 29;369:m1996. PubMed: <https://pubmed.gov/32471884>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
- Arjomandi Rad A, Vardanyan R, Tas NR. **Ibuprofen and thromboembolism in SARS-COV2.** J Thromb Haemost. 2020 May 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32415902>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jth.14901>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Baig AM. **Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.** CNS Neurosci Ther. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32266761>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. **ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series.** N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302081>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
- Barbarossa MV, Fuhrmann J, Meinke JH, et al. **Modeling the spread of COVID-19 in Germany: Early assessment and possible scenarios.** PLoS One. 2020 Sep 4;15(9):e0238559. PubMed: <https://pubmed.gov/32886696>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238559>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Bielecki M, Züst R, Siegrist D, et al. **Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 29;ciaa889. PubMed: <https://pubmed.gov/32594121>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa889>
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. **Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System.** JAMA. 2020 Aug 25;324(8):799-801. PubMed: <https://pubmed.gov/32702090>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
- Bolay H, Gul A, Baykan B. **COVID-19 is a Real Headache!** Headache 2020 May 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32412101>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/head.13856>



- Bonafè M, Prattichizzo F, Giuliani A, Storci G, Sabbatinelli J, Olivieri F. **Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes.** *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 May 3;S1359-6101(20)30084-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32389499>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.005>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Borras-Bermejo B, Martínez-Gómez X, San Miguel MG, et al. **Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Nursing Homes, Barcelona, Spain, April 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep;26(9):2281-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32574139>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202603>
- Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. **Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 16;383(3):288-290. PubMed: <https://pubmed.gov/32369280>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>
- Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. **SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19.** *Nature.* 2020 Nov;587(7833):270-274. PubMed: <https://pubmed.gov/32726801>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
- Buitrago-García D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. **Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis.** *PLoS Med.* 2020 Sep 22;17(9):e1003346. PubMed: <https://pubmed.gov/32960881>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346>. eCollection 2020 Sep
- Bunders MJ, Altfeld M. **Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions.** *Immunity.* 2020 Sep 15;53(3):487-495. PubMed: <https://pubmed.gov/32853545>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. **Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19.** *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603-605. PubMed: <https://pubmed.gov/32644129>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Causy C, Pattou F, Wallet F, et al. **Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jul;8(7):562-564. PubMed: <https://pubmed.gov/32437642>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1)
- CDC Covid Response Team. **Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 17;69(15):477-481. PubMed: <https://pubmed.gov/32298247>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques.** *Science.* 2020 May 20:eabc4776. PubMed: <https://pubmed.gov/32434946>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. **High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32251612>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- Chen R, Liang W, Jiang M, et al. **Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China.** *Chest.* 2020 Apr 15. pii: S0012-3692(20)30710-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32304772>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. **Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis.** *Gastroenterology.* 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251668>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- Chi Y, Ge Y, Wu B, et al. **Serum Cytokine and Chemokine profile in Relation to the Severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China.** *J Infect Dis.* 2020 Jun 21:jiaa363. PubMed: <https://pubmed.gov/32563194>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa363>
- Colling ME, Kanthi Y. **COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms.** *Vasc Med.* 2020 Jun 19:1358863X20932640. PubMed: <https://pubmed.gov/32558620>. Full-text: <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>

- Connors JM, Levy JH. **COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation.** Blood. 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32339221>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.202006000>
- COVID-19 Host Genetics Initiative. **The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic.** Eur J Hum Genet. 2020 Jun;28(6):715-718. PubMed: <https://pubmed.gov/32404885>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>
- Cramer GAG, Bielecki M, Züst R, Buehrer TW, Stanga Z, Deuel JW. **Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020.** Euro Surveill. 2020 Sep;25(36):2001542. PubMed: <https://pubmed.gov/32914744>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001542>
- Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. **Acute Cor Pulmonale in Critically ill Patients with Covid-19.** N Engl J Med. 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32374956>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010459>
- Crosby SS. **My COVID-19.** Ann Intern Med. 2020 Aug 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32777184>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-5126>
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. **Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study.** Lancet. 2020 May 19;S0140-6736(20)31189-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32442528>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
- Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. **Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19.** JAMA Intern Med. 2020 Sep 9:e205313. PubMed: <https://pubmed.gov/32902580>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5313>
- Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2012 Sep;12(9):687-95. PubMed: <https://pubmed.gov/22738893>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4)
- de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** Lancet Infect Dis. 2020 Sep;20(9):1034-1042. PubMed: <https://pubmed.gov/32422204>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. **An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival.** Nat Med. 2020 Aug 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32839624>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>.
- Deshpande C. **Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism?** Ann Intern Med. 2020 Sep 1;173(5):394-395. PubMed: <https://pubmed.gov/32422061>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3255>
- Destras G, Bal A, Escuret V, Morfin F, Lina B, Josset L; COVID-Diagnosis HCL Study Group. **Systematic SARS-CoV-2 screening in cerebrospinal fluid during the COVID-19 pandemic.** Lancet Microbe. 2020 Aug;1(4):e149. PubMed: <https://pubmed.gov/32835345>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30066-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30066-5)
- Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, et al. **Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** JAMA Dermatol. 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352487>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741>
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. **Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study.** BMJ. 2020 May 22;369:m1985. PubMed: <https://pubmed.gov/32444460>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- Draulans D. **Scientist who fought Ebola and HIV reflects on facing death from COVID-19.** Sciencemag 2020, May 8. Full-text: <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/finally-virus-got-me-scientist-who-fought-ebola-and-hiv-reflects-facing-death-covid-19>
- Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. **Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study.** Eur Respir J. 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32269088>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>

- Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. **Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 15;383(16):1522-1534. PubMed: <https://pubmed.gov/32558485>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283>
- Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, et al. **Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting.** *Nat Med.* 2020 Nov;26(11):1691-1693. PubMed: <https://pubmed.gov/32929268>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. **Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19.** *Gut.* 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32312790>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
- El Moheb M, Naar L, Christensen MA, et al. **Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19.** *JAMA.* 2020 Sep 24;324(18):1899-901. PubMed: <https://pubmed.gov/32970139>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19400>
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. **Neurological associations of COVID-19.** *Lancet Neurol* 2020;19:767-83. PubMed: <https://pubmed.gov/32622375>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
- Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al. **Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multi-centre cohort study.** *Eur Heart J.* 2020 Jul 1;41(32):3058-3068. PubMed: <https://pubmed.gov/32656565>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>
- Feaster M, Goh YY. **High Proportion of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections in 9 Long-Term Care Facilities, Pasadena, California, USA, April 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Oct;26(10):2416-2419. PubMed: <https://pubmed.gov/32614768>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202694>
- Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. **Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak.** *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32339703>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>
- Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, et al. **Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection.** *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9):e2022058. PubMed: <https://pubmed.gov/32965501>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. **A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19 Patients in New York City.** *Neurology.* 2020 Oct 5;10.1212/WNL.0000000000010979. PubMed: <https://pubmed.gov/33020166>. Full-text: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979>
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. **Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19.** *Intensive Care Med.* 2020 Jun 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32533197>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
- Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. **Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases.** *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348545>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** *Rhinology.* 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: <https://pubmed.gov/32240279>. Full-text: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, et al. **Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19: A Cohort Study.** *Ann Intern Med.* 2020 Sep 22;M20-3905. PubMed: <https://pubmed.gov/32960645>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3905>
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. **Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19.** *J Infect.* 2020 Aug 25;S0163-4453(20)30562-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32853602>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>

- Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. **Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department.** *Eur Radiol.* 2020 Jun 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32518989>
- Golinelli D, Boetto E, Maietti G, Fantini MP. **The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis.** *PLoS One* 2020 Sep 18;15(9):e0239508. PubMed: <https://pubmed.gov/32946531>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239508>
- Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. **Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study.** *Lancet Haematol.* 2020 Aug;7(8):e575-e582. PubMed: <https://pubmed.gov/32619411>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7)
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. **The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries.** *PLoS One.* 2020 Jun 23;15(6):e0234765. PubMed: <https://pubmed.gov/32574165>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. **Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy.** *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 1;180(10):1345-1355. PubMed: <https://pubmed.gov/32667669>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.** *JAMA.* 2020 Apr 6;323(16):1574-81. PubMed: <https://pubmed.gov/32250385>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. **Management of post-acute covid-19 in primary care.** *BMJ.* 2020 Aug 11;370:m3026. PubMed: <https://pubmed.gov/32784198>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** *Lancet.* 2020 May 21:S0140-6736(20)31181-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** *Eur Respir J.* 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, et al. **Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID -19.** *J Infect Dis.* 2020 Aug 19;jiaa528. PubMed: <https://pubmed.gov/32812049>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa528>
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. **Extrapulmonary manifestations of COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032. PubMed: <https://pubmed.gov/32651579>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. **Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US.** *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 15;180(11):1-12. PubMed: <https://pubmed.gov/32667668>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
- Gupta V, Bhojar RC, Jain A, et al. **Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 23;ciaa1451. PubMed: <https://pubmed.gov/32964927>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1451>

- Gutierrez L, Beckford J, Alachkar H. **Deciphering the TCR Repertoire to Solve the COVID-19 Mystery.** Trends Pharmacol Sci. 2020 Aug;41(8):518-530. PubMed: <https://pubmed.gov/32576386>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.001>
- Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. **Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19.** Neurology. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32303650>. Full-text: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. **Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation.** J Med Virol. 2020 Jul 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32729939>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- Hao S, Lian J, Lu Y, et al. **Decreased B cells on admission was associated with prolonged viral RNA shedding from respiratory tract in Coronavirus Disease 2019: a case control study.** J Infect Dis. 2020 May 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32474608>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa311>.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** Int J Infect Dis. 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: <https://pubmed.gov/16095942>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. **Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294339>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. **Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome.** Circulation. 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297796>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
- Herman A, Peeters C, Verroken A, et al. **Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic.** JAMA Dermatol. 2020 Jun 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32584377>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2368>
- Hoffmann C, Wolf E. **Older age groups and country-specific case fatality rates of COVID-19 in Europe, USA and Canada.** Infection. 2020 Oct 24:1-6. PubMed: <https://pubmed.gov/33098532>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01538-w>
- Hoxha A, Wyndham-Thomas C, Klamer S, et al. **Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Belgian long-term care facilities.** Lancet Infect Dis. 2020 Jul 3:S1473-3099(20)30560-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32628906>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30560-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30560-0)
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hubiche T, Le Duff F, Chiaverini C, Giordanengo V, Passeron T. **Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like lesions.** Lancet Infect Dis. 2020 Jun 18:S1473-3099(20)30518-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32563281>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30518-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30518-1)
- Ikeuchi K, Saito M, Yamamoto S, Nagai H, Adachi E. **Relative Bradycardia in Patients with Mild-to-Moderate Coronavirus Disease, Japan.** Emerg Infect Dis. 2020 Oct;26(10):2504-2506. PubMed: <https://pubmed.gov/32610036>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202648>
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: <https://pubmed.gov/32219357>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: <https://pubmed.gov/32271369>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)

- Jiang M, Guo Y, Luo Q, et al. **T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19.** *J Infect Dis.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379887>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa252>
- Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, et al. **Association of Race and Ethnicity With Comorbidities and Survival Among Patients With COVID-19 at an Urban Medical Center in New York.** *JAMA Netw Open.* 2020 Sep 1;3(9):e2019795. PubMed: <https://pubmed.gov/32975574>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19795>
- Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. **Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study.** *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):853-862. PubMed: <https://pubmed.gov/32735842>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
- Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** *Radiology.* 2020 Apr 17:201343. PubMed: <https://pubmed.gov/32301646>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al. **Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19.** *Lancet.* 2020 Jul 18;396(10245):166. PubMed: <https://pubmed.gov/32659210>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31525-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31525-7)
- Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. **APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Oct 15;75(11):2231-2232. PubMed: <https://pubmed.gov/32451547>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>
- Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. **Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection.** *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 5:S0735-1097(20)35552-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32517963>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. **SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes.** *Science.* 2020 Jul 3;369(6499):50-54. PubMed: <https://pubmed.gov/32358202>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 27. pii: 2762452. Abstract: <https://pubmed.gov/32105304>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Larson D, Brodniak SL, Voegtly LJ, et al. **A Case of Early Re-infection with SARS-CoV-2.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 19:ciaa1436. PubMed: <https://pubmed.gov/32949240>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1436ed.gov/32950102>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med.* 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, et al. **Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'.<sup>†</sup>** *Nature.* 2020 Aug;584(7821):425-429. PubMed: <https://pubmed.gov/32604404>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1>
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. **SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls.** *Nature.* 2020 Jul 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32668444>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. **Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19.** *Ann Intern Med.* 2020 Oct 20;173(8):672-675. PubMed: <https://pubmed.gov/32449883>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2428>
- Lee S, Kim T, Lee E, et al. **Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea.** *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 6:e203862. PubMed: <https://pubmed.gov/32780793>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>
- Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32194239>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>

- Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: <https://pubmed.gov/32211844>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Liang W, Liang H, Ou L, et al. **Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19.** *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 1;180(8):1081-1089. PubMed: <https://pubmed.gov/32396163>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. **Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases.** *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1281-1285. PubMed: <https://pubmed.gov/32730555>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** *J Clin Med.* 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: <https://pubmed.gov/32079150>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Eur J Intern Med.* 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32169400>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** *JAMA.* 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Lockhart SM, O'Rahilly S. **When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality?** *Med (N Y).* 2020 Jun 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32838359>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>
- Lu Y, Li X, Geng D, et al. **Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study.** *EclinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100484. PubMed: <https://pubmed.gov/32838240>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
- Luers JC, Klusmann JP, Guntinas-Lichius O. **[The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?]** *Laryngorhinotologie.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- Luo X, Zhou W, Yan X, et al. **Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 23;ciaa641. PubMed: <https://pubmed.gov/32445579>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>
- Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** *Lancet Inf Dis* 2020, May 15. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Madigan LM, Micheletti RG, Shinkai K. **How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic.** *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352485>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1438>
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356627>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Marinho PM, Nascimento H, Marcos AAA, Romano AC, Belfort R Jr. **Seeking clarity on retinal findings in patients with COVID-19 - Authors' reply.** *Lancet.* 2020 Sep 19;396(10254):e40. PubMed: <https://pubmed.gov/32950102>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31912-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31912-7)
- Marossy A, Rakowicz S, Bhan A, et al. **A study of universal SARS-CoV-2 RNA testing of residents and staff in a large group of care homes in South London.** *J Infect Dis.* 2020 Sep 5;jjaa565. PubMed: <https://pubmed.gov/32889532>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jjaa565>
- Marshall M. **The lasting misery of coronavirus long-haulers.** *Nature.* 2020 Sep;585(7825):339-341. PubMed: <https://pubmed.gov/32929257>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02598-6>

- Martin Carreras-Presas C, Amaro Sanchez J, Lopez-Sanchez AF, Jane-Salas E, Somacarrera Perez ML. **Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection.** *Oral Dis.* 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369674>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/odi.13382>
- Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. **Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients.** *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32305439>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
- Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. **Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans.** *Science.* 2020 Oct 2;370(6512):89-94. PubMed: <https://pubmed.gov/32753554>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd3871>
- Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. **Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series.** *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-929. PubMed: <https://pubmed.gov/33031735>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
- McCarty TR, Hathorn KE, Redd WD, et al. **How Do Presenting Symptoms and Outcomes Differ by Race/Ethnicity Among Hospitalized Patients with COVID-19 Infection? Experience in Massachusetts.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 22;ciaa1245. PubMed: <https://pubmed.gov/32827436>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1245>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Meng Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients.** *PLoS Pathog.* 2020 Apr 28;16(4):e1008520. PubMed: <https://pubmed.gov/32343745>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>. eCollection 2020 Apr
- Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. **Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1037-1040. PubMed: <https://pubmed.gov/32393804>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
- Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. **Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza.** *JAMA Neurol.* 2020 Jul 2;77(11):1-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32614385>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: <https://pubmed.gov/31573350>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Michelozzi P, de'Donato F, Scortichini M, et al. **Mortality impacts of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak by sex and age: rapid mortality surveillance system, Italy, 1 February to 18 April 2020.** *Euro Surveill.* 2020 May. PubMed: <https://pubmed.gov/32431289>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.19.2000620>
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. **Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.** *J Thromb Haemost.* 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369666>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. **A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19.** *Clin Auton Res.* 2020 Sep 3;1-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32880754>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00727-9>
- Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 13;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32168464>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10). PubMed: <https://pubmed.gov/32183930>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships - Worldwide, February-March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar



- 27;69(12):347-352. PubMed: <https://pubmed.gov/32214086>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>
- Muñoz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F, et al. **Racial Disparities in Incidence and Outcomes Among Patients With COVID-19**. JAMA Netw Open. 2020 Sep 1;3(9):e2021892. PubMed: <https://pubmed.gov/32975575>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21892>
- Muscattello DJ, McIntyre PB. **Comparing mortalities of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and of the 1918-19 winter pandemic influenza wave in the USA**. Int J Epidemiol. 2020 Sep 15;dyaa186. PubMed: <https://pubmed.gov/32929454>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa186>
- Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N, et al. **Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19**. Am J Otolaryngol. 2020 Jul 3;41(6):102636. PubMed: <https://pubmed.gov/32652405>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102636>
- Neidleman J, Luo X, Frouard J, et al. **SARS-CoV-2-Specific T Cells Exhibit Phenotypic Features of Helper Function, Lack of Terminal Differentiation, and High Proliferation Potential**. Cell Rep Med. 2020 Sep 22;1(6):100081. PubMed: <https://pubmed.gov/32839763>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100081>
- Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19**. Swiss Med Wkly. 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: <https://pubmed.gov/32202647>. Full-text: <https://doi.org/Swiss Med Wkly.2020;150:w20231>
- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated**. BMJ. 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: <https://pubmed.gov/32198267>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1113>
- Ong SWX, Young BE, Leo YS, Lye DC. **Association of Higher Body Mass Index With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Younger Patients**. Clin Infect Dis. 2020 Nov 19;71(16):2300-2302. PubMed: <https://pubmed.gov/32382755>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa548>
- Oran DP, Topol EJ. **Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review**. Ann Intern Med. 2020 Jun 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32491919>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
- Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. **The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity**. Immunol Rev. 2020 Jul 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32658335>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/imr.12897>
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. **Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young**. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):e60. PubMed: <https://pubmed.gov/32343504>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia**. Radiology. 2020 Feb 13;200370. PubMed: <https://pubmed.gov/32053470>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Paul Garner's experience: **For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion**. The BMJ Opinion, 5 May 2020. Full-text: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms> (accessed 16 May 2020)
- Pereyra D, Heber S, Jilma B, Zoufaly A, Assinger A. **Routine haematological parameters in COVID-19 prognosis**. Lancet Haematol. 2020 Oct;7(10):e709. PubMed: <https://pubmed.gov/32976747>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30286-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30286-6)
- Perez-Saez J, Lauer SA, Kaiser L, et al. **Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland**. Lancet Infect Dis. 2020 Jul 14;S1473-3099(20)30584-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32679085>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30584-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30584-3)
- Petersen E, Koopmans M, Go U, et al. **Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics**. Lancet Infect Dis. 2020 Sep;20(9):e238-e244. PubMed: <https://pubmed.gov/32628905>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9)

- Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. **Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort.** *Hepatology.* 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32473607>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/hep.31404>
- Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study.** *BMJ.* 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32409488>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1835>
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. **Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence.** *Circulation.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32330083>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. **Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2534-2543. PubMed: <https://pubmed.gov/32459916>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.** *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):590-592. PubMed: <https://pubmed.gov/32402155>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32192580>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. **Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 27:e203557. PubMed: <https://pubmed.gov/32730619>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Quintana-Castanedo L, Feito-Rodriguez M, Valero-Lopez I, Chiloeches-Fernandez C, Sendagorta-Cudos E, Herranz-Pinto P. **Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection.** *JAAD Case Rep.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32352022>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2020.04.026>
- Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. **Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection.** *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 11:e204916. PubMed: <https://pubmed.gov/32915194>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>
- Rauch A, Dupont A, Goutay J, et al. **Endotheliopathy is induced by plasma from critically-ill patients and associated with organ failure in severe COVID-19.** *Circulation.* 2020 Sep 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32970476>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050907>
- Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. **Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection.** *Ann Intern Med.* 2020 Aug 10:L20-0845. PubMed: <https://pubmed.gov/32776781>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/L20-0845>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.** *JAMA.* 2020 Apr 22;323(20):2052-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32320003>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Roca-Ginés J, Torres-Navarro I, Sánchez-Arráez J, et al. **Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic.** *JAMA Dermatol.* 2020 Jun 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32584397>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2340>
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. **Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic.** *Lancet Psychiatry.* 2020 May 18:S2215-0366(20)30203-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32437679>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Roncon L, Zuin M, Barco S, et al. **Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis.** *Eur J Intern Med.* 2020 Sep 17:S0953-6205(20)30349-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32958372>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.09.006>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>

- Rubin R. **As Their Numbers Grow, COVID-19 "Long Haulers" Stump Experts.** JAMA. 2020 Sep 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32965460>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17709>
- Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, et al. **Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity.** Cell. 2020 Nov 12;183(4):996-1012.e19. PubMed: <https://pubmed.gov/33010815>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
- Sanchez A, Sohler P, Benganem S, et al. **Digitate Papulosquamous Eruption Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** JAMA Dermatol. 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352486>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1704>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. **Neuropathological Features of Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):989-992. PubMed: <https://pubmed.gov/32530583>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. **COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure.** Thromb Haemost. 2020 Apr 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32316063>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. **Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 19;69(24):759-765. PubMed: <https://pubmed.gov/32555134>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. **The Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - a Systematic Echocardiographic Study.** Circulation. 2020 May 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32469253>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971>
- Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. **Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes.** Nature. 2020 Aug 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32846427>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
- Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. **Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes.** Nature August 26, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>
- Tan T, Khoo B, Mills EG, et al. **Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19.** Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Aug;8(8):659-660. PubMed: <https://pubmed.gov/32563278>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30216-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30216-3)
- Tatu AL, Nadasdy T, Bujoreanu FC. **Familial Clustering of COVID-19 Skin Manifestations.** Dermatol Ther. 2020 Aug 14:e14181. PubMed: <https://pubmed.gov/32794366>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/dth.14181>
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. **Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020.** MMWR 2020 Jul 31;69(30):993-998. PubMed: <https://pubmed.gov/32730238>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
- To KK, Hung IF, Ip JD, et al. **COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing.** Clin Infect Dis. 2020 Aug 25:ciaa1275. PubMed: <https://pubmed.gov/32840608>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. **Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2.** N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302082>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- Tremblay D, van Gerwen M, Alsen M, et al. **Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study.** Blood. 2020 May 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32462179>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006941>

- van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. **Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19.** JAMA. 2020 Jul 24;324(7):1-11. PubMed: <https://pubmed.gov/32706371>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719>
- Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, et al. **Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 5;ciaa1330. PubMed: <https://pubmed.gov/32887979>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1330>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. **Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.** Lancet. 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30937-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32325026>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. **COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19.** Nat Rev Nephrol. 2020 Oct;16(10):565-567. PubMed: <https://pubmed.gov/32753739>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3>
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32240634>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, et al. **Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe - preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020.** Euro Surveill. 2020 Jul;25(26):2001214. PubMed: <https://pubmed.gov/32643601>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.26.2001214>
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** Sci Rep. 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: <https://pubmed.gov/27775012>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/srep35839>
- Wadhwa RK, Wadhwa P, Gaba P, et al. **Variation in COVID-19 Hospitalizations and Deaths Across New York City Boroughs.** JAMA. 2020 Jun 2;323(21):2192-2195. PubMed: <https://pubmed.gov/32347898>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7197>
- Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Maticic C. **A rampage through the body.** Science. 2020 Apr 24;368(6489):356-360. PubMed: <https://pubmed.gov/32327580>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6489.356>
- Wang Y, Tong J, Qin Y, et al. **Characterization of an asymptomatic cohort of SARS-CoV-2 infected individuals outside of Wuhan, China.** Clin Infect Dis. 2020 May 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32442265>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa629>
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. **Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study.** Ann Intern Med. 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32374815>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. **Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY.** Nature. 2020 Aug;584(7821):430-436. PubMed: <https://pubmed.gov/32640463>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature. 2020 May;581(7809):465-469. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. **Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China.** Nat Med. 2020 Apr;26(4):506-510. PubMed: <https://pubmed.gov/32284616>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.** JAMA Ophthalmol. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: <https://pubmed.gov/32232433>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence.** J Med Virol. 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>

- Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients.** *Ann Hematol.* 2020 Apr 15. pii: 10.1007/s00277-020-04019-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32296910>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yadav DK, Singh A, Zhang Q, et al. **Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis.** *Gut.* 2020 Jul 15;gutjnl-2020-322072. PubMed: <https://pubmed.gov/32669289>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>
- Yadav AS, Li YC, Bose S, Iyengar R, Bunyavanich S, Pandey G. **Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model.** *Lancet Digit Health.* 2020 Oct;2(10):e516-e525. PubMed: <https://pubmed.gov/32984797>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30217-X)
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. **Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms.** *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279441>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
- Yehia BR, Winegar A, Fogel R, et al. **Association of Race With Mortality Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at 92 US Hospitals.** *JAMA Netw Open.* 2020 Aug 3;3(8):e2018039. PubMed: <https://pubmed.gov/32809033>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18039>
- Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, et al. **Long-term consequences of COVID-19: research needs.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10):1115-1117. PubMed: <https://pubmed.gov/32888409>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5)
- Yousefzadegan S, Rezaei N. **Case Report: Death Due to Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Three Brothers.** *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32277694>. Full-text: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0240>
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. **Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294342>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005696>
- Zhang P, Li J, Liu H, et al. **Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study.** *Bone Res.* 2020 Feb 14;8:8. PubMed: <https://pubmed.gov/32128276>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>
- Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. **Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19.** *Nature.* 2020 May 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32434211>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>
- Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. **Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery.** *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100463. PubMed: <https://pubmed.gov/32838236>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet.* 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou J, Li C, Liu X, et al. **Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2.** *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1077-1083. PubMed: <https://pubmed.gov/32405028>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6>
- Zong X, Gu Y, Yu H, Li Z, Wang Y. **Thrombocytopenia Is Associated with COVID-19 Severity and Outcome: An Updated Meta-Analysis of 5637 Patients with Multiple Outcomes.** *Lab Med.* 2020 Sep 15;lmaa067. PubMed: <https://pubmed.gov/32929506>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa067>
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. **Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review.**

JAMA Neurol. 2020 Aug 1;77(8):1018-1027. PubMed: <https://pubmed.gov/32469387>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

## 7. COVID-19 persistente

El término "COVID-19 persistente" abarca un amplio espectro de síntomas que pueden aparecer o persistir semanas e incluso meses después de una infección aguda, no sólo tras cursos graves sino también tras cursos inicialmente leves. Los síntomas principales son el agotamiento y la fatiga, pero también la disnea de esfuerzo, el dolor de cabeza y las artralgias, las palpitaciones, los trastornos de la concentración y los síntomas depresivos en individuos previamente sanos. Los síntomas pueden fluctuar en horas o días. Este capítulo resume los conocimientos actuales (que siguen siendo limitados, a finales de enero de 2021).

### Los "Long Haulers" deben ser tomados en serio

Resultó sorprendente lo mucho y rápido que se puso el tema en la agenda desde el principio de la pandemia, principalmente por los propios pacientes ([Callard 2021](#)). Las historias de los denominados "long haulers" o pacientes con síntomas persistentes se publicaron en las redes sociales, pero también en las revistas científicas. A principios de mayo, el informe del especialista británico en enfermedades infecciosas Paul Garner en el BMJ sobre su "montaña rusa de siete semanas de mala salud, emociones extremas y agotamiento absoluto" ganó mucha atención ([Garner 2020](#)). A éste le siguieron muchos otros informes de casos de profesionales de la medicina ([Alwan 2020](#)), incluido el del ex director de ONUSIDA Peter Piot ([Draulens 2020](#)).

Las encuestas en línea sobre los déficits cognitivos persistentes también generaron una amplia difusión ([Hampshire 2020](#)), e incluso si tales observaciones sobrestiman fuertemente la prevalencia de los síntomas, nos proporcionan pistas sobre los síntomas y la angustia entre los "long haulers" ([Goërtz 2020](#)). De hecho, la angustia parece ser considerable: entre 114 "long haulers" (incluidos 32 médicos, casi todos tratados como pacientes externos), se evidenciaron fuertes sentimientos de inseguridad, estigmatización y dificultad para ser tomados en serio ([Ladds 2020](#)). En particular, la experiencia de incertidumbre e impotencia se describió como estresante. Las personas afectadas exigen que su médico de atención primaria crea sus síntomas y muestre empatía y comprensión. El apoyo continuo durante la recuperación y la rehabilitación parece ser crucial ([Kingstone 2020](#)).

### Definición, categorías

Hasta ahora no existe una definición generalmente aceptada para el síndrome. Ninguno de los términos utilizados encaja bien: ya sea "persistente", "crónico", "sintomático continuo", "post" o "post-COVID-19 agudo", todos son incompletos. Los expertos británicos recomiendan utilizar el término "síndrome post-COVID" a partir de las 12 semanas posteriores a la infección. Pero como no existen pruebas de que se

produzcan cambios fisiológicos concretos (que predigan la cronicidad) a las 12 semanas, según otros expertos sería preferible utilizar el término COVID-19 persistente para los síntomas de cualquier duración más allá de las cuatro semanas, tal y como defienden firmemente las personas con experiencia vivida en esta enfermedad. Además, el uso del prefijo "post" implica que la infección aguda y cualquier proceso activo de la enfermedad se han resuelto, lo que actualmente se desconoce (Sivan 2020). Se discuten diferentes ventanas de tiempo de 3, 4, 12 o 24 semanas. Algunos autores sugieren dividir las manifestaciones post-agudas en tres categorías, a saber, síntomas residuales que persisten tras la recuperación de la infección aguda; disfunción de órganos que persiste tras la recuperación inicial; y nuevos síndromes que se desarrollan tras una infección inicialmente asintomática o leve (Amenta 2020). Otros han identificado al menos cuatro o más entidades distintas, entre las que se encuentran el síndrome de cuidados intensivos (PICS *del inglés post-intensive care syndrome*), el síndrome de fatiga post-viral, el daño orgánico permanente y el "síndrome COVID-19 a largo plazo" (NIHR 2020, Mahase 2020). Hasta la fecha, ningún concepto ha obtenido una amplia aceptación. Además de la falta de definición y de pruebas diagnósticas válidas, existen varios escollos y problemas que complican la interpretación de los datos de los estudios realizados hasta la fecha (véase el recuadro).

Advertencias y problemas de los estudios de "COVID-19 persistente":

- No hay una definición universalmente aceptada.
- El diagnóstico del SARS-CoV-2 es inconsistente y no siempre se confirma (especialmente a principios de 2020).
- Diferente gravedad de la enfermedad aguda (UCI, sala, ambulatorio).
- Diferentes poblaciones (edad, cultura), posible sesgo de selección y recuerdo
- Apps, encuestas online: ¡sesgo de respuesta!
- Muchos síntomas son inespecíficos, difíciles de objetivar, no se dispone de valores de referencia.
- Prevalencia de los síntomas: sin grupo de comparación.
- Diferenciación de otras causas (enfermedades subyacentes, PICS, bloqueo, estrés emocional) difícil, superposición psicósomática posible.



**Tabla 1.** Estudios importantes, síntomas más comunes, días de seguimiento (FU *del inglés Follow-Up days*)

Referencia, ubicación	Pacientes, edad media	n*	FU	Principales síntomas en los FU	Otras conclusiones de los últimos FU
Mandal (Londres)	Hospitalizados (15% UCI), 60 años	384 (479)	54 (D)	"sin cambios o deteriorados": baja calidad del sueño 34%, tos 26%, fatiga 20%, falta de aire 19%	89% sintomáticos (al menos un síntoma)
Carfi (Roma)	Hospitalizados (13% UCI), 57 años	143 (179)	60 (O)	Fatiga 53%, disnea 43%, dolor articular 27%, dolor torácico 22%	87% sintomático, empeoramiento de la calidad de vida en el 44%
Moreno-Pérez (Alicante)	Hospitalizados (9% UCI), 62 años	277 (422)	77 (O)	Fatiga 35%, disnea 34%, tos 21%, anosmia-disgeusia 21%, mialgias 20%, cefalea 18%, quejas mnésicas 15%	Linfopenia < 1500 20% PCR > 0,5 mg/dL 12%, D-dimers > 0,5 mg/mL 25% Ferritina > 150 mg/L 41% Espirometría anormal 9%
Garrigues (París)	Hospitalizados (20% UCI), 63 años	120 (188)	111 (A)	Fatiga 55%, disnea 42%, pérdida de memoria 34%, trastornos del sueño 31%, trastornos de la concentración 28%, caída del cabello 20%.	El 32% no ha vuelto al trabajo
Xiong (Wuhan)	Hospitalizados (39% grave), 52 años	538 (891)	97 (D)	Alopecia 29%, fatiga 28%, sudoración 24%, "polipnea tras actividad" 21%, trastornos del sueño 18%	50% sintomático, secuelas más comunes en las mujeres
Petersen (Islas Feroe)	96% de pacientes externos, 40 años	180 (187)	125 (O)	Pérdida del olfato y del gusto 50%, fatiga 24% (si está presente durante la fase aguda)	53% sintomático, mayor persistencia con la edad

Huang (Wuhan)	Hospitalizados (4% UCI), 57 años	1733 (2469)	186 (O)	Fatiga/debilidad muscular 63%, dolor o malestar 27%, dificultades para dormir 26%, ansiedad o depresión 23%, caída del cabello 22%	76% sintomático, DLCO <80% de lo previsto 23%, al menos un patrón de TC anormal 52%
---------------	----------------------------------	-------------	---------	--	---

\* Número de pacientes encuestados (número total de pacientes), UCI = unidad de cuidados intensivos. DLCO = capacidad de difusión del monóxido de carbono. Mediana de seguimiento tras el inicio de los síntomas (O *del inglés onset of symptoms*), el ingreso hospitalario (A *del inglés admission*) o el alta (D *del inglés discharge*).

## Patogénesis

La patogénesis es ciertamente multifactorial. El daño pulmonar persistente (como se observa en los casos de SARS) es evidente en muchos pacientes incluso después de meses, especialmente en los casos graves de COVID-19 (véase más adelante). Sin embargo, esto no explica la totalidad del síndrome. Las especulaciones y teorías sobre las manifestaciones extrapulmonares tienen que ver con la inflamación crónica, la desregulación inmunitaria, las secuelas de la endotelitis y la coagulopatía, la disfunción mitocondrial; todas ellas pueden ser en cierto modo correctas, y cada una se aplica a un subconjunto de casos. La disfunción autonómica probablemente también desempeña algún papel. Podría explicar parte de los síntomas (mareos, palpitaciones, ortostatismo) y se ha encontrado en una pequeña cohorte (Dani 2020). En particular, el síntoma principal, la fatiga, que es algo difícil de objetivar, sigue siendo un enigma. Se han postulado solapamientos y similitudes con el llamado síndrome de fatiga crónica (SFC o CFS *del inglés chronic fatigue syndrome* /EM). Cabe destacar que un estudio que examinó más de cerca la fatiga (Townsend 2020) no encontró ninguna asociación con la gravedad del COVID-19, pero tampoco con varios marcadores de laboratorio (recuento sanguíneo, LDH, PCR, IL-6).

## Síntomas clínicos

Los síntomas y quejas clínicas son variables. Además de la fatiga y la debilidad muscular, otros síntomas comunes son la falta de aire, el dolor muscular y articular, las palpitaciones, la pérdida o alteración del gusto y el olfato, y la caída del cabello. También se notifican con frecuencia problemas cognitivos con déficit de concentración y memoria ("nebulosa cerebral", etc.). En los estudios más amplios sobre los síntomas clínicos, la prevalencia varió mucho (Tabla 1). Esto puede deberse al diferente tiempo de seguimiento, pero también a la gran heterogeneidad de las pobla-

ciones de pacientes (gravedad de la COVID-19, edad, comorbilidades preexistentes, etc.). El estudio más amplio hasta la fecha ha evaluado a 1655 pacientes de Wuhan (Huang 2021). Durante la COVID-19 aguda, todos los pacientes habían sido hospitalizados (sólo el 4% fue tratado en una UCI, pero el 68% había recibido oxígeno). La fatiga y la debilidad seis meses después se correlacionaron fuertemente con la gravedad aguda de la COVID-19, al igual que la ansiedad y la depresión, pero también la capacidad de difusión pulmonar (Huang 2021). Las mujeres se vieron afectadas con mayor frecuencia.

Los síntomas persistentes aparecen ciertamente incluso en los cursos leves. En un estudio bien definido, se realizó un seguimiento de 180 (96% del total) pacientes de COVID-19 de las Islas Feroe (un archipiélago del Atlántico Norte situado aproximadamente a mitad de camino entre Noruega e Islandia) de la primera oleada: entre la cohorte casi totalmente no hospitalizada, el 53% informó de la persistencia de al menos un síntoma después de una media de 125 días tras el inicio de los síntomas, el 33% informó de uno o dos síntomas y el 19% de tres o más síntomas (Petersen 2020). En el estudio de Wuhan, incluso de los 439 pacientes que no habían necesitado oxígeno en el hospital, el 81% informó de al menos un síntoma después de 6 meses, incluyendo el 66% de fatiga y debilidad muscular (Huang 2021). En otro amplio estudio de 669 pacientes de Suiza tratados exclusivamente como pacientes ambulatorios, hasta el 32% seguía teniendo al menos un síntoma después de 6 semanas (Nehme 2020). Se observan largos periodos de incapacidad incluso en cursos leves (ver casos en el recuadro). De los pacientes hospitalizados, casi un tercio es incapaz de trabajar después de 3 meses (Garrigues 2020, Chopra 2020).

El curso, a menudo muy fluctuante, es llamativo: en un análisis transversal de 70 "long haulers", el curso de los síntomas fue intermitente en el 43% de los casos, alternando intervalos libres de síntomas de unos pocos días u horas con recaídas repentinas, a menudo empeorando después del ejercicio físico o intelectual (Salmon-Ceron 2020).

## Estudios con pruebas objetivables

A continuación se presenta una selección de estudios centrados en pruebas y parámetros objetivables. De nuevo, es importante tener en cuenta la diferente duración del seguimiento, pero también la selección de la población de casos estudiada. En la mayoría de los estudios, no sólo hubo una correlación entre los hallazgos y la gravedad de la COVID-19 aguda, sino también una notable mejoría con el tiempo. Sin embargo, es necesario investigar en futuros estudios de seguimiento si las anomalías radiológicas o de difusión pulmonar restantes se resuelven completamente.

## Función pulmonar

- De 145 pacientes de un estudio prospectivo de Alemania y Austria (75% hospitalizados, 22% en la UCI), el 41% presentaba síntomas persistentes (36% disnea) 100 días después del inicio de la COVID-19. Las tomografías computarizadas revelaron patologías pulmonares persistentes en el 63%, principalmente consistentes en opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, sin signos radiológicos de fibrosis pulmonar. Sin embargo, las evaluaciones de seguimiento secuenciales a los 60 y 100 días después del inicio de COVID-19 demostraron una gran mejora tanto de los síntomas como de las anomalías de la TC a lo largo del tiempo. Un tercio mostró una función pulmonar deteriorada, siendo la capacidad de difusión reducida el hallazgo más destacado incluso más de 100 días después del diagnóstico de COVID-19 (Sonnweber 2020).
- En la cohorte de Wuhan, se analizó la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) de un subgrupo a los 6 meses de seguimiento. Se encontró una DLCO baja (< 80% de lo previsto) en el 50% (48/86) y en el 29% (66/228) en aquellos con y sin ventilación mecánica durante la COVID-19 aguda, respectivamente (Huang 2021).
- De 103 pacientes consecutivos hospitalizados en Noruega (15 casos en la UCI), aproximadamente la mitad tenía disnea de esfuerzo a los tres meses, una cuarta parte tenía hallazgos anormales en la TAC de tórax y otra cuarta parte tenía una capacidad de difusión reducida (Lerum 2020). El ingreso en la UCI se asoció con hallazgos patológicos en la TAC, pero no con un empeoramiento de la función pulmonar.
- Mejora de los hallazgos de la TAC en el 99% de 124 pacientes de Nijmegen, Países Bajos (la mayoría con enfermedad leve-moderada) después de 13 semanas, pero se observaron lesiones residuales en el 91% de los pacientes dados de alta, así como una correlación con la capacidad de difusión (van den Borst 2020). Se observó disfunción cognitiva en el 36%.
- En 113 pacientes suizos (66 con COVID-19 grave/crítico), hubo una fuerte asociación entre la gravedad de la COVID-19 aguda y la capacidad de difusión a los 4 meses, así como entre la duración de la ventilación mecánica y la función pulmonar (Guler 2021).

## Resonancia magnética cardíaca

- Un total de 100 pacientes no seleccionados (edad media de 49 años, 67 pacientes ambulatorios, incluidos 18 casos asintomáticos), recibieron una RMN cardíaca 71 (64-92) días después del diagnóstico de COVID-19

(Puntmann 2020). En total, el 36% notificó una falta de aire persistente y fatiga general. Cabe destacar que la RMN mostró evidencia de "afectación cardíaca" en el 78% y una inflamación miocárdica persistente en el 60%. Esto fue independiente de la enfermedad preexistente, la gravedad de la COVID-19 o el momento del diagnóstico.

- Por el contrario, entre 145 estudiantes jóvenes, por lo demás sanos, con enfermedad leve-moderada, sólo dos estudiantes tenían una resonancia magnética anormal 14 días después del diagnóstico (Starekova 2021).
- En 26 atletas de competición (14 asintomáticos, 12 levemente enfermos), se realizó una RMN cardíaca entre 11 y 53 días después de la cuarentena (Rajpal 2020). En general, 4/26 (15%) tenían hallazgos de RMC sugestivos de miocarditis, y 8/26 (31%) tenían cambios sugestivos de lesión miocárdica previa.

#### Otros

- Aptitud física: 199 jóvenes reclutas suizos se sometieron a una prueba de aptitud física de referencia (3 meses antes de un importante brote de COVID-19 en la empresa), que incluía mediciones de fuerza y una carrera de resistencia progresiva. La aptitud física de referencia se comparó con una segunda prueba de aptitud física realizada una media de 45 días después del diagnóstico de SARS-CoV-2. Se formaron tres grupos: "COVID-19 sintomático" (n = 68, todos leves-moderados), casos asintomáticos (n = 77), y libres de síntomas sin evidencia de infección (n = 54). Las pruebas de resistencia fueron comparables entre los grupos. Sin embargo, hubo una disminución significativa del VO<sub>2</sub> máx. en los casos sintomáticos. Aproximadamente el 19% tuvo una disminución del VO<sub>2</sub> máx. de más del 10%, mientras que ninguno de los no infectados mostró tal disminución (Crameri 2020).

## Seguimiento, opciones de tratamiento

Ya en agosto de 2020, se publicó en el British Medical Journal una directriz preliminar para el tratamiento de la "COVID-19 persistente" (Greenhalgh 2020). Tras excluir las complicaciones o comorbilidades graves en curso, la recomendación era manejar a los pacientes "de forma pragmática y sintomática, haciendo hincapié en el apoyo holístico y evitando la sobreinvestigación". Se señaló que "muchos pacientes se recuperan espontáneamente (aunque lentamente) con apoyo holístico, descanso, tratamiento sintomático y aumento gradual de la actividad".

Según los autores, los análisis de sangre deben "pedirse de forma selectiva y por indicaciones clínicas específicas tras una historia y una exploración cuidadosas; puede que el paciente no necesite ninguno". Sin embargo, en el mayor y más largo estudio realizado hasta la fecha en Wuhan, el 35% de los pacientes presentaba una

tasa de filtración glomerular (TFG) reducida. Inesperadamente, el 13% (107 de 822) de los que no desarrollaron una lesión renal aguda durante su estancia en el hospital y presentaron una función renal normal, basada en la TFG estimada durante la fase aguda, mostraron una disminución de la TFGe ( $< 90$  mL/min por  $1,73$  m<sup>2</sup>) a los 6 meses de seguimiento (Huang 2021). Por lo tanto, parece razonable vigilar la función renal al menos una vez en los casos de COVID-19 largos.

Afortunadamente, la diabetes mellitus de nueva aparición y la trombosis fueron extremadamente raras en el estudio de cohorte de Wuhan (Huang 2021). Desde nuestro punto de vista, el control de la glucosa en sangre o de los dímeros D (así como el uso de anticoagulación como sugieren algunos expertos) no parece necesario. Lo mismo ocurre con los parámetros inflamatorios, que pueden estar ligeramente elevados en una proporción considerable de pacientes, incluso después de meses (Moreno-Pérez 2021). Estos permanecen sin consecuencias.

### Caso 1

Cirujano residente de 51 años con COVID-19 entre leve y moderado (ambulatorio, sin oxígeno, pero con fuerte dolor de cabeza, náuseas, sin fiebre, 2-3 días de disnea). Imposibilidad de trabajar (incluida la cuarentena) durante 24 días. Reintegración al trabajo (empezando con 3 horas) después de otros 35 días.

*Comentario actual (después de 90 días): "Todavía fluctúan los días de agotamiento más fuerte, sólo que la recuperación es muy gradual. Estoy contento de poder hacer mi trabajo. Sin embargo, cada día, todavía tengo que dormir 1-3 horas después del trabajo. La mejora es lenta. Ya he vuelto a hacer footing, pero sigue apareciendo rápidamente la sensación de cansancio, como si "me desconectaran".*

### Caso 2

Psiquiatra de 44 años con COVID-19 entre leve y moderado (ambulatorio, sin oxígeno). Más allá de las dos semanas de cuarentena, presenta disnea de esfuerzo, agotamiento severo y cefalea, trastornos de concentración, síntomas ansioso-depresivos leves (autoevaluación) y anosmia/ageusia. Otros 21 días de incapacidad laboral (total 35), seguidos de una lenta reincorporación al trabajo durante otros 42 días.

*Comentario actual (después de 90 días): "Esta es sólo la segunda semana de trabajo normal. Ya no tengo dolores de cabeza todos los días. El cansancio sigue siendo evidente, grave algunos días. El sentido del olfato y del gusto todavía no están presentes. No puedo pensar en el deporte".*

Un ligero entrenamiento de resistencia (incluyendo caminatas o Pilates, aumentando la intensidad sólo de forma muy gradual) puede ser útil, así como las técnicas de relajación. La reintegración gradual en la vida laboral, como en los dos casos estu-

diados, suele ser útil. Se requiere paciencia, empatía y una fijación de objetivos prudente (no demasiado ambiciosa). Especialmente en los casos graves, la rehabilitación hospitalaria puede ser útil, preferiblemente en entornos multidisciplinares; ya se han publicado algunas experiencias (Puchner 2021, Brigham 2021).

Hay numerosos ensayos clínicos terapéuticos de la COVID persistente en curso o previstos, entre los que se incluyen los realizados con esteroides, pero también con diferentes fármacos como la naltrexona, el leronlimab, el montelukast o la deupirfenidona. Hasta ahora no se han publicado resultados. Además, muchos grandes ensayos clínicos prospectivos estudiarán a los pacientes de larga duración de forma prospectiva y estandarizada para comprender mejor los efectos a largo plazo sobre la función pulmonar, el sistema cardiovascular, los parámetros hematológicos, la función renal y muchos otros sistemas orgánicos. Por ejemplo, en el Reino Unido, el estudio Post-Hospitalisation COVID-19 (PHOSP-COVID) hará un seguimiento de 10.000 pacientes durante un año, analizando factores clínicos como análisis de sangre y escáneres, y recogiendo datos sobre biomarcadores. Por último, los estudios de cohortes existentes también han reorientado e integrado los aspectos de COVID-19 en sus diseños de estudio (Abbott 2020). Estos estudios tendrán la ventaja de contar con un grupo de control (los que no se infectan).

## Conclusión:

Un número relevante de personas con COVID-19 están física y psicológicamente deterioradas hasta al menos 6 meses después del diagnóstico. Las mujeres parecen estar afectadas con mayor frecuencia. Los estudios realizados hasta la fecha son motivo de preocupación; por otra parte, hay que tener en cuenta que los estudios retrospectivos están sujetos a numerosos sesgos y tienden a sobrestimar la carga de la enfermedad. Sin embargo, se ha hecho evidente que el “COVID-19 persistente” necesita ganar aún más atención en la discusión actual. Los que ahora hacen hincapié en los daños colaterales y los costes del confinamiento deberían considerar también las consecuencias de la COVID-19 persistente o la convalecencia a menudo muy lenta de muchos casos. Aquellos que discuten los posibles daños a largo plazo de las vacunas también deberían considerar los posibles daños a largo plazo de la COVID-19. Hay que tomar en serio a los "long haulers". Dado el elevado número de infecciones por SARS-CoV-2 en todo el mundo, todos los médicos en ejercicio y las clínicas ambulatorias se enfrentarán a este síndrome en el futuro.

## Referencias

- Abbott A. **Thousands of people will help scientists to track the long-term health effects of the coronavirus crisis.** Nature NEWS 582, 326 (2020). Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01643-8>
- Alwan NA. **A negative COVID-19 test does not mean recovery.** Nature NEWS August 11, 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02335-z>
- Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. **Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification.** Open Forum Infect Dis. 2020 Oct 21;7(12):ofaa509. PubMed: <https://pubmed.gov/33403218>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
- Brigham E, O'Toole J, Kim SY, et al. **The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): A Multidisciplinary, Collaborative, Ambulatory Framework Supporting COVID-19 Survivors.** Am J Med. 2021 Jan 11:S0002-9343(20)31174-8. PubMed: <https://pubmed.gov/33444589>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.12.009>
- Callard F, Perego E. **How and why patients made Long Covid.** Soc Sci Med. 2021 Jan;268:113426. PubMed: <https://pubmed.gov/33199035>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. **Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19.** JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605. PubMed: <https://pubmed.gov/32644129>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. **Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19.** Ann Intern Med. 2020 Nov 11:M20-5661. PubMed: <https://pubmed.gov/33175566>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-5661>
- Cortinovis M, Perico N, Remuzzi G. **Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19.** Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):173-175. PubMed: <https://pubmed.gov/33428868>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00039-8)
- Cramer GAG, Bielecki M, Züst R, Buehrer TW, Stanga Z, Deuel JW. **Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020.** Euro Surveill. 2020 Sep;25(36):2001542. PubMed: <https://pubmed.gov/32914744>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001542>
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. **Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies.** Clin Med (Lond). 2020 Nov 26:clinmed.2020-0896. PubMed: <https://pubmed.gov/33243837>. Full-text: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
- Draulens D. **'Finally, a virus got me.'** Scientist who fought Ebola and HIV reflects on facing death from COVID-19. Sciencemag May 8, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/05/finally-virus-got-me-scientist-who-fought-ebola-and-hiv-reflects-facing-death-covid-19>
- Garner P. **For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion.** BMJ Opinion May 5, 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/>
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. **Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19.** J Infect. 2020 Aug 25:S01163-284 PubMed: <https://pubmed.gov/32853602>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. **Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?** ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. PubMed: <https://pubmed.gov/33257910>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. **Management of post-acute covid-19 in primary care.** BMJ. 2020 Aug 11;370:m3026. PubMed: <https://pubmed.gov/32784198>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- Guler SA, Ebner L, Beigelman C, et al. **Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study.** Eur Respir J. 2021 Jan 8:2003690. PubMed: <https://pubmed.gov/33419891>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>



- Hampshire A, Trender W, chamberlain SR, et al. **Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study.** *Medrxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.20.20215863>
- Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. **COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences.** *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020 Dec 21:1-23. PubMed: <https://pubmed.gov/33347790>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. **6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.** *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-232. PubMed: <https://pubmed.gov/33428867>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Kingstone T, Taylor AK, O'Donnell CA, et al. **Finding the 'right' GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID.** *BJGP Open.* 2020 Dec 15;4(5):bjgpopen20X101143. PubMed: <https://pubmed.gov/33051223>. Full-text: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101143>
- Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. **Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services.** *BMC Health Serv Res.* 2020 Dec 20;20(1):1144. PubMed: <https://pubmed.gov/33342437>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-06001-y>
- Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, et al. **Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19.** *Eur Respir J.* 2020 Dec 10:2003448. PubMed: <https://pubmed.gov/33303540>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>
- Mahase E. **Long covid could be four different syndromes, review suggests.** *BMJ.* 2020 Oct 14;371:m3981. PubMed: <https://pubmed.gov/33055076>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3981>
- Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. **'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19.** *Thorax.* 2020 Nov 10:thoraxjnl-2020-215818. PubMed: <https://pubmed.gov/33172844>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. **Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study.** *J Infect.* 2021 Jan 12:S0163-4453(21)00009-8. PubMed: <https://pubmed.gov/33450302>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
- Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. **COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings.** *Ann Intern Med.* 2020 Dec 8:M20-5926. PubMed: <https://pubmed.gov/33284676>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-5926>
- NIHR 2020. **Living with covid-19. A dynamic review of the evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called long covid).** <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>
- Nunn AV, Guy GW, Brysch W, et al. **SARS-CoV-2 and mitochondrial health: implications of lifestyle and ageing.** *Immun Ageing* 17, 33 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>
- Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. **Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 30:ciaa1792. PubMed: <https://pubmed.gov/33252665>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1792>
- Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, et al. **Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in post-acute COVID-19 - an observational cohort study.** *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021 Jan 15. PubMed: <https://pubmed.gov/33448756>. Full-text: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06549-7>
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. **Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 27:e203557. PubMed: <https://pubmed.gov/32730619>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. **Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection.** *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 11:e204916. PubMed: <https://pubmed.gov/32915194>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>
- Raveendran AV. **Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria.** *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Dec 15;15(1):145-146. PubMed: <https://pubmed.gov/33341598>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.025>

- Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, et al. **Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study.** J Infect. 2020 Dec 4:S0163-4453(20)30762-3. PubMed: <https://pubmed.gov/33285216>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>
- Sivan M, Taylor S. **NICE guideline on long covid.** BMJ. 2020 Dec 23;371:m4938. PubMed: <https://pubmed.gov/33361141>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4938>
- Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. **Cardiopulmonary recovery after COVID-19 - an observational prospective multi-center trial.** Eur Respir J. 2020 Dec 10:2003481. PubMed: <https://pubmed.gov/33303539>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020>
- Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. **Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering From Coronavirus Disease 2019 With Cardiac Magnetic Resonance Imaging.** JAMA Cardiol. 2021 Jan 14. PubMed: <https://pubmed.gov/33443537>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7444>
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. **Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection.** PLoS One. 2020 Nov 9;15(11):e0240784. PubMed: <https://pubmed.gov/33166287>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>. eCollection 2020
- van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. **Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Nov 21:ciaa1750. PubMed: <https://pubmed.gov/33220049>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>
- Xiong Q, Xu M, Li J, et al. **Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study.** Clin Microbiol Infect. 2021 Jan;27(1):89-95. PubMed: <https://pubmed.gov/32979574>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>

## 8. Tratamiento

Christian Hoffmann

Enfrentemos la realidad: al comienzo de la segunda ola pandémica, tenemos algunos esteroides que han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave (ver *Corticosteroids*, page 349); y luego tenemos un medicamento, remdesivir (Veklury<sup>®</sup>), que tuvo un beneficio escaso en un ensayo patrocinado por una empresa (Beigel 2020). Ese es el arsenal de tratamiento COVID-19 a octubre de 2020.

Por lo tanto, las próximas 30 páginas discutirán muchos fármacos que han demostrado hasta ahora ningún efecto. Entonces, ¿por qué leer este capítulo? Porque los médicos necesitan conocer el estado de la técnica, incluso el "estado del no-arte". Los médicos deben saber por qué las sustancias no han mostrado ningún efecto y por qué todavía puede haber ideas nuevas, innovadoras y creativas; por qué el médico de alto nivel ha estado menos entusiasmado con tocilizumab en las últimas semanas y por qué el diabético de 89 años en el pabellón 1 todavía recibe remdesivir y famotidina; y por qué la terapia plasmática no funcionó en la mujer obesa de 51 años que murió en el pabellón 2.

Esperemos que, dentro de unos meses, este capítulo contenga sólo diez páginas. Sólo necesitamos un buen fármaco (o, para el caso, cinco fármacos modificados de medicamentos preexistentes). Sólo un fármaco que no debe ser ni siquiera perfecto, pero podría suponer una vuelta de tuerca cambio de juego en esta pandemia (tal vez aún más e incluso antes que una vacuna) pero sí lo suficientemente bueno como para evitar que las personas enfermen gravemente. Un fármaco capaz de degradar SARS-CoV-2 al rango de sus estúpidos hermanos del resfriado común estacional de los que nadie estaba realmente interesado durante las últimas décadas (excepto Christian Drosten).

La actividad investigadora es inmensa. Una breve mirada a [ClinicalTrials.gov](https://ClinicalTrials.gov) puede ilustrar los intensos esfuerzos de investigación que están en marcha: el 18 de abril, la plataforma enumeró 657 estudios, con 284 seleccionados y de los cuales 121 son ensayos clínicos aleatorizados de Fase III (ECA). El 14 de octubre, estas cifras aumentaron a 3.598, 1.880 y 230. Desafortunadamente, muchos ensayos excluyen a los pacientes más necesitados: los ancianos. Una consulta de datos de [ClinicalTrials.gov](https://ClinicalTrials.gov) el 8 de junio reveló que 206/674 (31%) de los ensayos intervencionistas de COVID-19 tenían un criterio de exclusión superior de edad. La mediana de exclusión de edad superior fue de 75 años. La exclusión de pacientes de edad avanzada aumenta drásticamente el riesgo de poblaciones no representativas en los ensayos en comparación con sus homólogos del mundo real (Abi Jaoude 2020).

Diferentes enfoques terapéuticos están bajo evaluación: compuestos antivirales que inhiben los sistemas enzimáticos, aquellos que inhiben la entrada de SARS-CoV-2 en la célula y, finalmente, terapias inmunológicas, incluyendo plasma convaleciente y anticuerpos monoclonales. Algunos moduladores inmunológicos pueden mejorar el sistema inmunitario, otros se supone que reducen la tormenta de citoquinas y el daño pulmonar asociados que se ven en caso severo. En este capítulo, discutiremos los agentes más prometedores (aquellos para los que al menos un poco de datos clínicos están disponibles). No mencionaremos todos los compuestos que pueden funcionar en líneas celulares o que se han propuesto a partir de modelos de cribado virtuales. También olvidaremos algunos.

En las siguientes páginas, se discutirán los siguientes agentes:

1. **Inhidores de la síntesis de ARN**

Inhidores de RdRp (ARN polimerasa dependiente de ARN, RNA-dependent RNA polymerase)	Remdesivir, favipiravir, sofosbuvir
---	-------------------------------------

Inhidores de Proteasa	Lopinavir/r
-----------------------	-------------

2. **Otros agentes antivirales**

Varios	APN1, Camostat, Umifenovir Hydroxi/cloroquina
--------	--

3. **Anticuerpos**

Anticuerpos monoclonales	REGN-CoV-2, otros anticuerpos monoclonales
--------------------------	--

Plasma convaleciente

4. **Inmunomoduladores**

Corticosteroids	Dexametasona, hidrocortisona
-----------------	------------------------------

Interferones	IFN- $\alpha$ 2b, IFN- $\beta$
--------------	--------------------------------

Inhidores de JAK	Baricitinib, ruxolitinib
------------------	--------------------------

Bloqueadores de citoquinas y terapias anticomplemento	Anakinra, canakinumab, infliximab, mavrilimumab, tocilizumab, Siltuximab, sarilumab, vilobelimab
---	--

5.. **Varios tratamientos** (con mecanismos de acción desconocidos o no probados)

Acalabrutinib, ibrutinib, colchicina, famotidine, G-CSF, iloprost
---

Así que disfrute leyendo las siguientes páginas. La mayoría de las opciones son ineficaces (y, al final, en la página 360, haremos unas breves recomendaciones).

## 1. Inhibidores de la síntesis viral de ARN

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de ARN monocatenario. Las moléculas diana contra las que se dirigen los fármacos son algunas proteínas no estructurales como la proteasa, la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y la helicasa, así como proteínas accesorias. Los coronavirus no usan transcriptasa inversa. Solo hay un 82% de identidad genética entre SARS-CoV y SARS-CoV-2. Sin embargo, la gran homología genética para una de las enzimas clave, la RdRp que alcanza alrededor del 96%, sugiere que las sustancias efectivas para el SARS también pueden ser efectivas para COVID-19.

### Inhibidores de RdRp (RNA-dependent RNA polymerase)

#### Remdesivir Remdesivir (Veklury®)

Remdesivir (RDV) es un análogo de nucleótido y el profármaco de un nucleósido de adenosina C que se incorpora a las cadenas de ARN virales hijas, lo que conlleva a una finalización prematura de la síntesis de ARN. Recibió una "Autorización para el Uso de Emergencia" de la FDA en mayo y una llamada autorización de "comercialización condicional" de la EMA en julio.

Los experimentos *in vitro* han demostrado que remdesivir tiene una amplia actividad anti-CoV al inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN en cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias, incluso a concentraciones submicromolares. Esta inhibición de RdRp funciona en macacos rhesus (Williamson 2020). El principio activo es muy similar al tenofovir alafenamida, otro análogo de nucleótido utilizado en la terapia contra el VIH. Remdesivir fue desarrollado originalmente por Gilead Sciences para el tratamiento del virus del Ébola, pero posteriormente fue abandonado tras los resultados decepcionantes en un gran ensayo clínico aleatorizado (Mulangu 2019). La resistencia al remdesivir en el SARS se generó en cultivos celulares, pero fue difícil de seleccionar y aparentemente perjudicó la aptitud viral y la virulencia. Sin embargo, hay un reporte de caso que describe la aparición de una mutación en el gen RdRp (D484Y) después del fracaso de remdesivir (Martinot 2020). Los modelos animales sugieren que una perfusión una vez al día de 10 mg/kg de remdesivir puede ser suficiente para el tratamiento; todavía faltan datos farmacocinéticos para los seres humanos.

Se demostró su seguridad en el ensayo de Ébola. En los estudios de Fase III sobre COVID-19, se inicia una dosis inicial de 200 mg el día 1, similar a los estudios de Ébola,

seguido de 100 mg durante otros 4-9 días. Los estudios clave se enumeran a continuación:

- Programa de Uso Compasivo: esta fue una cohorte fragmentaria (Grein 2020) en algunos pacientes (sólo se analizaron 53/61 pacientes) con diversa gravedad de la enfermedad. Algunos mejoraron, otros no. Creemos, por varias razones, que esta serie de casos publicada en el New England Journal of Medicine es un ejemplo admonitorio para "la ciencia apurada" que despierta falsas expectativas. Podría haber sido preferible posponer la publicación (Hoffmann 2020).
- NCT04257656: Este ECA multicéntrico en diez hospitales de Hubei(Wang 2020) aleatorizó un total de 237 pacientes con neumonía, saturación de oxígeno del 94% o menos y en los 12 días posteriores a la aparición de los síntomas para recibir 10 días de perfusiones individuales o placebo. La mejora clínica se definió como el número de días hasta el punto de una disminución de dos niveles en una escala clínica de seis puntos (desde 1=dado de alta a 6=muerte). Los pacientes tenían 65 años (IQR 56–71) y muchos estaban siendo tratados con lopinavir (28%) y corticoides. El ensayo no alcanzó el tamaño predeterminado de la muestra porque el brote se puso bajo control en China. Sin embargo, remdesivir no se asoció con una diferencia de tiempo en la mejora clínica. La mortalidad del día 28 fue del 14% frente al 13%. Cabe destacar que la carga viral disminuyó de manera similar en ambos grupos. Algunos pacientes con remdesivir tuvieron una dosis que se detuvo prematuramente debido a acontecimientos adversos (12% frente a 5%, principalmente síntomas gastrointestinales y elevación de enzimas hepáticas). El mensaje positivo de este ensayo es que el tiempo de recuperación fue "numéricamente" más corto en el grupo remdesivir, particularmente en aquellos tratados dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas.
- SIMPLE 1: en este ECA aleatorizado, abierto y en fase III en 397 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave y sin necesidad de ventilación mandatoria intermitente, la mejora clínica en el día 14 fue del 64% con 5 días de remdesivir y 54% con 10 días (Goldman 2020). Después del ajuste de los desequilibrios basales (significativos) en la gravedad de la enfermedad, los resultados fueron similares. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron náuseas (9%), empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (8%), nivel elevado de ALT (7%) y estreñimiento (7%). Debido a que el ensayo carecía de un control placebo, no fue una prueba de eficacia para remdesivir. Una fase de expansión inscribirá a 5,600 pacientes adicionales (!) en todo el mundo.
- El segundo ensayo abierto SIMPLE, NCT04292730 (GS-US-540-5774), evaluó la eficacia de dos regímenes de remdesivir en comparación con el estándar de atención (*standard of care*; SOC) en 584 pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado, con respecto al estado clínico evaluado por una escala ordinal de 7 puntos

en el día 11. La distribución del estado clínico fue significativamente mejor para aquellos aleatorizados a un curso de 5 días de remdesivir en comparación con los aleatorizados a SOC (Spinner 2020). Según los autores, sin embargo, esta "diferencia era de importancia clínica incierta". La diferencia para aquellos aleatorizados a un curso de 10 días (mediana de duración del tratamiento, 6 días) en comparación con el estándar de atención no fue significativa. En el día 28, 9 pacientes habían muerto: 2 (1%) y 3 (2%) en los grupos remdesivir de 5 y 10 días, y 4 (2%) en el grupo SOC. Las náuseas (10% vs 3%), hipopotasemia (6% vs 2%), y dolor de cabeza (5% vs 3%) eran más frecuentes entre los pacientes tratados con remdesivir, en comparación con el SOC.

- ACTT (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*; Ensayo de Tratamiento Adaptativo COVID-19): La conclusión del informe final de este ECA doble ciego que había aleatorizado a 1.062 pacientes en todo el mundo, fue notablemente corta: remdesivir "fue superior al placebo en la reducción del tiempo de recuperación en adultos que fueron hospitalizados con COVID-19 y tenían evidencia de infección del tracto respiratorio inferior" (Beigel 2020). El tiempo medio de recuperación fue de 10 frente a 15 días. En una escala ordinal de ocho categorías, los pacientes que recibieron remdesivir eran más propensos a mejorar en el día 15. El beneficio en la recuperación persistió cuando se realizó el ajuste para el uso de glucocorticoides. Las estimaciones de mortalidad de Kaplan-Meier fueron del 6,7% con remdesivir y del 11,9% con placebo en el día 15. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 131 de los 532 pacientes que recibieron remdesivir (24,6%) y en 163 de los 516 pacientes que recibieron placebo (31,6%).
- WHO Solidarity Trial Consortium (Consortio Solidarity de Ensayos de la OMS) 2020: Todavía no revisados por pares, pero importantes: En SOLIDARITY, 11.266 adultos (405 hospitales en 30 países) fueron aleatorizados, con 2750 asignados a remdesivir, 954 HCQ, 1411 lopinavir/r, 651 interferón más lopinavir/r, 1412 sólo interferón, y 4088 no estudio de fármacos. La mortalidad de 28 días de Kaplan-Meier fue del 12%. Ningún fármaco del estudio redujo absolutamente la mortalidad (en pacientes no ventilados o cualquier otro subgrupo de características de entrada), el inicio de la ventilación o la duración de la hospitalización.

¿Qué viene después? Varias pruebas adicionales están en curso. Esperemos los resultados, antes de lanzar remdesivir a la basura. Según una revisión reciente, se debe priorizar remdesivir (5 días) para los pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario de bajo flujo, ya que parece que estos pacientes obtienen el mayor beneficio (Davis 2020). Los datos también apoyan algún beneficio en pacientes hospitalizados que respiran aire ambiente (si hay un suministro adecuado de medicamentos). Los datos actuales NO sugieren beneficios para aquellos que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica (no invasiva o invasiva). Ha quedado "claro que

el tratamiento con un medicamento antiviral por sí solo no es probable que sea suficiente para todos los pacientes" (Beigel 2020).

Cabe destacar que se han publicado algunas ideas nuevas sobre remdesivir como terapia de inhalación (Contini 2020). La instilación local o aerosol en la primera fase de la infección, tanto en pacientes con hisopo asintomático pero nasofaríngeo positivos, junto con gárgaras orales antisépticas-antivirales y gotas oculares povidonayodo para la conjuntiva atacarían al virus directamente a través de los receptores a los que se une, disminuyendo significativamente la replicación viral y el riesgo de COVID-19 grave. Gilead está trabajando en esto (sabiendo que las "infusiones intravenosas tempranas" no son factibles).

### Favipiravir

Favipiravir es otro amplio inhibidor antiviral de la ARN polimerasa dependiente de ARN que ha sido aprobado para la gripe en Japón (pero nunca fue llevado al comercio) y otros países. El favipiravir se convierte en una forma activa intracelularmente, es decir, se convierte en ribofuranosil-trifosfato, que inhibe de forma selectiva la ARN polimerasa viral (Delang 2018). Aunque no hay datos científicos disponibles hasta la fecha, se ha otorgado la aprobación de cinco años al favipiravir en China con el nombre comercial Favilavir® (en Europa: Avigan®). Se recomienda una dosis de carga de 2400 mg dos veces al día, seguido de una dosis de mantenimiento de 1200-1800 mg una vez al día. Sin embargo, en 7 pacientes con COVID-19 grave, la concentración de favipiravir fue mucho menor que la de sujetos sanos en un ensayo clínico anterior (Irie 2020). Se deben tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas (Drug-Drug Interactions, DDI). A medida que el fármaco original sufre metabolismo en el hígado principalmente por la aldehído oxidasa (AO), se espera que los inhibidores potentes del AO como la cimetidina, amlodipino o amitriptilina causen interacciones medicamentosas relevantes (revisión: Du 2020). Se han informado algunos resultados preliminares alentadores en 340 pacientes COVID-19 de Wuhan y Shenzhen (Bryner 2020).

- Un primer ECA abierto publicado el 26 de marzo (Chen 2020) se llevó a cabo en 3 hospitales en China, comparando arbidol y favipiravir en 236 pacientes con neumonía. El resultado primario fue la tasa de recuperación clínica de 7 días (recuperación de fiebre, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y alivio de la tos). En pacientes con COVID-19 "ordinario" (no crítico), las tasas de recuperación fueron del 56% con arbidol (n = 111) y del 71% (n = 98) con favipiravir (p = 0.02), que fue bien tolerado, salvo por algunos niveles séricos de ácido úrico elevados. Sin embargo, no está claro si estos sorprendentes resultados son creíbles. En toda la población de estudio, no hubo diferencia evidente. Muchos casos no fueron confirmados por PCR. También hubo desequilibrios entre subgrupos de pacientes "ordinarios".



- No se encontró ningún efecto del aclaramiento viral en el ECA en 69 pacientes con COVID-19 de asintomático a leve que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con favipiravir temprano o tardío (mismo régimen a partir del día 1 o 6). El aclaramiento viral se produjo en 6 días en el 67% y el 56%. De 30 pacientes que tuvieron fiebre ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) el día 1, el tiempo hasta que dejaron de tenerla fue de 2,1 días y 3,2 días (AHR, 1,88; IC del 95% 0,81–4,35). Durante el tratamiento, el 84% desarrolló hiperuricemia transitoria. No se produjo ni la progresión de la enfermedad ni la muerte en ninguno de los pacientes de ninguno de los dos grupos de tratamiento durante el estudio de 28 días (Doi 2020).
- En la fase piloto de un ensayo clínico de fase II/III, 60 pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 fueron aleatorizados en dos grupos de dosificación diferentes o estándar (Ivashchenko 2020). Favipiravir permitió el aclaramiento viral de SARS-CoV-2 en el 62,5% de los pacientes en un plazo de 4 días y fue seguro y bien tolerado. La proporción de pacientes que alcanzaron la PCR negativa el día 5 en ambos regímenes de dosificación fue dos veces más alta que en el grupo de control ( $p < 0,05$ ).

### Otros inhibidores de RdRp: sofosbuvir, galidesivir

También se han discutido algunos otros compuestos inhibidores de RdRp. El sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa que también se usa como agente de acción directa en la hepatitis C. Por lo general, se tolera bien. Los estudios de modelos han demostrado que el sofosbuvir también podría inhibir la ARN polimerasa al competir con los nucleótidos fisiológicos por el sitio activo de esta enzima (Elfiky 2020). Sofosbuvir podría combinarse con IP de VHC. El primer ensayo aleatorizado controlado en pacientes adultos hospitalizado con COVID-19 en Irán para evaluar la eficacia y seguridad de los dos fármacos contra el VHC sofosbuvir y daclatasvir en combinación con ribavirina (SDR) comparó estos medicamentos con el estándar de atención (Abbaspour Kasgari 2020). Aunque había tendencias a favor del brazo de SDR para la recuperación y menores tasas de mortalidad, el ensayo fue demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas. Además, hubo un desequilibrio en las características de referencia entre los brazos.

Galidesivir es un inhibidor de la nucleósido ARN polimerasa con actividad de amplio espectro *in vitro* contra más de 20 virus de ARN de nueve familias diferentes, incluyendo coronavirus y otras familias virales. Se está llevando a cabo un ensayo clínico financiado por NIAID, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la seguridad, el impacto clínico y los efectos antivirales de galidesivir en pacientes con COVID-19. Cabe destacar que el fármaco también actúa contra el zika: en el estudio presentado aquí, la dosificación de galidesivir en macacos rhesus era segura y ofreció protección post-exposición contra la infección por el virus del Zika (Lim 020).

## Inhibidores de proteasa

Una diana farmacológica prometedora es la proteasa principal viral Mpro, que desempeña un papel clave en la replicación viral y la transcripción. Algunos PIs del VIH se han estudiado ampliamente en pacientes con COVID-19.

### Lopinavir

Se cree que Lopinavir/r inhibe la proteasa 3 similar a quimotripsina del coronavirus. Para alcanzar los niveles plasmáticos apropiados, debe potenciarse con otro IP del VIH llamado ritonavir (generalmente indicado por “/ r”: lopinavir / r). Debido a algunos ensayos no controlados en SRAS y MERS, lopinavir/r fue ampliamente utilizado en los primeros meses, a pesar de la falta de evidencia. En un estudio retrospectivo temprano en 280 casos, el inicio precoz del tratamiento con lopinavir/r y/o ribavirina mostró algunos beneficios (Wu 2020).

- El primer ensayo controlado aleatorio abierto en 199 adultos hospitalizados con COVID-19 grave no encontró ningún beneficio clínico más allá de la atención estándar en pacientes que recibieron el medicamento 10 a 17 días después de la aparición de la enfermedad (Cao 2020). No hubo ningún efecto perceptible en la expulsión viral.
- Un ensayo controlado aleatorio de fase II, multicéntrico y abierto de Hong Kong aleatorizó 127 pacientes con COVID-19 de leve a moderado (mediana 5 días desde el inicio de los síntomas) para recibir lopinavir/r solamente o una combinación triple que consiste en lopinavir/r, ribavirina e interferón (Hung 2020). Los resultados indican que la combinación triple puede ser beneficiosa cuando se inicia temprano (ver más abajo, interferón). Como no había ningún grupo de control libre de lopinavir/r, este ensayo no prueba la eficacia de lopinavir/r.
- After preliminary results were made public on June 29, 2020, we are now facing the full paper on the lopinavir/r arm in the RECOVERY trial: In 1,616 patients admitted to hospital who were randomly allocated to receive lopinavir/r (3,424 patients received usual care), lopinavir/r had no benefit. Overall, 374 (23%) patients allocated to lopinavir/r and 767 (22%) patients allocated to usual care died within 28 days. Results were consistent across all prespecified subgroups. No significant difference in time until discharge alive from hospital (median 11 days in both groups) or the proportion of patients discharged from hospital alive within 28 days was found. Although the lopinavir/r, dexamethasone, and hydroxychloroquine groups have now been stopped, the RECOVERY trial continues to study the effects of azithromycin, tocilizumab, convalescent plasma, and REGN-CoV2.

Al menos dos estudios sugirieron que la farmacocinética de lopinavir en pacientes con COVID-19 puede diferir de las observadas en pacientes infectados por el VIH. En ambos estudios, se observaron concentraciones muy altas, superando las de pacien-

tes infectados por el VIH 2-3 veces más (Schoergenhofer 2020, Gregoire 2020). Sin embargo, las concentraciones de lopinavir libre (sin unión a proteína) logradas por la dosificación actual seguida en el VIH probablemente siguen siendo demasiado bajas para inhibir la replicación de SARS-CoV-2. El EC50 para el VIH es mucho menor que para el SARS-CoV-2. Queda por ver si estos niveles serán suficientes para el tratamiento (anterior) de casos leves o como profilaxis post-exposición.

### Otros IPs

Para otro IP del VIH, darunavir, no hay evidencia de experimentos celulares u observaciones clínicas de que el fármaco tenga algún efecto profiláctico. (De Meyer 2020).

Se espera que la caracterización farmacocinética recientemente publicada de la estructura cristalina de la proteasa principal SARS-CoV-2 pueda conducir al diseño de inhibidores de proteasa optimizados. El screening virtual (SV) de fármacos para identificar nuevos principios activos farmacológicos dirigidos contra la proteasa que desempeña un papel fundamental en la mediación de la replicación viral y la transcripción, ya ha identificado varios compuestos. Seis compuestos inhibieron M(pro) con valores de  $IC_{50}$  que van desde 0.67 a 21.4  $\mu$ M, entre ellos dos fármacos aprobados, disulfiram y carmofur (un análogo de pirimidina utilizado como agente anti-neoplásico) (Jin2020). Otros están en desarrollo pero todavía en fases preclínicas (Dai 2020).

## 2. Varios agentes antivirales

La mayoría de los coronavirus se unen a los receptores celulares mediante su proteína de espiga (S). En unas pocas semanas tras el descubrimiento del SARS-CoV-2, varios grupos dilucidaron la entrada del virus en la célula objetivo (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como un receptor clave, una proteína de superficie que se encuentra en varios órganos y en las células epiteliales alveolares AT2 del pulmón. La afinidad por este receptor ECA-2 parece ser mayor con el SARS-CoV-2 que con otros coronavirus. La hipótesis de que los inhibidores de la ECA promueven cursos graves de COVID-19 a través de una mayor expresión del receptor de la ECA2 sigue sin demostrarse (véase capítulo clínico).

### ECA2 soluble humana recombinante (APN01)

HrsACE2 (*Human recombinant soluble ACE2*) es un candidato terapéutico que neutraliza la infección actuando como señuelo. Puede actuar uniendo la proteína de espiga viral (neutralizando así el SARS-CoV-2) e interfiriendo con el sistema de renina-angiotensina. APN01 ha demostrado ser seguro y bien tolerado en un total de 89 voluntarios sanos y pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y SDRA en

ensayos clínicos Fase I y Fase II previamente completados. Está desarrollado por APEIRON, una empresa privada europea de biotecnología con sede en Viena, Austria. Hay un informe de un caso austriaco de una mujer de 45 años con COVID-19 grave que fue tratada con hrsACE2. El virus desapareció rápidamente del suero y la paciente se volvió afebril en cuestión de horas (Zoufaly 2020). Se están llevando a cabo varios estudios de fase II/III de hrsACE2.

### Camostat (Foipan)

Además de unirse al receptor ACE2, el cebado o la escisión de la proteína espiga también es necesaria para la entrada viral, lo que permite la fusión de las membranas virales y celulares. El SARS-CoV-2 utiliza la proteasa transmembrana de la proteasa celular serina 2 (TMPRSS2). Por lo tanto, los compuestos que inhiben esta proteasa pueden inhibir la entrada viral (Kawase 2012). El camostato inhibidor TMPRSS2, aprobado en Japón para el tratamiento de la pancreatitis crónica (nombre comercial: Foipan®), puede bloquear la entrada celular del virus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020). Los datos clínicos están pendientes. Se están llevando a cabo al menos cinco ensayos, en su mayoría en enfermedades de leves a moderadas.

### Umifenovir

Umifenovir (Arbidol®) es un medicamento antiviral de amplio espectro aprobado como inhibidor de la fusión de membranas en Rusia y China para la profilaxis y el tratamiento de la gripe. Las directrices chinas lo recomiendan para COVID-19. Según un comunicado de prensa chino, puede inhibir la replicación de SARS-CoV-2 en bajas concentraciones de 10-30  $\mu\text{M}$  (PR 2020).

En un pequeño estudio retrospectivo y no controlado en casos leves a moderados de COVID-19, 16 pacientes que fueron tratados con umifenovir 200 mg TID oral y lopinavir / r se compararon con 17 pacientes que habían recibido lopinavir / r como monoterapia durante 5 y 21 días (Deng 2020). En el día 7 (día 14), en el grupo de combinación, las muestras nasofaríngeas de SARS-CoV-2 se negativizaron en el 75% (94%), en comparación con el 35% (53%) con lopinavir / r en monoterapia. Las TAC de tórax mejoraron en un 69% frente al 29%, respectivamente. Sin embargo, no se encontró una explicación clara para este notable beneficio. Se observaron resultados similares en otro análisis retrospectivo (Zhu 2020). Sin embargo, no se proporcionó una explicación clara de este notable beneficio. Otro estudio retrospectivo realizado en 45 pacientes de una unidad de cuidados no intensivos en Jinyintan, China, no mostró ningún beneficio clínico (Lian 2020). Hay un informe preliminar de un estudio aleatorizado que indica un efecto más débil de umifenovir en comparación con favipiravir (Chen 2020).

## Oseltamivir

Oseltamivir (Tamiflu®) es un inhibidor de la neuraminidasa aprobado para el tratamiento y la profilaxis de la gripe en muchos países. Al igual que lopinavir, oseltamivir ha sido ampliamente utilizado para el brote actual en China (xxxGuan 2020). La iniciación inmediatamente después de la aparición de los síntomas puede ser crucial. Oseltamivir está mejor indicado para la coinfección con gripe, que se ha visto con bastante frecuencia en pacientes con MERS, en torno al 30% (Bleibtreu 2018). No hay datos válidos para COVID-19. Es más que cuestionable que exista un efecto directo en pacientes sin gripe con neumonía COVID-19. SARS-CoV-2 no requiere neuraminidasas para entrar en las células diana.

## Hidroxicloroquina (HCQ) y Cloroquina (CQ)

HCQ es un agente antiinflamatorio aprobado para ciertas enfermedades autoinmunes y para la malaria. La historia de HCQ en la pandemia actual es un ejemplo de advertencia de cómo la medicina no debería funcionar. Algunos experimentos de laboratorio, un médico francés loco, malos estudios incontrolados, muchos rumores y esperanzas, informes sin ninguna evidencia y un tweet entusiasta de que esto tenía "una oportunidad real de ser uno de los mayores puntos de inflexión en la historia de la medicina" - cientos de miles de personas recibieron una droga ineficaz (y potencialmente peligrosa). Además, muchos se apartan de los ensayos clínicos de otras terapias que les habrían requerido renunciar a los tratamientos de HCQ. En algunos países, el frenesí del HCQ provocó graves retrasos en la inscripción de ensayos, enturbiaron los esfuerzos para interpretar los datos y amenazaron la investigación clínica (Ledford 2020). Algunos países almacenaron CQ y HCQ, lo que resultó en una escasez de estos medicamentos para aquellos que los necesitan para indicaciones clínicas aprobadas. Sólo unos pocos meses más tarde, ahora nos enfrentamos a una cantidad abrumadora de datos argumentando fuertemente contra cualquier uso de HCQ y CQ. Así que por favor, olvidémoslo. Completamente. Pero aprendamos de la mala historia del HCQ, que nunca debería volver a suceder (Kim 2020, Ledford 2020).

### Ausencia de beneficios clínicos de Hidroxicloroquina (HCQ)

- En un estudio observacional de la ciudad de Nueva York (Geleris 2020) de 1376 pacientes hospitalizados, 811 recibieron HCQ (60% recibió también azitromicina, A). Después de ajustar para varios confusores, no hubo una asociación significativa entre el uso de HCQ y la intubación o muerte.
- En otra cohorte retrospectiva de 1438 pacientes de 25 hospitales de la región metropolitana de Nueva York (Rosenberg 2020), no hubo diferencias significativas en la mortalidad en los pacientes que recibieron HCQ + Azitromicina (A), HCQ solo o A solo. El paro cardíaco fue significativamente más probable que se observara con HCQ + A (OR ajustada: 2.13).
- Un ensayo aleatorizado de Fase IIb en Brasil sobre pacientes graves de COVID-19 se terminó antes de tiempo (Borba 2020). En el día 13 de la inscripción, 6/40 pacientes (15%)

en el grupo de CQ en dosis bajas había muerto, en comparación con 16/41 (39%) en el grupo de dosis altas. El ARN viral se detectó en el 78% y el 76%, respectivamente.

- En un estudio de 251 pacientes que recibieron HCQ más A, se produjo una extrema prolongación nueva de QTc a  $> 500$  ms, un marcador de riesgo de torsades, en el 23% (Chorin 2020).
- En 150 pacientes con COVID-19 principalmente persistente de leve a moderado, la conversión a PCR negativa para el día 28 fue similar entre HCQ y atención habitual o estándar (Tang 2020). Los eventos adversos se registraron con mayor frecuencia con HCQ (30% vs 9%, principalmente diarrea).
- Los adultos sintomáticos no hospitalizados con COVID-19 confirmado por laboratorio o probables y los de exposición de alto riesgo se aleatorizaron dentro de los 4 días posteriores a la aparición de los síntomas en HCQ o placebo. Entre 423 pacientes, el cambio en la gravedad de los síntomas durante 14 días no difería. A los 14 días, el 24% que recibió HCQ tuvo síntomas continuos en comparación con el 30% de recibir placebo ( $p=0,21$ ). Los acontecimientos adversos ocurrieron en un 43% frente al 22% (Skipper 2020).
- HCQ no funciona como profilaxis. En 821 participantes asintomáticos aleatorizaron para recibir HCQ o placebo dentro de los 4 días posteriores a la exposición, la incidencia de SARS-CoV-2 confirmado fue del 12% con CQ y del 14% con placebo. Los efectos secundarios fueron más frecuentes (40% frente a 17%) (Boulware 2020).
- No, HCQ no funciona como profilaxis, incluso en trabajadores de la salud. Este ECA doble ciego controlado con placebo incluía a 132 trabajadores de la salud y terminó antes de tiempo. No hubo diferencia significativa en la incidencia de SARS-CoV-2 confirmada por PCR entre HCQ y placebo (Abella 2020).
- Y por último, el Grupo Colaborativo RECOVERY descubrió que entre 1561 pacientes hospitalizados, los que recibieron HCQ no tuvieron una menor incidencia de muerte a los 28 días que los 3155 que recibieron atención habitual (27% frente a 25%).

### 3. Anticuerpos monoclonales y plasma convaleciente

El desarrollo de terapias basadas en anticuerpos monoclonales de gran éxito para el cáncer y los trastornos inmunológicos ha creado una gran cantidad de experiencia y capacidades de fabricación. Mientras todas las demás terapias fracasen o tengan sólo efectos modestos, los anticuerpos monoclonales son la esperanza para un futuro cercano. No hay duda de que los anticuerpos con alta y amplia capacidad neutralizante, muchos de ellos dirigidos al dominio de unión al ligando (RBD-*receptor binding domain*) de SARS-CoV-2, son candidatos prometedores para el tratamiento profiláctico y terapéutico. Por otro lado, estos anticuerpos tendrán que pasar por todas las fases de los programas de pruebas de ensayos clínicos, lo que llevará tiempo. La seguridad y la tolerabilidad, en particular, es un tema importante. También es probable que la producción de cantidades mayores cause problemas. Por último, está el problema de que los anticuerpos monoclonales (mABs) son complejos y caros de producir, dejando a la gente de los países pobres bloqueadas (Ledford 2020).

Hasta la fecha, no se ha probado a fondo ningún anticuerpo en humanos. Sin embargo, algunos son muy prometedores. La “esfera de anticuerpos COVID-19” (Amgen, AstraZeneca, Vir, Regeneron, Lilly, Adagio) está creando alianzas. Varios anticuerpos

monoclonales entraron en ensayos clínicos en el verano de 2020. Los ensayos incluirán el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2, con diferentes grados de enfermedad, para bloquear la progresión de la enfermedad. Dada la larga vida media de la mayoría de los anticuerpos monoclonales (aproximadamente 3 semanas para IgG1), una sola perfusión debe ser suficiente.

## REGN-COV2

Son los anticuerpos dados a Trump. REGN10933 se une en la parte superior del dominio de unión al ligando, superponiendo ampliamente el sitio de unión para ACE2, mientras que el epítipo para REGN10987 se encuentra en el lado del RBD, lejos del epítipo REGN10933, y tiene poca o ninguna superposición con el sitio de unión de ACE2. La prueba de concepto se realizó en un modelo celular, utilizando pseudopartículas del virus de estomatitis vesicular que expresan la proteína de espiga de SARS-CoV-2. El tratamiento simultáneo con REGN10933 y REGN10987 impidió la aparición de mutantes de escape (Baum 2020, Hansen 2020). Por lo tanto, este cóctel llamado REGN-COV2 no seleccionó rápidamente para mutantes, presumiblemente porque el escape requeriría la improbable aparición simultánea de mutación viral simultánea en dos sitios genéticos distintos, con el fin de conseguir una unión y neutralización por ambos anticuerpos en el cóctel.

- Los primeros datos clínicos sobre REGN-COV2 (REGN10933 + REGN10987) se publicaron en línea el 29 de septiembre (no revisado por otros expertos). Regeneron lo llamó "un análisis descriptivo sobre los primeros 275 pacientes", derivado de un amplio programa de desarrollo clínico en curso. Los pacientes adultos no hospitalizados con COVID-19 con inicio de síntomas  $\leq 7$  días a partir de la aleatorización fueron aleatorizados para recibir dosis únicas de REGN-COV2 a 2,4 g u 8 g IV o placebo. Antes del tratamiento, la serología se utilizaba para dividir a los pacientes en positivos ( $n = 123$ ) frente a negativos ( $n = 113$ ). Como era de esperar, la "carga viral" en hisopos nasofaríngeos (NP) fue mayor en pacientes seronegativos (7,18 frente a 3,49  $\log_{10}$  copias/ml). Los principales resultados mostraron una modesta reducción de la carga viral principalmente en pacientes seronegativos y la falta de una relación dosis-respuesta numérica: REGN-COV2 parecía reducir la carga viral hasta el día 7 principalmente en pacientes seronegativos: la reducción media de la carga viral en los hisopos fue -1.98 (dosis alta) y -1.89  $\log_{10}$  copias/ml (dosis baja), en comparación con -1.38 con placebo (diferencia versus placebo -0.56 para ambos grupos de dosificación,  $p = 0,02$ ). Si se incluyeron todos los pacientes (incluidos los seropositivos), la reducción fue de -1,92 y -1,64  $\log_{10}$  copias/ml, en comparación con 1,41 con placebo (significancia solo observada con dosis altas). Los pacientes con niveles virales basales más altos tuvieron reducciones correspondientemente mayores en la carga viral. La mediana de tiempo para aliviar los síntomas de la población general fue de 8, 6 y 9 días para dosis

altas y bajas y placebo, respectivamente (solo seronegativa: 8, 6 y 13). En cuanto a las visitas médicas, hubo una reducción numérica frente al placebo, pero con sólo 12 visitas en total no hubo manera de discernir la relevancia. La mayoría de los pacientes no hospitalizados se recuperaron bien en casa. Ambas dosis fueron bien toleradas. Las reacciones a la perfusión y los acontecimientos adversos graves se equilibraron en todos los grupos, sin muertes.

¿Esto salvó la vida de Trump? No hay duda de que se necesita mayor cantidad de datos en pacientes con enfermedades más graves. Veremos qué pasa. La reducción de la carga viral en la escala logarítmica no es impresionante, aunque puede ser clínicamente relevante. Si se aprueba, Regeneron distribuirá REGN-COV2 en los EE. UU. y Roche será responsable de la distribución fuera de los EE. UU.

### Otros anticuerpos monoclonales, algunos artículos clave:

- El primer informe de un anticuerpo monoclonal humano que neutraliza el SARS-CoV-2 ([Wang 2020](#)). **47D11** une un epítipo conservado en el dominio de unión al ligando de pico explicando su capacidad para neutralizar el SARS-CoV y SARS-CoV-2, utilizando un mecanismo que es independiente de la inhibición de la unión a los receptores. Este anticuerpo podría ser útil para el desarrollo de pruebas de detección de antígenos y ensayos serológicos dirigidos al SARS-CoV-2.
- De 60 pacientes convalecientes, 14 potentes anticuerpos neutralizantes fueron identificados por secuenciación de alto rendimiento del ARN de células B ([Cao 2020](#)). El más potente, **BD-368-2**, exhibió un  $IC_{50}$  de 15 ng/mL contra SARS-CoV-2, mostrando una fuerte eficacia terapéutica en ratones. El epítipo se superpone con el sitio de unión ACE2.
- Varios anticuerpos monoclonales de diez pacientes convalecientes de COVID-19. El anticuerpo monoclonal más interesante, llamado **4A8**, exhibió una alta potencia de neutralización, pero no unía el dominio de unión al ligando (como la mayoría de los otros anticuerpos monoclonales). Cryo-EM reveló que el epítipo de 4A8 parece ser el dominio terminal N (NTD) de la proteína S ([Chi2020](#)).
- Aislamiento y caracterización de 206 anticuerpos monoclonales específicos de RBD (dominio de unión al ligando) derivados de células B de ocho individuos infectados por SARS-CoV-2. Algunos anticuerpos mostraron una potente actividad de neutralización anti-SARS-CoV-2 que se correlaciona con su capacidad competitiva con ACE2 para la unión a RBD ([Ju 2020](#)).
- **CR3022** une firmemente el RBD y neutraliza SARS-CoV-2 ([Huo 2020](#)). El epítipo altamente conservado y estabilizador de la estructura es inaccesible en la perfusión Spike, lo que sugiere que la unión de CR3022 facilita la conversión al estado posterior de fusión incompetente. El mecanismo de neutralización es nuevo y no se observó para los coronavirus.



- **H014** neutraliza los pseudovirus SARS-CoV-2 y SARS-CoV, así como el SARS-CoV-2 auténtico a nivel nanomolar al involucrar el dominio de unión del receptor S. En el modelo de ratón hACE2, H014 previno la patología pulmonar. H014 parece evitar la unión de SARS-CoV-2 a sus receptores de células huésped (Lv 2020).
- Cuatro anticuerpos monoclonales neutralizantes humanos fueron aislados de un paciente convaleciente. **B38** y **H4** bloquearon la unión entre la proteína S del RBD del virus y el receptor celular ACE2. Un ensayo de competición indica sus diferentes epítomos en el RBD. En un modelo de ratón, ambos anticuerpos redujeron los títulos virales en los pulmones infectados. La estructura compleja RBD-B38 reveló que la mayoría de los residuos en el epítomo se superponen con la interfaz de unión RBD-ACE2, lo que explica el efecto de bloqueo y la capacidad neutralizadora (Wu 2020).
- De un total de 178 anticuerpos monoclonales humanos que unen S1 y RBD de las células B de memoria de 11 pacientes recientemente recuperados, el mejor, **414-1**, mostró  $IC_{50}$  neutralizante a 1,75 nM (WanJ 2020). El mapeo de epítomos reveló que los anticuerpos unidos a 3 epítomos de RBD diferentes, y el anticuerpo de epítomo B 553-15 podrían mejorar sustancialmente las capacidades neutralizadoras de la mayoría de los otros anticuerpos neutralizantes.
- Aislamiento y caracterización de dos anticuerpos neutralizantes humanos SARS-CoV-2 ultrapotentes (**S2E12** y **S2M11**) que se identificaron entre casi 800 anticuerpos cribados y aislados de 12 pacientes con COVID-19 (Tortorici 2020). Ambos anticuerpos neutralizantes protegen a los hámsters contra el desafío SARS-CoV-2. Las estructuras de microscopía crioelectrónica muestran que S2E12 y S2M11 bloquean competitivamente la fijación ACE2 y que S2M11 también bloquea el pico en una conformación cerrada mediante el reconocimiento de un epítomo cuaternario que abarca dos dominios adyacentes de unión a receptores. Los cócteles que incluyen S2M11, S2E12 o el anticuerpo S309 previamente identificado neutralizan ampliamente SARS-CoV-2 circulantes y activan las funciones de efector.
- Utilizando un sistema rápido de alto rendimiento para el descubrimiento de anticuerpos, más de 1000 anticuerpos monoclonales fueron aislados de 3 donantes convalecientes por la selección de células B de memoria utilizando proteínas recombinantes SARS-CoV-2 S o el dominio de unión al ligando. Cabe destacar que sólo una pequeña fracción era neutralizante, destacando el valor de la tecnología y conocimientos previos de las respuestas celulares para acceder a los anticuerpos. Los anticuerpos neutralizantes contra el dominio de unión al ligando que compiten directamente con ACE2 son claramente los más preferidos para aplicaciones profilácticas y terapéuticas, y como reactivos para definir los epítomos nAb para la vacuna. Con estos anticuerpos neutralizantes, los hámsters sirios estaban protegidos de la pérdida de peso. Sin embargo, los animales que recibieron

dosis más altas también mostraron pérdida de peso corporal, lo que posiblemente indica una enfermedad mejorada mediada por anticuerpos (Rogers 2020).

- Los anticuerpos de pacientes convalecientes tenían niveles bajos de hipermutación somática. Los estudios de microscopía electrónica ilustran que la proteína SARS-CoV-2 contiene múltiples sitios antigénicos distintos. En total, se identificaron 19 anticuerpos neutralizantes que se dirigen a una amplia gama de sitios antigénicos en la proteína S, de los cuales dos mostraron actividades de neutralización picomolar (¡muy fuertes!) (Brouwer 2020).
- Aislamiento de 61 anticuerpos monoclonales neutralizantes SARS-CoV-2 de 5 pacientes hospitalizados, entre los que se encuentran 19 anticuerpos monoclonales que neutralizaron potentemente el auténtico SARS-CoV-2 *in vitro*, 9 de los cuales mostraron una potencia exquisita, con concentraciones inhibitorias del 50% de virus de 0,7 a 9 ng/ml/ml (Liu 2020).
- Los dominios de anticuerpos y fragmentos como VH (dominio variable de cadena pesada, 15 kDa) son formatos de anticuerpos atractivos para las terapias candidatas. Pueden tener una mejor penetración del tejido en comparación con los anticuerpos de tamaño completo. Uno de esos VH, ab8, en un formato de fusión Fc (IgG1 humano, fragmento cristalizado), mostró una potente actividad de neutralización y especificidad contra SARS-CoV-2 tanto *in vitro* como en ratones y hámsteres, posiblemente potenciado por su tamaño relativamente pequeño (Li 2020).

### Plasma convaleciente (inmunización pasiva)

El plasma convaleciente humano (PC) podría ser una opción de rápida disponibilidad para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de COVID-19 cuando haya un número suficiente de personas que se han recuperado y pueden donar suero que contiene inmunoglobulina (Casadevall 2020). La terapia inmune pasiva parece ser relativamente segura. Sin embargo, una consecuencia no deseada de recibir PC puede ser que los receptores no desarrollen su propia inmunidad, poniéndolos en riesgo de reinserción. Otras cuestiones que deben abordarse en la práctica clínica (Kupferschmidt 2020) son el suministro de plasma (consideraciones regulatorias; el flujo de trabajo logístico puede convertirse en un desafío) y riesgos raros pero relevantes (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, en la que los anticuerpos transferidos dañan los vasos sanguíneos pulmonares, o sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones). Afortunadamente, los anticuerpos que se encuentran en el PC son muy estables. La inactivación de patógenos (utilizando psoralen y luz UV) no deterioró la estabilidad y la capacidad neutralizadora de los anticuerpos específicos de SARS-CoV-2 que también se conservó al 100% cuando el plasma se

congeló a  $-30^{\circ}\text{C}$  después de la inactivación de patógenos o almacenado como plasma líquido durante un máximo de 9 días (Tonn 2020).

La principal advertencia para el PC es la consistencia (la concentración difiere). En el plasma de 149 pacientes recogidos en un promedio de 39 días después de la aparición de los síntomas, los títulos neutralizantes fueron extremadamente variables. La mayoría de los plasmas no contenían altos niveles de actividad neutralizante (Robbiani 2020). La preselección de PC puede ser necesaria para seleccionar donantes con altos niveles de actividad neutralizante para perfusión en pacientes con COVID-19 (Bradfute 2020). Parece haber una correlación entre la capacidad neutralizante sérica y la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que la recolección de PC debe limitarse a aquellos con síntomas moderados a graves (Chen 2020). Otros han sugerido criterios de selección más detallados: 28 días después de la aparición de los síntomas con una presentación de la fiebre por enfermedad que dura más de 3 días o una temperatura corporal superior a  $38,5^{\circ}\text{C}$ . La selección basada en estos criterios puede garantizar una alta probabilidad de alcanzar títulos suficientemente altos (Li 2020).

El 26 de marzo, la FDA aprobó el uso de plasma de pacientes recuperados para tratar a personas que están gravemente enfermas de COVID-19 (Tanne 2020). Esta fue una decisión notable, y los datos son todavía escasos. Los resultados son, al menos, modestos:

- Dos pequeños estudios piloto con 5 y 10 pacientes enfermos graves mostraron una rápida mejora en su estado clínico (Shen 2020, Duan 2020).
- El primer ECA se publicó en junio (Li 2020). Desafortunadamente, el estudio terminó prematuramente (cuando la epidemia estaba bajo control en China, no se podían reclutar más pacientes) y, en consecuencia, tenía poca potencia. De 103 pacientes que fueron aleatorizados, la mejora clínica (en una escala de gravedad de la enfermedad de 6 puntos) se produjo dentro de los 28 días en 52% vs 43%. No hubo diferencia significativa en la mortalidad de 28 días (16% vs 24%) o el tiempo desde la aleatorización hasta la descarga. Cabe destacar que el tratamiento con PC se asoció con una tasa de conversión negativa de la PCR viral a las 72 horas en el 87% del grupo de PC frente al 38% (OR, 11,39). Principales ideas concluyentes: el PC no es la panacea y la eficacia antiviral no necesariamente conduce a una mejor supervivencia.
- El segundo ensayo controlado aleatorizado vino de la India (Agarwal 2020). Este ECA abierto investigó la eficacia del PC en adultos con COVID-19 moderado, asignando 235 pacientes a dos dosis de 200 ml de CP y 229 pacientes a un brazo de control. La progresión a una enfermedad grave o a toda causa de mortalidad a los 28 días se produjo en 44 (19%) y 41 (18%) de ellos. Además, el tratamiento con PC no mostró propiedades antiinflamatorias y no hubo diferencia entre los pacien-

tes con y sin anticuerpos neutralizantes al inicio. La principal limitación fue que los títulos de anticuerpos en PC antes de la transfusión no se midieron porque no se disponía de pruebas comerciales validadas y fiables cuando comenzó el ensayo.

- En un estudio retrospectivo de casos y controles aparejado por puntaje de propensión y con 39 pacientes, los que recibieron PC requirieron algo menos de oxígeno; datos preliminares podrían sugerir un beneficio de mortalidad (Liu 2020).
- En comparación con 20 controles con infección COVID-19 grave o potencialmente mortal, mejoraron los parámetros de laboratorio y respiratorios en 20 pacientes tras la perfusión de PC. La tasa de letalidad de 7 y 14 días en pacientes con PC se pudo comparar favorablemente (Hegerova 2020). Sin embargo, este pequeño estudio no fue aleatorizado.
- No llegue demasiado tarde: De 6 pacientes con insuficiencia respiratoria que recibieron plasma convaleciente a una mediana de 21 días después de la primera detección de desprendimiento viral, todos dieron negativo para el ARN a los 3 días de la perfusión. Sin embargo, 5 finalmente murieron (Zeng 2020).
- Los datos retrospectivos no controlados sobre 1430 pacientes con COVID-19 grave que recibieron únicamente tratamiento estándar, entre ellos 138 pacientes que también recibieron plasma convaleciente compatible con ABO (Xia 2020). A pesar del nivel de gravedad más alto, solo 3 pacientes con PC (2,2%) murió, en comparación con el 4,1% de los pacientes sin PC. Sin embargo, no se podían descartar factores de confusión (es decir, asignaciones sesgadas de pacientes) en este estudio retrospectivo. Además, no se dispone de datos completos sobre los títulos de anticuerpos neutralizantes.

#### 4. Inmunomoduladores

Si bien los medicamentos antivirales son más propensos a evitar que los casos leves de COVID-19 se vuelvan graves, se necesitarán estrategias adyuvantes, especialmente en casos graves. Las infecciones por coronavirus pueden inducir respuestas inmunitarias del huésped excesivas y aberrantes, en última instancia ineficaces, asociadas con daños pulmonares graves (Channappanavar 2017). Al igual que el SARS y el MERS, algunos pacientes con COVID-19 desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), a menudo asociado con una tormenta de citoquinas. Esto se caracteriza por el aumento de las concentraciones plasmáticas de varias interleuquinas, quimioquinas y proteínas inflamatorias.

Varias terapias específicas del huésped tienen como objetivo limitar el inmenso daño causado por la desregulación de las reacciones proinflamatorias de citoquinas y quimiocinas (Zumla 2020). Los inmunosupresores, los agentes bloqueadores de interleucina-1 como la anakinra o los inhibidores de JAK-2 también son una opción

(Mehta 2020). Estas terapias pueden actuar potencial y sinérgicamente cuando se combinan con antivirales. Numerosos medicamentos se discuten, incluyendo aquellos para bajar el colesterol, para la diabetes, artritis, epilepsia y cáncer, pero también antibióticos. Se dice que modulan la autofagia, promueven otros mecanismos efectores inmunes y la producción de péptidos antimicrobianos. Otros enfoques inmunomoduladores y de otro tipo en las pruebas clínicas incluyen bevacizumab, brilacidin, ciclosporina, fedratinib, fingolimod, lenadilomide y talidomida, sildenafil, teicoplanina y muchos más. Sin embargo, la mayoría de las estrategias están pendientes de datos clínicos convincentes.

## Corticoesteroides

Los corticoesteroides son hasta ahora los únicos fármacos que proporcionan un beneficio de supervivencia en pacientes con COVID-19 grave. Durante los primeros meses de la pandemia, de acuerdo con las directrices actuales de la OMS, los esteroides fueron discutidos polémicamente y no se recomendaron más allá de los ensayos clínicos. Con un comunicado de prensa el 16 de junio de 2020 que informa los resultados del ensayo RECOVERY con sede en el Reino Unido, el tratamiento de COVID-19 experimentó un cambio importante. En el grupo de dexametasona, la incidencia de muerte fue menor que la del grupo de atención habitual entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva. Los resultados de RECOVERY tuvieron un gran impacto en otros ECAs en todo el mundo. El valor terapéutico de los corticoesteroides se ha demostrado ahora en numerosos estudios:

- RECOVERY: En este ensayo abierto (comparando una serie de tratamientos), los pacientes hospitalizados fueron aleatorizados para recibir dexametasona oral o intravenosa (a una dosis de 6 mg una vez al día) durante un máximo de 10 días o para recibir sólo atención estándar. En total, 482 pacientes (22,9%) en el grupo de dexametasona y 1110 pacientes (25,7%) en el grupo de atención estándar murieron en los 28 días siguientes (relación de tasa ajustada por edad, 0,83). La tasa de mortalidad fue menor entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,3% frente a 41,4%) y entre los que reciben oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (23,3% frente a 26,2%) pero no entre los que no recibían apoyo respiratorio (17,8% frente a 14,0%).
- REMAP-CAP (diferentes países): En este ECA bayesiano, 384 pacientes fueron aleatorizados a dosis fijas (n = 137), dosis dependiente del shock (n = 146) y sin hidrocortisona (n = 101). El tratamiento con un curso de dosis fija de 7 días o una dosificación de hidrocortisona dependiente de shock, en comparación con la no hidrocortisona, dio lugar a una probabilidad de superioridad del 93% y 80%, respectivamente, con respecto a las probabilidades de mejora en los días libres de soporte de órganos en un plazo de 21 días. Sin embargo, debido a la detención prematura del ensayo, ninguna estrategia de tratamiento cumplió con criterios

especificados para la superioridad estadística, excluyendo conclusiones definitivas.

- CoDEX (Brasil): Un ECA multicéntrico abierto en 299 pacientes con COVID-19 (350 previstos) con SDRA de moderado a grave (Tomazini 2020). Veinte mg de dexametasona por vía intravenosa diaria durante 5 días, 10 mg de dexametasona al día durante 5 días o hasta el alta de la UCI, más el estándar de atención (n = 151) o el estándar de atención solo (n = 148). Los pacientes aleatorizados al grupo de dexametasona tuvieron una media de 6,6 días libres de ventilación durante los primeros 28 días frente a 4,0 días libres de ventilación en el grupo de atención estándar (diferencia, 2,26; IC del 95%, 0,2-4,38; p a 0,04). No hubo diferencia significativa en los resultados secundarios preespecificados de mortalidad a los 28 días, días libres de UCI durante los primeros 28 días, duración de ventilación mecánica a los 28 días o la escala ordinal de 6 puntos a los 15 días.
- CAPE COD: ECA a doble ciego multicéntrico en 149 (290 previstos) pacientes en estado crítico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria aguda relacionada con COVID-19 (Dequin 2020). El resultado primario, fallo del tratamiento el día 21, ocurrió en 32 de 76 pacientes (42,1%) en el grupo de hidrocortisona en comparación con 37 de 73 (50,7%) en el grupo placebo (p = 0,29).
- Un metanálisis prospectivo de la OMS que agrupó los datos de 7 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de los corticoesteroides en 1703 pacientes en estado crítico con COVID-19. Las odds ratios para la asociación con la mortalidad fueron de 0,64 (IC del 95%, 0,50-0,82; p < 0,011) para la dexametasona en comparación con la atención habitual o placebo, 0,69 (IC del 95%, 0,43-1,12; p a 0,13) para hidrocortisona y 0,91 (IC del 95%, 0,29-2,87; p = 0,87) para metilprednisolona, respectivamente. No se sugirió un mayor riesgo de eventos adversos graves.
- Otro estudio con 206 pacientes sugirió que el efecto de los corticoesteroides en el desprendimiento viral puede realizarse de manera dosis-respuesta. Una dosis alta (80 mg/d), pero no baja de corticoesteroides (40 mg/d) retrasaron el desprendimiento viral de pacientes con COVID-19 (Li 2020).
- Los tratamientos para enfermedades respiratorias, concretamente los corticoesteroides inhalados no tienen un efecto protector. En 148.557 personas con EPOC y 818.490 personas con asma a las que se les administraron medicamentos respiratorios pertinentes en los 4 meses anteriores a la fecha del índice (1 de marzo), las personas con EPOC a las que se les recetó corticoides inhalados tenían un mayor riesgo de muerte relacionada con COVID-19 en comparación con las combinaciones LABA-LAMA prescritas (1,39 HR ajustada) (Schultz 2020). En comparación con aquellos a los que se prescribió solo agonistas beta de acción corta, las perso-

nas con asma a las que se les recetó corticoesteroides inhalados en dosis altas tenían un mayor riesgo de muerte (1,55, 1,10–2,18)], mientras que las que recibieron una dosis baja o media no lo tenían. Los análisis de sensibilidad mostraron que la aparente asociación dañina podría explicarse por diferencias de salud relativamente pequeñas entre las personas a las que se prescribió corticoides inhalados y las que no los recibieron.

**Conclusiones:** La OMS sugiere NO utilizar corticoesteroides en el tratamiento de pacientes con COVID-19 no grave. La OMS recomienda corticoesteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave y crítico (recomendación fuerte basada en pruebas de certeza moderada). Sin embargo, el comité de la OMS observó que el umbral de saturación de oxígeno del 90% para definir el COVID-19 grave era arbitrario y debía interpretarse con cautela cuando se utilizaba para determinar qué pacientes debían recibir corticoesteroides sistémicos. Por ejemplo, los médicos deben usar su juicio para determinar si una baja saturación de oxígeno es un signo de gravedad o es normal para un paciente determinado que sufre de enfermedad pulmonar crónica. Del mismo modo, una saturación superior al 90-94% en el aire de la habitación puede ser anormal si el médico sospecha que este número está en una tendencia a la baja.

## Interferones

La respuesta del interferón (IFN) constituye la primera línea principal de defensa contra los virus. Esta compleja estrategia de defensa del huésped puede, con una comprensión precisa de su biología, traducirse en terapias antivirales seguras y eficaces. En una revisión exhaustiva reciente, se describen los recientes progresos en nuestra comprensión de las respuestas antivirales innatas mediadas por IFN tipo I y tipo III contra los coronavirus humanos (Park 2020).

IFN puede trabajar en COVID-19 cuando se administra temprano. Varios ensayos clínicos están evaluando actualmente los interferones sintéticos administrados antes o poco después de la infección, con el fin de domar el virus antes de que cause enfermedad grave (breve resumen: Wadman 2020). Las observaciones *in vitro* arrojan luz sobre la actividad antiviral de IFN- $\beta$ 1a contra EL SARS-CoV-2 cuando se administra después de la infección de las células, destacando su posible eficacia en un entorno terapéutico temprano (Clementi 2020). Sin embargo, en pacientes con coronavirus como el MERS, los estudios de interferón fueron decepcionantes. A pesar de los impresionantes efectos antivirales en los cultivos celulares (Falzarano 2013), no se demostró ningún beneficio convincente en estudios clínicos en combinación con ribavirina (Omrani 2014). Sin embargo, todavía se recomienda la inhalación de interferón como opción en las pautas de tratamiento de COVID-19 chinas. Destaca que en el gran ensayo controlado aleatorizado SOLIDARITY (el artículo aún no ha sido revisado por otros compañeros, véase más arriba) no hubo ningún efecto.

- Un ECA de fase II, multicéntrico y abierto de Hong Kong aleatorizó a 127 pacientes con COVID-19 de leve a moderado (mediana de 5 días a partir del inicio de los síntomas) para recibir lopinavir/r solamente o una combinación triple compuesta por lopinavir/r, ribavirina e interferón (Hung 2020). Este ensayo indica que la combinación triple puede ser beneficiosa cuando se inicia temprano. El tratamiento combinado se realizó únicamente en pacientes con menos de 7 días desde la aparición de los síntomas y consistió en lopinavir/r, ribavirina (400 mg BID) e interferón beta-1b (1-3 dosis de 8 Mio IE por semana). La terapia combinada condujo a una mediana significativamente más corta de tiempo hasta los resultados negativos en hisopo nasofaríngeo (7 frente a 12 días,  $p < 0,001$ ) y otros especímenes. La mejoría clínica fue significativamente mejor, con un tiempo más corto para completar el alivio de los síntomas y una estancia hospitalaria más corta. Cabe destacar que todas las diferencias fueron impulsadas por los 76 pacientes que iniciaron el tratamiento menos de 7 días después de la aparición de los síntomas. En estos pacientes, parece que el interferón hizo la diferencia. Hasta ahora, este es el único ECA más grande que muestra una respuesta virológica de un régimen de drogas específico.
- Un estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico de 446 pacientes COVID-19, aprovechando las disparidades de las existencias de medicamentos entre dos centros médicos en Hubei. La administración temprana  $\leq 5$  días después de la admisión de IFN- $\alpha 2b$  se asoció con una reducción de la mortalidad en el hospital en comparación con la no admisión de IFN- $\alpha 2b$ , mientras que la administración tardía de IFN- $\alpha 2b$  se asoció con un aumento de la mortalidad(Wang 2020).

## Inhibidores de JAK

Varias citoquinas inflamatorias que se correlacionan con los resultados clínicos adversos en COVID-19 emplean una vía de señalización intracelular distinta mediada por quinasas janus (JAKs). La señalización JAK-STAT puede ser una excelente diana terapéutica (Luo 2020).

**Baricitinib (Olumiant®)** es un inhibidor de la JAK que ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Utilizando algoritmos de detección virtuales, se identificó el baricitinib como una sustancia que podría inhibir la endocitosis mediada por ACE2 (Stebbing 2020). Al igual que otros inhibidores de JAK, como fedratinib o ruxolitinib, la inhibición de la señalización también puede reducir los efectos del aumento de los niveles de citocinas que se observan con frecuencia en pacientes con COVID-19. Existe alguna evidencia de que el baricitinib podría ser el agente óptimo en este grupo (Richardson 2020). Otros expertos han argumentado que el medicamento no sería una opción ideal debido al hecho de que baricitinib causa linfocitopenia, neutropenia, reactivación viral (Praveen 2020), y, también, pancreatitis



(Cerdeña-Contreras 2020). También hay una asociación dependiente de la dosis con eventos tromboembólicos arteriales y venosos (Jorgensen 2020). Es posible que las tendencias protrombóticas puedan exacerbar un estado hipercoagulable, subrayando la importancia de restringir el uso de baricitinib a los ensayos clínicos. Varios estudios están en marcha en Italia y Estados Unidos, entre ellos un gran ensayo (ACTT-II), comparando baricitinib y remdesivir con remdesivir solo en más de 1.000 pacientes.

- Hasta ahora, un estudio observacional proporciona alguna evidencia de un efecto sinérgico de baricitinib y corticosteroides (Rodríguez-García 2020). Los pacientes con neumonía de moderada a grave SARS-CoV-2 recibieron lopinavir/r y HCQ más corticosteroides (controles, n=50) o corticosteroides y baricitinib (n=62). En los controles, una mayor proporción de pacientes requirió oxígeno suplementario tanto en el alta (62% vs 26%) y 1 mes después (28% vs 13%).

**Ruxolitinib (Jakavi®)** es un inhibidor de la JAK fabricado por Incyte. Se utiliza para mielofibrosis, policitemia vera (PCV) y ciertas enfermedades crónicas de injerto versus enfermedades de huésped en pacientes después de un trasplante de médula ósea. Como muchas de las citoquinas elevadas señalan a través de Janus quinasa (JAK)1/JAK2, la inhibición de estas vías con ruxolitinib tiene el potencial de mitigar la tormenta de citoquinas asociada a COVID-19 y reducir la mortalidad.

- En un estudio retrospectivo, 12/14 pacientes lograron una reducción significativa de la "Puntuación de Inflamación COVID-19" con una mejora clínica sostenida en 11/14 pacientes (La Rosée 2020). El tratamiento fue seguro con algunas señales de eficacia para prevenir o superar EL FALLO multiorgánico. Se ha iniciado un ECA de Fase II (NCT04338958).

## Bloqueadores de citoquinas y terapias anticplemento

La hipótesis de que sofocar la tormenta de citoquinas con terapias antiinflamatorias dirigidas a reducir la interleucina-6 (IL-6), IL-1, o incluso el factor de necrosis tumoral TNF alfa, podría ser beneficiosa y ha llevado a varios ensayos en curso. Es sugestivo que las estrategias de bloqueo de interleucina podrían mejorar el estado hiperinflamatorio observado en COVID-19 grave. Una revisión reciente sobre esta estrategia, sin embargo, fue menos entusiasta e instó a la prudencia (Remy 2020). Los intentos anteriores de bloquear la tormenta de citoquinas asociada con otras infecciones microbianas y con sepsis no han tenido éxito y, en algunos casos, han empeorado los resultados. Además, existe la preocupación de que suprimir el sistema inmunitario innato y adaptativo para abordar el aumento de las concentraciones de citoquinas podría permitir la replicación viral sin restricciones, suprimir la inmunidad adaptativa y retrasar los procesos de recuperación. Cada vez se reconoce más que los mecanismos inmunosupresores potentes también son frecuentes en estos pacientes. A

continuación, discutiremos brevemente la evidencia sobre los bloqueadores de citoquinas.

**Anakinra** (Kineret<sup>®</sup>) es un tratamiento aprobado por la FDA para la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal. Es un antagonista del receptor humano IL-1 recombinante que evita la unión de IL-1 y bloquea la transducción de la señal. Se piensa que anakinra anula la respuesta inmune disfuncional en la fase hiperinflamatoria de COVID-19 y actualmente se está investigando en al menos 20 ensayos clínicos. Algunas series de casos han informado sobre resultados alentadores:

- Destaca un estudio de París que compara 52 pacientes "consecutivos" tratados con anakinra con 44 pacientes históricos. Los pacientes "consecutivos" son aquellos de nuevo ingreso que forman parte del estudio a medida que son admitidos uno detrás de otro y los históricos son aquellos que llevan ingresados un período de tiempo. El ingreso a la UCI para la ventilación mecánica invasiva o la muerte se produjo en el 25% de los pacientes del grupo de anakinra y en el 73% de los pacientes del grupo histórico. El efecto del tratamiento de la anakinra siguió siendo significativo en el análisis multivariado (Hayem 2020). Según los autores, su estudio "no era perfecto desde el punto de vista estadístico...".
- Un estudio retrospectivo de cohortes en el Hospital San Raffaele de Milán, Italia, que incluye 29 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda desde moderada a grave e hiperinflamación (proteína C reactiva sérica, CRP a 100 mg/L) que fueron tratados con ventilación no invasiva y HCQ y lopinavir/r (Cavalli 2020). A los 21 días, el tratamiento con anakinra a dosis altas se asoció con reducciones en la proteína C reactiva y mejoras progresivas en la función respiratoria en 21/29 (72%) pacientes.
- Otra pequeña serie de casos de pacientes en estado crítico con linfocitosis hemofagocítica secundaria caracterizada por pancitopenia, hipercoagulación, lesión renal aguda y disfunción hepatobiliar. Al final del tratamiento, los pacientes de la UCI tenían menos necesidad de vasopresores y experimentaron una mejora significativa de la función respiratoria. Aunque 3/8 pacientes murieron, la mortalidad fue menor que la serie histórica de pacientes con linfocitosis hemofagocítica y sepsis (Dimopoulos 2020).

**Canakinumab** (Illaris<sup>®</sup>) es un anticuerpo monoclonal humano contra la  $\beta$  IL-1,  $\beta$  aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil y otros síndromes autoinflamatorios crónicos. En un ensayo piloto, 10 pacientes con hiperinflamación (definida como PCR  $\geq$  50 mg/L) e insuficiencia respiratoria mostraron una rápida mejora en los biomarcadores inflamatorios séricos y una mejora en la oxigenación (Ucciferri 2020).

**Infliximab (Remicade<sup>®</sup>)** es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-TNF aprobado para tratar una serie de enfermedades autoinmunes, incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide y psoriasis. Como un componente importante del deterioro de la función pulmonar en pacientes con COVID-19 es la fuga capilar resultante de la inflamación impulsada por citoquinas inflamatorias clave como el TNF, los agentes bloqueadores del TNF suponen una estrategia atractiva (Robinson 2020). La administración de anti-TNF a pacientes para el tratamiento de la enfermedad autoinmune conduce a reducciones en todas estas citoquinas inflamatorias clave. Se ha notificado una serie de casos pequeños de siete pacientes tratados con una sola perfusión de IFX (5 mg/kg de peso corporal) (Stallmach 2020).

**Mavrilimumab** es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor  $\alpha$  del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). GM-CSF es una citoquina inmunorreguladora con un papel fundamental en la iniciación y perpetuación de enfermedades inflamatorias (Mehta 2020). En un pequeño ensayo piloto no controlado en 13 pacientes, el tratamiento con mavrilimumab se asoció con mejores resultados clínicos en comparación con el estándar de atención en pacientes no ventilados mecánicamente con neumonía grave por COVID-19 e hiperinflamación sistémica. El tratamiento fue bien tolerado (De Luca 2020).

**Tocilizumab (TCZ, RoActemra<sup>®</sup> or Actemra<sup>®</sup>)** es un anticuerpo monoclonal cuya diana es el receptor de interleucina-6. Se usa para la artritis reumática y tiene un perfil de seguridad bueno. La dosis inicial debe ser de 4-8 mg / kg, con una dosis recomendada de 400 mg (infusión durante más de 1 hora). Varios ECAs están en marcha. Cabe destacar que el nivel actual de pruebas que respaldan el uso de TCZ es débil.

- En una cohorte retrospectiva de pacientes con COVID-19 que requirió apoyo de la UCI, las muertes ocurrieron en 102/210 (49%) pacientes con TCZ y en 256/420 (61%) que no recibieron TCZ (Biran 2020). Después del pareamiento por puntaje de propensión, se observó una asociación entre el tratamiento con TCZ y la disminución de la mortalidad (HR 0,64, IC del 95% 0,47–0,87).
- En otra cohorte de Italia (Guaraldi 2020), se produjeron menos muertes en 179 pacientes tratados con TCZ en comparación con 365 pacientes sin TCZ (7% vs 20%). Después del ajuste por sexo, edad, duración de los síntomas y puntuación SOFA, el tratamiento con TCZ se asoció con un menor riesgo de ventilación o muerte (HR ajustada 0,61, IC del 95% 0,40–0,92).
- Una gran cohorte multicéntrica incluyó 3924 pacientes en estado crítico ingresados en la UCI en 68 hospitales de todo EE.UU. (Gupta 2020). El riesgo de muerte en el hospital fue menor con TCZ (29% frente a 41%). Sin embargo, los pacientes con TCZ eran más jóvenes y tenían menos comorbilidades. Según los autores, los ha-

llazgos "pueden ser susceptibles a la confusión no medida, y se necesita más investigación de ensayos clínicos aleatorizados".

- El 29 de julio, Hoffmann-La Roche anunció resultados decepcionantes de su esperado ensayo COVACTA de Fase III. TCZ no mejoró la mortalidad del paciente, aunque los pacientes pasaron aproximadamente una semana menos en el hospital en comparación con los que recibieron placebo (los resultados completos del ensayo aún no se han publicado). Sin embargo, puede ser demasiado pronto para dejar esta estrategia (Furlow 2020). Se necesita una interpretación cautelosa de COVACTA, en vistas a los amplios criterios de selección de pacientes del estudio y otros factores de diseño del estudio.
- TCZ, un ECA a doble ciego controlado con placebo en 243 pacientes hospitalizados con mal estado moderado, TCZ no fue eficaz para prevenir la intubación o la muerte (Stone 2020).
- En un ECA abierto en 126 pacientes hospitalizados con neumonía COVID-19, la tasa de la variable clínica primaria (empeoramiento clínico) no fue significativamente diferente entre el grupo de control y el grupo TCZ (Salvarani 2020). La proporción de pacientes dados de alta en un plazo de 14 y 30 días fue la misma. Según los autores, sin embargo, sus resultados "no permiten descartar el posible papel de tocilizumab en la reducción del riesgo de muerte o intubación en pacientes que presentan una enfermedad más avanzada".

**Siltuximab (Sylvant®)** es otro agente bloqueador anti-IL-6. Sin embargo, este anticuerpo monoclonal quimérico se dirige a la interleucina-6 directamente y no al receptor. Siltuximab ha sido aprobado para la enfermedad idiopática multicéntrica de Castleman. En estos pacientes se tolera bien. Los primeros resultados de un ensayo piloto en Italia ("ensayo SISCO") han mostrado resultados alentadores. Según datos provisionales presentados el 2 de abril de los primeros 21 pacientes tratados con siltuximab y seguidos hasta siete días, un tercio (33%) de los pacientes experimentaron una mejora clínica con una menor necesidad de apoyo con oxígeno y el 43% de los pacientes vieron que se estabilizaba su condición, lo que indica que no hay cambios clínicamente relevantes (McKee 2020).

**Sarilumab (Kevzara®)** es otro antagonista del receptor humano IL-6 recombinante. Un estudio abierto de sarilumab en neumonía grave por COVID-19 con hiperinflamación. Se administró sarilumab 400 mg por vía intravenosa junto con la atención estándar a 28 pacientes y los resultados se compararon con 28 pacientes tratados solo con una atención estándar. En el día 28, el 61% de los pacientes tratados con sarilumab experimentaron mejoría clínica y el 7% murieron. Estas constataciones no eran significativamente diferentes del grupo de comparación. Sin embargo, sarilumab se asoció con una recuperación más rápida en un subconjunto de pacientes que mostraron una consolidación pulmonar menor al inicio (Della-Torre 2020).

**Vilobelimab** es una anafilatoxina y complementa la proteína C5a que bloquea el anticuerpo monoclonal. En un ensayo aleatorizado abierto de fase II (parte del ensayo PANAMO), se asignó aleatoriamente 1:1 a 30 pacientes con COVID-19 grave para recibir vilobelimab (hasta siete dosis de 800 mg por vía intravenosa) o solo la mejor atención de soporte (grupo de control). En el día 5 después de la aleatorización, el punto final principal del cambio relativo medio en la relación de presión parcial de oxígeno arterial a concentración fraccionaria de oxígeno en aire inspirado ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) no fue significativamente diferente entre los grupos. Las estimaciones de Kaplan-Meier de mortalidad en 28 días fueron del 13% (95% IC 0-31) para el grupo vilobelimab y del 27% (4-49) para el grupo de control. La frecuencia de los acontecimientos adversos graves fue similar entre grupos y no se consideraron muertes relacionadas con la asignación de tratamiento. Según los autores, los resultados secundarios apoyan la investigación de vilobelimab en un ensayo de fase III utilizando la mortalidad de 28 días como punto final principal. Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, incluido C5a, aún no se han publicado (Campbell 2020). Los investigadores que utilizan los otros inhibidores de la vía del complemento C5 eculizumab y ravulizumab han aumentado significativamente su dosis y frecuencia de dosificación en el ajuste agudo de COVID-19 en comparación con las dosis aprobadas para su uso en el síndrome urémico hemolítico atípico.

## Otros tratamientos para COVID-19 (con mecanismos de acción desconocidos o no probados)

### Acalabrutinib e ibrutinib

Acalabrutinib e ibrutinib son inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), utilizados para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma. El análisis *ex vivo* reveló una actividad BTK significativamente elevada (BTK regula la señalización y activación de macrófagos), como lo demuestra la autofosforilación, y el aumento de la producción de IL-6 en monocitos sanguíneos de pacientes con COVID-19 grave en comparación con monocitos sanguíneos de voluntarios sanos. En un estudio piloto, 19 pacientes con COVID-19 grave recibieron el inhibidor de BTK acalabrutinib (Roschewski 2020). Después de 10-14 días, la oxigenación mejoró "en la mayoría de los pacientes", a menudo dentro de 1-3 días, y los marcadores de inflamación y la linfopenia se normalizaron rápidamente en la mayoría de ellos. Al final del tratamiento con acalabrutinib, 8/11 (72,7%) pacientes en la cohorte con oxígeno suplementario habían sido dados de alta en habitaciones con aire corriente. Estos resultados sugieren que la orientación excesiva de la inflamación del huésped con un inhibidor BTK puede ser una estrategia terapéutica. Se está llevando a cabo un ECA confirmatorio. Algunos informes han especulado sobre un efecto protector de ibrutinib, otro inhibidor de la BTK (Thibaud 2020).

## Colchicina

La colchicina es uno de los fármacos más antiguos conocidos que se ha utilizado durante más de 2000 años como remedio para las crisis agudas de gota. Dadas sus propiedades antiinflamatorias y antivirales, también se está probando en pacientes COVID-19. En un ECA prospectivo y abierto de Grecia, 105 pacientes hospitalizados fueron aleatorizados o bien a la atención estándar o bien al tratamiento con colchicina más atención estándar (Deftereos 2020). Los participantes que recibieron colchicina habían mejorado de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta el deterioro clínico. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los biomarcadores y la diferencia observada se basó en un estrecho margen de significación clínica; según los autores, sus observaciones "deben considerarse generadoras de hipótesis" y "ser interpretadas con cautela". En una cohorte retrospectiva había alguna evidencia sobre el beneficio clínico (Brunetti 2020).

## Famotidina

La famotidina es un antagonista del receptor de histamina-2 que suprime la producción de ácido gástrico. Tiene un excelente perfil de seguridad. Inicialmente se pensó para inhibir la proteasa 3-quimotripsina-like (3CLpro), pero parece actuar más bien como un modulador inmune, a través de su antagonismo o inversa-agonismo de la señalización de histamina. Si bien los resultados del ensayo clínico aleatorizado sobre los beneficios de la famotidina intravenosa en el tratamiento de COVID-19 (NCT04370262) son esperados con entusiasmo, sólo podemos especular sobre los posibles mecanismos de acción de este fármaco (Singh 2020).

- En un estudio retrospectivo realizado en 1620 pacientes, 84 (5,1%) recibieron diferentes dosis de famotidina dentro de las 24 horas de ingreso hospitalario (Freedberg 2020). Después de ajustar las características basales del paciente, el uso de famotidina se mantuvo asociado independientemente con el riesgo de muerte o intubación (relación de riesgo ajustada 0,42, IC 95% 0,21-0,85) y esto se mantuvo sin cambios después de un cuidadoso pareamiento por puntaje de propensión para equilibrar aún más las covariables. Cabe destacar que no hubo efecto protector de los IBP. Los valores de ferritina plasmática durante la hospitalización fueron menores con la famotidina, lo que indica que el fármaco bloquea la replicación viral y reduce la tormenta de citoquinas.
- Un segundo estudio observacional aparejado por puntaje de propensión incluyó 878 pacientes consecutivos con COVID-19 positivos ingresados en el hospital de Hartford, un hospital de atención terciaria en Connecticut, EE. UU. (Mather 2020). En total, 83 (9,5%) pacientes recibieron famotidina. Estos pacientes eran algo más jóvenes (63,5 vs 67,5 años), pero no diferían con respecto a la demografía basal o las comorbilidades preexistentes. El uso de famotidina se asoció con

un menor riesgo de mortalidad en el hospital (relación de probabilidades 0,37, IC del 95% 0,16-0,86) y muerte o intubación combinadas (relación de probabilidades 0,47, IC del 95% 0,23-0,96). Los pacientes que recibieron famotidina mostraron niveles más bajos de marcadores séricos para enfermedades graves, incluidos los niveles de PCR, procalcitonina y ferritina. El análisis de regresión logística demostró que la famotidina era un predictor independiente tanto de menor mortalidad como de muerte/intubación combinada.

## Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)

El G-CSF puede ser útil en algunos pacientes ([Cheng 2020](#)). En un ensayo abierto en 3 centros chinos, 200 pacientes con linfopenia y sin comorbilidades fueron aleatorizados a la norma de atención o a 3 dosis de G-CSF humano recombinante (5 µg/kg, por vía subcutánea en los días 0-2). El tiempo de mejora clínica fue similar entre los grupos. Sin embargo, la proporción de pacientes que progresaron a síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis o shock séptico fue menor en el grupo rhG-CSF (2% vs 15%). La mortalidad también fue menor (2% vs 10%).

## Iloprost

Iloprost es un agonista del receptor de prostaciclina que promueve la vasodilatación de lechos circulatorios con un impacto mínimo en los parámetros hemodinámicos. Está licenciado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y es ampliamente utilizado para el manejo de enfermedades vasculares periféricas y vasculopatía digital, incluyendo úlceras digitales e isquemia digital crítica en la esclerosis sistémica. Existe una serie de casos de tres pacientes con obesidad mórbida con COVID-19 grave y microvasculopatía sistémica que obviamente se beneficiaron de su uso ([Moezinia 2020](#)).

## Otros tratamientos sin efectos

### Azitromicina

La azitromicina como antibiótico macrólido probablemente no tiene ningún efecto contra el SARS-CoV-2 (ver los muchos estudios anteriores, probarlo en combinación con HCQ). En un gran ECA realizado en 57 centros en Brasil, 214 pacientes que necesitaban suplementos de oxígeno de más de 4 L/min de flujo, cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica (no invasiva o invasiva) fueron asignados al grupo de azitromicina y 183 al grupo de control. La azitromicina no tuvo ningún efecto ([Furtado 2020](#)).

## Leflunomida

La leflunomida (Arava<sup>®</sup>) es un antagonista aprobado de la dihidroorotata deshidrogenasa, tiene algunos efectos antivirales y antiinflamatorios y ha sido ampliamente utilizado para tratar a pacientes con enfermedades autoinmunes. En un pequeño ECA de Wuhan en 50 pacientes con COVID-19 con una positividad prolongada de la PCR, no se observó ningún beneficio en términos de la duración del desprendimiento viral con el tratamiento combinado de leflunomida e IFN  $\alpha$ -2a vs IFN  $\alpha$ -2a solo (Wang 2020).

## N-acetilcisteína (ASA)

La N-acetilcisteína no tuvo ningún efecto, incluso en dosis altas (De Alencar 2020). En un ECA de Brasil de 135 pacientes con COVID-19 grave, 16 pacientes (24%) en el grupo placebo se sometieron a intubación endotraqueal y ventilación mecánica, en comparación con 14 pacientes (21%) en el grupo de ASA ( $p = 0.675$ ). No se observó ninguna diferencia en los puntos finales secundarios.

## Perspectivas futuras y recomendaciones

Se espera que al menos algunas de las opciones dadas en esta visión general muestren resultados positivos a lo largo del tiempo. Sin embargo, también es importante que, a pesar de la inmensa presión, no se abandonen los principios básicos del desarrollo de fármacos y la investigación, incluido el reposicionamiento de medicamentos. Se necesita tiempo.

El objetivo del libro de texto COVID Reference es escanear la literatura, no escribir directrices. Sin embargo, después de revisar los estudios publicados hasta el 15 de octubre presentados anteriormente, recomendamos revisar las siguientes opciones de tratamiento, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad:

### Paciente extrahospitalario, de leve a moderado (sin factores de riesgo)

- No hacer NADA, excepto advertir al paciente de que tome precauciones. Y asegúrese de que él o ella (y las personas con quienes comparten hogar) se quedan en casa.

### Paciente extrahospitalario, de leve a moderado (con factores de riesgo)

- NO utilice dexametasona (podría ser perjudicial) o remdesivir (infusiones diarias no viables).
- NO utilice hidroxicloroquina, cloroquina, tocilizumab, plasma convaleciente o lopinavir (no eficiente, además de efectos secundarios).



- Famotidina: ¿por qué no? El daño potencial parece ser limitado.
- Considere REGN-COV2 (si usted es el médico personal de una persona famosa).
- El interferón puede funcionar, si se administra a tiempo (el uso óptimo y la administración no están claros).

## Paciente hospitalizado y severo

- Usar dexametasona (solo unos pocos días).
- Usar remdesivir (5 días) tan pronto como sea posible (sin beneficio en aquellos que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica).
- Considere la posibilidad de tocilizumab u otros agentes bloqueadores de citoquinas, si están disponibles.

## References

- Abbaspour Kasgari H, Moradi S, Shabani AM, et al. **Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial.** *J Antimicrob Chemother.* 2020 Nov 1;75(11):3373-3378. PubMed: <https://pubmed.gov/32812025>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa332>
- Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. **Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 30:e206319. PubMed: <https://pubmed.gov/33001138>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319>
- Abi Jaoude J, Kouzy R, El Alam MB, et al. **Exclusion of Older Adults in COVID-19 Clinical Trials.** *Mayo Clin Proc.* 2020 Oct;95(10):2293-2294. PubMed: <https://pubmed.gov/33012364>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.018>
- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. **Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial).** *BMJ.* 2020 Oct 22;371:m3939. PubMed: <https://pubmed.gov/33093056>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>
- Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. **Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies.** *Science.* 2020 Aug 21;369(6506):1014-1018. PubMed: <https://pubmed.gov/32540904>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;NEJMoa2007764. PubMed: <https://pubmed.gov/32445440>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Biran N, Ip A, Ahn J, et al. **Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e603-e612. PubMed: <https://pubmed.gov/32838323>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0)
- Bleibtreu A, Jaureguierry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** *BMC Infect Dis.* 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: <https://pubmed.gov/30012113>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. **Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Netw Open.* 2020 Apr

- 24;3(4.23. PubMed: <https://pubmed.gov/32330277>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):517-525. PubMed: <https://pubmed.gov/32492293>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- Bradfute SB, Hurwitz I, Yingling AV, et al. **SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Titers in Convalescent Plasma and Recipients in New Mexico: An Open Treatment Study in COVID-19 Patients.** *J Infect Dis.* 2020 Aug 11;jiaa505. PubMed: <https://pubmed.gov/32779705>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa505>
- Brouwer PJM, Caniels TG, van der Straten K, et al. **Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability.** *Science.* 2020 Aug 7;369(6504):643-650. PubMed: <https://pubmed.gov/32540902>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc5902>
- Brunetti L, Diawara O, Tsai A, et al. **Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19.** *J Clin Med.* 2020 Sep 14;9(9):E2961. PubMed: <https://pubmed.gov/32937800>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9092961>
- Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** [www.Livescience.com](http://www.Livescience.com)
- Campbell CM. **The opening salvo of anti-complement therapy against COVID-19.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Sep 28. PubMed: <https://pubmed.gov/33015642>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30353-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30353-2)
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187464>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Cao Y, Su B, Guo X, et al. **Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells.** *Cell.* 2020 Jul 9;182(1):73-84.e16. PubMed: <https://pubmed.gov/32425270>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025>
- Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167489>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. **Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Jun;2(6):e325-e331. PubMed: <https://pubmed.gov/32501454>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
- Cerda-Contreras C, Nuzzolo-Shihadeh L, Camacho-Ortiz A, Perez-Alba E. **Baricitinib as treatment for COVID-19: friend or foe of the pancreas?** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 14;ciaa1209. PubMed: <https://pubmed.gov/32797239>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1209>
- Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: <https://pubmed.gov/28466096>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Chen P, Nirula A, Heller B, et al. **SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 28. PubMed: <https://pubmed.gov/33113295>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>
- Chen X, Pan Z, Yue S, et al. **Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19.** *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Sep 2;5(1):180. PubMed: <https://pubmed.gov/32879307>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00301-9>
- Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. **Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 10:e205503. PubMed: <https://pubmed.gov/32910179>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5503>
- Chi X, Yan R, Zhang J, et al. **A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the spike protein of SARS-CoV-2.** *Science.* 2020 Aug 7;369(6504):650-655. PubMed: <https://pubmed.gov/32571838>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc6952>

- Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. **QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin.** Heart Rhythm. 2020 May 11;S1547-5271(20)30435-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32407884>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014>
- Clementi N, Ferrarese R, Criscuolo E, et al. **Interferon- $\beta$ -1a Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 In Vitro When Administered After Virus Infection.** J Infect Dis. 2020 Aug 4;222(5):722-725. PubMed: <https://pubmed.gov/32559285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa350>
- Contini C, Enrica Gallenga C, Neri G, Maritati M, Conti P. **A new pharmacological approach based on remdesivir aerosolized administration on SARS-CoV-2 pulmonary inflammation: A possible and rational therapeutic application.** Med Hypotheses. 2020 May 24;144:109876. PubMed: <https://pubmed.gov/32562915>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109876>
- Dai W, Zhang B, Jiang XM, et al. **Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease.** Science. 2020 Jun 19;368(6497):1331-1335. PubMed: <https://pubmed.gov/32321856>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb4489>
- Davis MR, McCreary EK, Pogue JM. **That Escalated Quickly: Remdesivir's Place in Therapy for COVID-19.** Infect Dis Ther. 2020 Jul 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32651941>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00318-1>
- De Alencar JCG, Moreira CL, Müller AD, et al. **Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory syndrome caused by COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 23;ciaa1443. PubMed: <https://pubmed.gov/32964918>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1443>
- De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. **GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study.** Lancet Rheumatology 2020, June 16. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30170-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30170-3)
- De Meyer S, Bojkova D, Cinatl J, et al. **Lack of antiviral activity of darunavir against SARS-CoV-2.** Int J Infect Dis. 2020 Aug;97:7-10. PubMed: <https://pubmed.gov/32479865>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.085>
- Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. **Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial.** JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e2013136. PubMed: <https://pubmed.gov/32579195>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** Antiviral Res. 2018 May;153:85-94. PubMed: <https://pubmed.gov/29524445>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al. **Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study.** Ann Rheum Dis. 2020 Jul 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32620597>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** J Infect. 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32171872>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. **Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. PubMed: <https://pubmed.gov/32876689>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>

- Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. **Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.** *Cell Host Microbe.* 2020 Jul 8;28(1):117-123.e1. PubMed: <https://pubmed.gov/32411313>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.007>
- Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. **A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Sep 21: AAC.01897-20. PubMed: <https://pubmed.gov/32958718>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/AAC.01897-20>
- Du YX, Chen XP. **Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection.** *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246834>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
- Duan K, Liu B, Li C, et al. **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 28;117(17):9490-9496. PubMed: <https://pubmed.gov/32253318>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** *Life Sci.* 2020 May 1;248:117477. PubMed: <https://pubmed.gov/32119961>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: <https://pubmed.gov/24013700>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
- FDA. Fact sheet for health care providers. **Emergency use authorization (EUA) of Remdesivir. (GS-5734™).** <https://www.fda.gov/media/137566/download>
- Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. **Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study.** *Gastroenterology.* 2020 May 21:S0016-5085(20)34706-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32446698>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053>
- Furlow B. **COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e592. PubMed: <https://pubmed.gov/32929415>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30313-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30313-1)
- Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. **Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial.** *Lancet.* 2020 Oct 3;396(10256):959-967. PubMed: <https://pubmed.gov/32896292>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6)
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. **Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379955>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. **Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 27:NEJMoa2015301. PubMed: <https://pubmed.gov/32459919>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
- Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, et al. **Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients.** *J Antimicrob Chemother.* 2020 May 22: dkaa195. PubMed: <https://pubmed.gov/32443151>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa195>
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32275812>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. **Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Aug;2(8):e474-e484. PubMed: <https://pubmed.gov/32835257>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)

- Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. **Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19.** *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 20:e206252. PubMed: <https://pubmed.gov/33080002>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
- Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. **Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail.** *Science.* 2020 Aug 21;369(6506):1010-1014. PubMed: <https://pubmed.gov/32540901>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd0827>
- Hayem G, Huet T, Jouveshomme S, Beaussier H, Chatellier G, Mourad JJ. **Anakinra for severe forms of COVID-19 - Authors' reply.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e587-e588. PubMed: <https://pubmed.gov/32838321>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30274-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30274-5)
- Hegerova L, Gooley T, Sweerus KA, et al. **Use of Convalescent Plasma in Hospitalized Patients with Covid-19 - Case Series.** *Blood.* 2020 Jun 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32559767>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006964>
- Hoffmann C. **Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):e101. PubMed: <https://pubmed.gov/32412707>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2015312>
- Hoffmann La Roche. **Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia.** <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. **Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial.** *Lancet.* 2020 May 8:S0140-6736(20)31042-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32401715>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
- Huo J, Zhao Y, Ren J, et al. **Neutralization of SARS-CoV-2 by Destruction of the Prefusion Spike.** *Cell Host Microbe.* 2020 Sep 9;28(3):497. PubMed: <https://pubmed.gov/32910920>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.002>
- Irie K, Nakagawa A, Fujita H, et al. **Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients with COVID-19.** *Clin Transl Sci.* 2020 May 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32475019>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/cts.12827>
- Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. **AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 9:ciaa1176. PubMed: <https://pubmed.gov/32770240>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
- Jin Z, Du X, Xu Y, et al. **Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors.** *Nature.* 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32272481>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Jorgensen SCJ, Burry L, Tse CLY, Dresser LD. **Baricitinib: Impact on COVID-19 coagulopathy?** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 14:ciaa1208. PubMed: <https://pubmed.gov/32797237>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1208>
- Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. **Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection.** *Nature.* 2020 May 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32454513>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** *J Virol.* 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: <https://pubmed.gov/22496216>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** *Ann In-*

- tern Med. 2020 Jun 16;172(12):819-821. PubMed: <https://pubmed.gov/32227189>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1223>
- Kupferschmidt K. **Scientists put survivors' blood plasma to the test.** Science. 2020 May 29;368(6494):922-923. PubMed: <https://pubmed.gov/32467367>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6494.922>
- La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, et al. **The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation.** Leukemia. 2020 Jun 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32518419>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0891-0>
- Ledford H. **Antibody therapies could be a bridge to a coronavirus vaccine - but will the world benefit?** Nature. 2020 Aug;584(7821):333-334. PubMed: <https://pubmed.gov/32782402>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02360-y>
- Ledford H. **Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments.** Nature. 2020 Apr;580(7805):573. PubMed: <https://pubmed.gov/32332911>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01165-3>
- Li L, Tong X, Chen H, et al. **Characteristics and serological patterns of COVID-19 convalescent plasma donors: optimal donors and timing of donation.** Transfusion. 2020 Jul 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32627216>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/trf.15918>
- Li L, Zhang W, Hu Y, et al. **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2020 Jun 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32492084>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044>
- Li S, Hu Z, Song X. **High-dose but not low-dose corticosteroids potentially delay viral shedding of patients with COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Jun 26;ciaa829. PubMed: <https://pubmed.gov/32588877>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa829>
- Li W, Schäfer A, Kulkarni SS, et al. **High Potency of a Bivalent Human V<sub>H</sub> Domain in SARS-CoV-2 Animal Models.** Cell. 2020 Oct 15;183(2):429-441.e16. PubMed: <https://pubmed.gov/32941803>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.007>
- Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. **Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study.** Clin Microbiol Infect. 2020 Apr 25;S1198-743X(20)30234-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32344167>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.026>
- Lim SY, Osuna CE, Best K, et al. **A direct-acting antiviral drug abrogates viremia in Zika virus-infected rhesus macaques.** Sci Transl Med. 2020 Jun 10;12(547):eaau9135. PubMed: <https://pubmed.gov/32522808>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau9135>
- Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. **Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study.** Nat Med. 2020 Sep 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32934372>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1088-9>
- Luo W, Li YX, Jiang LJ, Chen Q, Wang T, Ye DW. **Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19.** Trends Pharmacol Sci. 2020 Aug;41(8):531-543. PubMed: <https://pubmed.gov/32580895>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.007>
- Lv Z, Deng YQ, Ye Q, et al. **Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody.** Science. 2020 Sep 18;369(6510):1505-1509. PubMed: <https://pubmed.gov/32703908>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc5881>
- Martinot M, Jary A, Fafi-Kremer S, et al. **Remdesivir failure with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA-polymerase mutation in a B-cell immunodeficient patient with protracted Covid-19.** Clin Infect Dis. 2020 Sep 28;ciaa1474. PubMed: <https://pubmed.gov/32986807>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1474>
- Mather JF, Seip RL, McKay RG. **Impact of Famotidine Use on Clinical Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19.** Am J Gastroenterol. 2020 Oct;115(10):1617-1623. PubMed: <https://pubmed.gov/32852338>. Full-text: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000832>
- McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** April 2, 2020. [http://www.pharmatimes.com/news/positive\\_early\\_data\\_from\\_siltuximab\\_covid-19\\_trial\\_1334145](http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145)

- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet.* 2020 Mar 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32192578>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mehta P, Porter JC, Manson JJ, et al. **Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: challenges and opportunities.** *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):822-830. PubMed: <https://pubmed.gov/32559419>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30267-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30267-8)
- Moezina CJ, Ji-Xu A, Azari A, Horlick S, Denton C, Stratton R. **Iloprost for COVID-19-related vasculopathy.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e582-e583. PubMed: <https://pubmed.gov/32838311>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30232-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30232-0)
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: <https://pubmed.gov/25278221>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- Park A, Iwasaki A. **Type I and Type III Interferons - Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19.** *Cell Host Microbe.* 2020 Jun 10;27(6):870-878. PubMed: <https://pubmed.gov/32464097>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>
- Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. **Baricitinib - a januase kinase inhibitor - not an ideal option for management of COVID-19.** *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr 4:105967. PubMed: <https://pubmed.gov/32259575>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967>
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. **Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 17:NEJMoa2021436. PubMed: <https://pubmed.gov/32678530>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. **Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 8. PubMed: <https://pubmed.gov/33031652>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
- RECOVERY Collaborative Group. **Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.** *Lancet.* 2020 Oct 5;396(10259):1345-52. PubMed: <https://pubmed.gov/33031764>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
- Regeneron. **REGN-COV-2 Antibody Cocktail Program Updates,** September 29, 2020. <https://investor.regeneron.com/static-files/a596a85e-e72d-4529-8eb5-d52d87a99070>.
- REMAP-CAP Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. **Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1317-1329. PubMed: <https://pubmed.gov/32876697>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
- Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, et al. **Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis.** *Lancet Respir Med.* 2020 Apr 28:S2213-2600(20)30217-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32444269>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30217-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30217-4)
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. PubMed: <https://pubmed.gov/32032529>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. **Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals.** *Nature.* 2020 Aug;584(7821):437-442. PubMed: <https://pubmed.gov/32555388>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>
- Robinson PC, Richards D, Tanner HL, Feldmann M. **Accumulating evidence suggests anti-TNF therapy needs to be given trial priority in COVID-19 treatment.** *Lancet* 2020, published 4 September. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30309-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30309-X)

- Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo-Serrano J, Garcia-Gomez C, Jimenez-Vizuet JM, Martinez-Alfaro E. **Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study.** *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 6;keaa587. PubMed: <https://pubmed.gov/33020836>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa587>
- Rogers TF, Zhao F, Huang D, et al. **Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model.** *Science*. 2020 Aug 21;369(6506):956-963. PubMed: <https://pubmed.gov/32540903>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc7520>
- Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. **Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19.** *Sci Immunol*. 2020 Jun 5;5(48):eabd0110. PubMed: <https://pubmed.gov/32503877>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd0110>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. **Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State.** *JAMA*. 2020 May 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32392282>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
- Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. **Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 20:e206615. PubMed: <https://pubmed.gov/33080005>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
- Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. **Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Ann Intern Med*. 2020 May 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32422065>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1550>
- Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. **Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform.** *Lancet Respir Med*. 2020 Sep 24;8(11):1106-20. PubMed: <https://pubmed.gov/32979987>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30415-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X)
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.** *JAMA*. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32219428>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Singh VP, El-Kurdi B, Rood C. **What underlies the benefit of famotidine formulations used during COVID-19?** *Gastroenterology*. 2020 Aug 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32777281>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.051>
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. **Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial.** *Ann Intern Med*. 2020 Oct 20;173(8):623-631. PubMed: <https://pubmed.gov/32673060>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-4207>
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. **Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057. PubMed: <https://pubmed.gov/32821939>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
- Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, Coldewey SM, Reuken P, Bauer M. **Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure—a cautionary case series.** *Crit Care*. 2020 Jul 17;24(1):444. PubMed: <https://pubmed.gov/32680535>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03158-0>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32113509>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. **Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.** *N Engl J Med*. 2020 Oct 21. PubMed: <https://pubmed.gov/33085857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.** *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849. PubMed: <https://pubmed.gov/32409561>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>



- Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: <https://pubmed.gov/32217555>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Thibaud S, Tremblay D, Bhalla S, Zimmerman B, Sigel K, Gabrilove J. **Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19.** *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(2):e73-e76. PubMed: <https://pubmed.gov/32433778>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16863>
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. **Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial.** *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. PubMed: <https://pubmed.gov/32876695>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- Tonn T, Corman VM, Johnsen M, et al. **Stability and neutralising capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma.** *Lancet Microbe*. 2020 Jun;1(2):e63. PubMed: <https://pubmed.gov/32835332>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30037-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30037-9)
- Tortorici MA, Beltramello M, Lempp FA, et al. **Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms.** *Science*. 2020 Sep 24:eabe3354. PubMed: <https://pubmed.gov/32972994>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abe3354>
- Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. **Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19.** *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e457-ee458. PubMed: <https://pubmed.gov/32835251>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30167-3)
- Wadman M. **Can boosting interferons, the body's frontline virus fighters, beat COVID-19?** *Science News* Jul 8, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abd7137>
- Wan J, Xing S, Ding L, et al. **Human-IgG-Neutralizing Monoclonal Antibodies Block the SARS-CoV-2 Infection.** *Cell Rep*. 2020 Jul 21;32(3):107918. PubMed: <https://pubmed.gov/32668215>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107918>
- Wang C, Li W, Drabek D, et al. **A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection.** *Nat Commun*. 2020 May 4;11(1):2251. PubMed: <https://pubmed.gov/32366817>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>
- Wang M, Zhao Y, Hu W, et al. **Treatment of COVID-19 Patients with Prolonged Post-Symptomatic Viral Shedding with Leflunomide -- a Single-Center, Randomized, Controlled Clinical Trial.** *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 21:ciaa1417. PubMed: <https://pubmed.gov/32955081>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1417>
- Wang N, Zhan Y, Zhu L, et al. **Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients.** *Cell Host Microbe*. 2020 Sep 9;28(3):455-464.e2. PubMed: <https://pubmed.gov/32707096>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. PubMed: <https://pubmed.gov/32423584>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- WHO 20200902. **Corticosteroids for COVID-19, living guidance September 2, 2020.** Full-text: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan, H, Peto R, et al. **Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results.** medRxiv 2020, posted 15 October. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
- WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- WHO. **Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis.** *JAMA* September 2, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>

- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. **Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2.** *Nature*. 2020 Jun 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32516797>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>.
- Wu C, Chen X, Cai Y, 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*. 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167524>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32205092>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** *J Intern Med*. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220033>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Wu Y, Wang F, Shen C, et al. **A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2.** *Science*. 2020 Jun 12;368(6496):1274-1278. PubMed: <https://pubmed.gov/32404477>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc2241>
- Xia X, Li K, Wu L, et al. **Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion.** *Blood*. 2020 Aug 6;136(6):755-759. PubMed: <https://pubmed.gov/32573724>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007079>
- Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients.** *J Infect Dis*. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348485>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19.** *J Infect*. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32283143>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- Zoufaly A, Poglitsch M, Aberle JH, et al. **Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19.** *Lancet Resp Med* September 24, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30418-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30418-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: <https://pubmed.gov/32035018>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)

## 9. Comorbilidades

Christian Hoffmann

En los últimos seis meses se han publicado cientos de artículos en los que se intenta determinar con buena intención si los pacientes con diferentes comorbilidades son más susceptibles de contraer la infección por el SARS-CoV-2 o si corren un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave. Este diluvio de publicaciones científicas ha dado lugar a una incertidumbre mundial. Por diversas razones, muchos estudios deben interpretarse con extrema cautela.

En primer lugar, en muchos artículos, el número de pacientes con comorbilidades específicas es bajo. El pequeño tamaño de la muestra impide una comparación precisa del riesgo de COVID-19 entre estos pacientes y la población general. También pueden sobrestimar la mortalidad, especialmente si las observaciones se hicieron en el hospital (sesgo de notificación). Además, la manifestación clínica y la relevancia de una afección pueden ser heterogéneas. ¿La hipertensión se trata o no se trata? ¿En qué fase se encuentra la EPOC, sólo leve o muy grave con niveles bajos de oxígeno en la sangre? ¿El "cáncer" está curado, sin tratamiento o en tratamiento activo? ¿Estamos hablando de un seminoma curado por una orquiectomía quirúrgica hace años o de cuidados paliativos para el cáncer de páncreas? ¿Qué es un "ex" fumador: alguien que decidió dejar de fumar hace 20 años después de unos meses de dar caladas durante la adolescencia o alguien que ha fumado 40 cigarrillos al día durante años y que dejó de fumar el día antes de su trasplante de pulmón? ¿Significa "VIH" una infección bien controlada mientras se sigue una terapia antirretroviral de larga duración y con éxito o un caso no tratado de SIDA? Desafortunadamente, muchos investigadores tienden a combinar estos casos, con el fin de obtener un mayor número y conseguir que se publique su trabajo.

En segundo lugar, hay numerosos factores de confusión que hay que considerar. En algunas series de casos, sólo se describen los pacientes sintomáticos, en otras sólo los que fueron hospitalizados (y que tienen *per se* un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave). En algunos países, todo paciente con infección por el SARS-CoV-2 será hospitalizado, en otros sólo los que tienen factores de riesgo o aquéllos con COVID-19 grave. Las políticas de pruebas varían mucho de un país a otro. El grupo de control (con o sin comorbilidades) no siempre está bien definido. Es posible que las muestras no sean representativas y que los factores de riesgo no se tengan en cuenta correctamente. A veces, hay información incompleta sobre la distribución por edades, el origen étnico, las comorbilidades, el tabaquismo, el consumo de drogas y el sexo (hay algunas pruebas de que, en las pacientes femeninas, las comorbilidades tienen un impacto nulo o menor en el curso de la enfermedad, en comparación con

los hombres [Meng 2020]). Todas estas cuestiones presentan importantes limitaciones y sólo unos pocos estudios han abordado todas ellas.

En tercer lugar, los documentos de comorbilidad han dado lugar a una sobrecarga de información. Sí, prácticamente todas las disciplinas médicas y todos los especialistas tienen que hacer frente a la actual pandemia. Y sí, todo el mundo tiene que estar alerta en estos días, tanto los psiquiatras como los cirujanos estéticos. Se han publicado cientos de guías o documentos de posición, tratando de equilibrar reflexivamente el miedo a COVID-19 con las graves consecuencias de no tratar otras enfermedades que no sean COVID-19 de manera efectiva u oportuna - y todo esto en ausencia de datos. El 15 de mayo, una búsqueda en PubMed arrojó 530 directrices o consideraciones sobre enfermedades específicas en el contexto de COVID-19, entre ellas las del glioma de grado IV (Bernhardt 2020, conclusión: no retrasar el tratamiento), pero también para la disfonía y la rehabilitación de la voz (Mattei 2020: puede posponerse), los hemangiomas infantiles (Frieden 2020: usa la telemedicina), alergia ocular (Leonardi 2020: muy controvertido), anoscopia de alta resolución (Mistrangelo 2020: también controvertido), manejo de la migraña (Szperka 2020: usa la telemedicina) y reconstrucción de mama (Salgarello 2020: se puede posponer "siempre que sea posible"), por nombrar sólo algunos. Estas recomendaciones no suelen ser útiles. Se aplican durante unas pocas semanas, durante los escenarios de crisis sanitarias agudas como las que se observan en los saturados sistemas de atención sanitaria de Wuhan, Bérgamo, Madrid o Nueva York. En otras ciudades o incluso unas pocas semanas después, los algoritmos propuestos ya están obsoletos. Nadie necesita una recomendación de 60 páginas, en la que se concluya que "el juicio clínico y la toma de decisiones deben ejercerse caso por caso".

Sin embargo, en los últimos meses se han publicado algunos documentos importantes, un par de ellos con datos muy útiles, que apoyan el tratamiento de los pacientes con comorbilidades. A continuación, repasaremos brevemente éstos.

## Hipertensión y comorbilidades cardiovasculares

Desde el comienzo de la pandemia, la hipertensión y/o las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han identificado como posibles factores de riesgo de enfermedades graves y muerte (Tabla 1). Sin embargo, todos los estudios fueron retrospectivos, incluyeron sólo a pacientes hospitalizados y no distinguieron entre la hipertensión no controlada y la controlada, ni utilizaron definiciones diferentes para las ECV. Sólo en unos pocos estudios se realizaron análisis multivariantes que ajustaron los factores de confusión. Además, se analizaron diferentes resultados y grupos de pacientes. Según algunos expertos, los datos actuales no implican necesariamente una relación causal entre la hipertensión y la gravedad de la COVID-19. No hay ningún estudio que demuestre el valor predictivo independiente de la hipertensión. "No está claro si la presión arterial no controlada es un factor de riesgo para adquirir COVID-19, o si

la presión arterial controlada entre los pacientes con hipertensión es o no un factor de riesgo menor" (Schiffirin 2020). Lo mismo se aplica a las ECV, con la diferencia de que las cifras aquí son aún más bajas.

**Tabla 1.** Hipertensión en estudios de cohorte más amplios, prevalencia y resultados

Estudio	Configuración	¿Presencia de hipertensión?	Multivariante, riesgo u odds ratio (95% CI) para el punto final
Wang 2020	344 pacientes en UCI, Tongji, China	Supervivientes vs. no supervivientes: 34 vs. 52%.	No se ha hecho.
Grasselli 2020	521 UCI, 72 hospitales en Italia	Alta de la UCI vs. muerte en la UCI: 40 vs 63%	No se ha hecho.
Guan 2020	1.099 pacientes en hospitalización, 522 hospitales en China	Enfermedad no severa vs. severa: 13 vs. 24%.	No se ha hecho.
Zhou 2020	191 pacientes en hospitalización de Jinyintan y Wuhan	Supervivientes vs. no supervivientes: 23 vs. 48%.	No se ha hecho.
Shi 2020	487 pacientes hospitalizados en la Provincia de Zhejiang	Enfermedad no grave en el momento de la admisión vs grave: 17 vs 53%	OR 2.7 (1.3-5.6) para enfermedades graves en el momento de la admisión
Guan 2020	1.590 pacientes en hospitalización, 575 hospitales en China	Cursos no severos vs. severos: 13 vs 33%	HR 1.6 (1.1-2.3) para curso severo (UCI, IMV, muerte)
Goyal 2020	393 pacientes en hospitalización, 2 hospitales en Nueva York	No hay IMV vs IMV durante la estancia: 48 vs 54%	No se ha hecho.

IMV: Ventilación mecánica invasiva, UCI: unidades de cuidados intensivos

Sin embargo, desde un punto de vista mecanicista, parece plausible que los pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes y daños preexistentes en los vasos sanguíneos, como la artrosclerosis, puedan correr un mayor riesgo de padecer enfermedades graves. En las últimas semanas se ha hecho evidente que el SARS-CoV-2 puede atacar directa o indirectamente el corazón, los riñones y los vasos sanguíneos. Diversas manifestaciones cardíacas de COVID-19 ocurren simultáneamente en muchos pacientes (véase el capítulo *Presentación clínica*, página 267). La infección puede provocar daños en el músculo cardíaco, constricción de los vasos sanguíneos y niveles elevados de citoquinas inductoras de inflamación. Estos efectos adversos directos e indirectos del virus pueden ser especialmente perjudiciales en aquellos con enfermedades cardíacas ya establecidas. Durante los próximos meses, aprenderemos más

sobre el papel y las contribuciones de la arteriosclerosis en la patogénesis de COVID-19.

## Tratamiento de la hipertensión durante la pandemia

Apenas ha habido un tema que haya mantenido a los médicos y a sus pacientes tan ocupados como la cuestión de si los medicamentos antihipertensivos como los inhibidores de la ECA (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) pueden causar daño a los pacientes. Las observaciones no controladas de un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con hipertensión, enfermedades cardiovasculares (véase más arriba) y diabetes suscitaron preocupación. Estas afecciones comparten una fisiopatología subyacente del sistema renina-angiotensina-aldosterona que puede ser clínicamente esclarecedora. En particular, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) no está alterada (aumentada) en las enfermedades cardiovasculares (Vaduganathan 2020). Como la entrada de las células del SARS-CoV-2 depende de la ECA-2 (Hoffmann 2020), el aumento de los niveles de la ECA-2 puede aumentar la virulencia del virus en el pulmón y el corazón.

Los IECA o los ARA pueden alterar la ECA-2, y la variación en la expresión del ECA2 puede ser en parte responsable de la virulencia de la enfermedad. Sin embargo, el primer estudio sustancial que examinó la asociación entre las concentraciones plasmáticas de IECA2 y el uso de IECA/ARA no apoyó esta hipótesis: en dos grandes cohortes de la era pre-COVID-19, las concentraciones plasmáticas de IECA2 fueron marcadamente más altas en los hombres que en las mujeres, pero no con el uso de IECA/RAB (Sama 2020). Una revisión reciente de 12 estudios en animales y 12 estudios en humanos implica de manera abrumadora que la administración de ambas clases de fármacos no aumenta la expresión de ECA-2 (Sriram 2020).

Sin embargo, persisten algunas preocupaciones sobre los efectos nocivos y algunas fuentes de los medios de comunicación e incluso documentos científicos han pedido la suspensión de estos fármacos. Esto es destacable ya que los datos clínicos en realidad apuntan en la dirección opuesta. Aunque todos eran observacionales (con la posibilidad de confusión), su mensaje era coherente - ninguno mostró ninguna evidencia de daño.

- Entre 2573 pacientes con hipertensión de la ciudad de Nueva York con COVID-19, no hubo diferencias en la probabilidad de que se produjera un COVID-19 severo para las diferentes clases de medicamentos antihipertensivos: inhibidores de la ECA, ARA, betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio y diuréticos tiazídicos (Reynolds 2020).
- Al comparar 6272 casos italianos (positivos para el SARS-CoV-2) con 30.759 controles (emparejados por sexo, edad y municipio de residencia), no se encontraron pruebas de que los inhibidores de la ECA o los ARA modifiquen la susceptibilidad

a la COVID-19 (Mancia 2020). Los resultados se aplicaron a ambos sexos, así como a personas jóvenes y mayores.

- En un estudio retrospectivo realizado en Dinamarca (uno de los países con mejores datos epidemiológicos) de 4.480 pacientes de COVID-19, el uso previo de IECA/ARA, comparado con el no uso, no se asoció significativamente con la mortalidad. En un estudio de casos y controles anidado de una cohorte de 494.170 pacientes con hipertensión, el uso de IECA/ARA, comparado con el uso de otros medicamentos antihipertensivos, no se asoció de manera significativa con el diagnóstico de COVID-19 (Fosbøl 2020).

En conclusión, la administración de los inhibidores de la ECA y/o los ARA no debe ser interrumpida. Varios ensayos aleatorios planean evaluar los IECA y los ARA para el tratamiento de COVID-19 (Mackey 2020). Según una breve revisión, el tratamiento adyuvante y la continuación de la terapia con estatinas preexistentes podrían mejorar el curso clínico de los pacientes con COVID-19, ya sea por su acción inmunomoduladora o por la prevención del daño cardiovascular (Castiglion 2020). En un estudio retrospectivo sobre 13.981 pacientes de la provincia de Hubei (China), el uso de estatinas se asoció independientemente a una menor mortalidad por todas las causas (5,2% frente a 9,4%). Se necesitan ensayos controlados aleatorios que incluyan el tratamiento con estatinas para COVID-19.

## Tratamiento de la enfermedad coronaria durante la pandemia

Las enfermedades cardiovasculares preexistentes están relacionadas con una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con COVID-19, mientras que el propio COVID-19 puede inducir lesiones miocárdicas, arritmia, síndrome coronario agudo y tromboembolia venosa (buena reseña: Nishiga 2020). La lesión miocárdica, evidenciada por los elevados biomarcadores cardíacos, se reconoció entre los primeros casos y el infarto de miocardio (IAMCEST o IAMSEST) y puede representar la primera manifestación clínica de COVID-19. Cabe destacar que a menudo no es identificable una lesión culpable mediante una angiografía coronaria. En un estudio de 28 pacientes con IAMCEST, este fue el caso en el 39% (Stefanini 2020). Según los autores, se debe delinear una vía diagnóstica específica para los pacientes de COVID-19 con IAMSEST, con el fin de minimizar los riesgos de procedimiento y el riesgo de infección de los proveedores de atención médica. Ya hay informes preliminares sobre un descenso significativo del 32% en el número de intervenciones coronarias percutáneas para los síndromes coronarios agudos (Piccolo 2020). Otros autores han sugerido que, en entornos con recursos limitados para proteger a la fuerza laboral, las terapias fibrinolíticas pueden ser preferidas a las intervenciones coronarias percutáneas primarias (Daniels 2020).

Cabe destacar que varios estudios han encontrado una caída espectacular en las admisiones para el IAMCEST durante el pico de la epidemia. En Francia se encontró una fuerte disminución del 25% tanto para el IAMCEST agudo (< 24 horas) como para el tardío (> 24 horas) (Rangé 2020). Se han hecho observaciones similares en Italia (De Filippo 2020) y en los EE.UU. (Solomon 2020). Las posibles explicaciones de este fenómeno pueden ser el miedo de los pacientes a acudir al hospital o la inquietud de los cuidadores, especialmente en el caso de una presentación clínica de IAMCEST leve. Otras razones hipotéticas son la reducción de la contaminación del aire, la mejor adherencia al tratamiento, la limitación de la actividad física o la ausencia de estrés laboral durante el confinamiento. Sin embargo, hay algunas pruebas de que la menor incidencia no refleja una verdadera disminución sino sólo un daño colateral más de la pandemia. Por ejemplo, investigadores italianos han encontrado un aumento del 58% de paros cardíacos fuera del hospital en marzo de 2020 en comparación con el mismo período en 2019 (Baldi 2020). En Nueva York, este aumento parece ser aún más pronunciado (Lai 2020). Otros han observado un aumento de la tasa de mortalidad observada/esperada durante el período inicial de COVID-19, lo que indica que los pacientes tratan de evitar la hospitalización (Gluckman 2020).

## Referencias

- Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. **Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy.** N Engl J Med. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348640>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010418>
- Bernhardt D, Wick W, Weiss SE, et al. **Neuro-oncology Management During the COVID-19 Pandemic With a Focus on WHO Grade III and IV Gliomas.** Neuro Oncol. 2020 May 5;22(7):928-35. PubMed: <https://pubmed.gov/32369601>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa113>
- Butt JH, Gerds TA, Schou M, et al. **Association between statin use and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a nationwide cohort study.** BMJ Open. 2020 Dec 4;10(12):e044421. Pub-Med: <https://pubmed.gov/33277291>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044421>
- Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. **Statin therapy in COVID-19 infection.** Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020 Jul 1;6(4):258-259. PubMed: <https://pubmed.gov/32347925>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>
- Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. **Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual? Circulation.** 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32282225>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122>
- De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F, et al. **Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy.** N Engl J Med. 2020 Jul 2;383(1):88-89. PubMed: <https://pubmed.gov/32343497>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166>
- Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. **Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality.** JAMA. 2020 Jul 14;324(2):168-177. PubMed: <https://pubmed.gov/32558877>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11301>
- Frieden IJ, Puttgen KB, Drolet BA, et al. **Management of Infantile Hemangiomas during the COVID Pandemic.** Pediatr Dermatol. 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32298480>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/pde.14196>
- Gluckman TJ, Wilson MA, Chiu ST, et al. **Case Rates, Treatment Approaches, and Outcomes in Acute Myocardial Infarction During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic.** JAMA Cardiol. 2020 Aug



- 7:e203629. PubMed: <https://pubmed.gov/32766756>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3629>
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City**. *N Engl J Med*. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy**. *JAMA*. 2020 Apr 6. pii: 2764365. PubMed: <https://pubmed.gov/32250385>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Co-morbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis**. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China**. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor**. *Cell*. 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, et al. **Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City**. *JAMA Cardiol*. 2020 Jun 19;5(10):1154-63. PubMed: <https://pubmed.gov/32558876>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2488>
- Leonardi A, Fauquert JL, Doan S, et al. **Managing ocular allergy in the time of COVID-19**. *Allergy*. 2020 Sep;75(9):2399-2402. PubMed: <https://pubmed.gov/32402114>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/all.14361>
- Lopes RD, Macedo AV, Silva P, et al. **Effect of Discontinuing vs Continu-ing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Re-ceptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA* January 19, 2021; 325(3):254-264. doi: 10.1001/jama.2020.25864
- Mackey K, Kansagara D, Vela K. **Update Alert 2: Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults**. *Ann Intern Med*. 2020 Jul 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32701362>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/L20-0969>
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19**. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. PubMed: <https://pubmed.gov/32356627>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Mattei A, Amy de la Bretèque B, Crestani S, et al. **Guidelines of clinical practice for the management of swallowing disorders and recent dysphonia in the context of the COVID-19 pandemic**. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020 May;137(3):173-175. PubMed: <https://pubmed.gov/32332004>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2020.04.011>
- Meng Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients**. *PLoS Pathog*. 2020 Apr 28;16(4):e1008520. PubMed: <https://pubmed.gov/32343745>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>. eCollection 2020 Apr
- Mistrangelo M, Naldini G, Morino M. **Do we really need guidelines for HRA during COVID-19 pandemic?** *Colorectal Dis*. 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379928>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/codi.15116>
- Morales DR, Conover MM, You SC, et al. **Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analy-sis**. *Lancet Digital Health* December 17, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30289-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30289-2)
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. **COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives**. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):543-558. PubMed: <https://pubmed.gov/32690910>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>

- Piccolo R, Bruzzese D, Mauro C, et al. **Population Trends in Rates of Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes Associated with the COVID-19 Outbreak.** *Circulation.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352318>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047457>
- Rangé G, Hakim R, Motreff P. **Where have the ST-segment elevation myocardial infarctions gone during COVID-19 lockdown?** *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020 Jul 1;6(3):223-224. PubMed: <https://pubmed.gov/32348457>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa034>
- Rattka M, Dreyhaupt J, Winsauer C, et al. **Effect of the COVID-19 pandemic on mortality of patients with STEMI: a systematic review and meta-analysis.** *Heart.* 2020 Dec 17;heartjnl-2020-318360. PubMed: <https://pubmed.gov/33334863>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318360>
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356628>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
- Salgarello M, Adesi LB, Visconti G, Pagliara DM, Mangialardi ML. **Considerations for performing immediate breast reconstruction during the COVID-19 pandemic.** *Breast J.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32383321>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/tbj.13876>
- Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. **Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors.** *Eur Heart J.* 2020 May 14;41(19):1810-1817. PubMed: <https://pubmed.gov/32388565>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>
- Schiffirin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. **Hypertension and COVID-19.** *Am J Hypertens.* 2020 Apr 6. pii: 5816609. PubMed: <https://pubmed.gov/32251498>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057>
- Sheppard JP, Nicholson B, Lee J, et al. **The association between blood pressure control and Coronavirus Disease 2019 outcomes in 45,418 symptomatic patients with hypertension: An observational cohort study.** *Hypertension.* 2020 Dec 16. PubMed: <https://pubmed.gov/33325240>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16472>
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** *Crit Care.* 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. **The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction.** *N Engl J Med.* 2020 Aug 13;383(7):691-693. PubMed: <https://pubmed.gov/32427432>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2015630>
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. **ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes.** *Circulation.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352306>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
- Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al. **Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers.** *Headache.* 2020 May;60(5):833-842. PubMed: <https://pubmed.gov/32227596>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/head.13810>
- Wang Y, Lu X, Chen H, et al. **Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32267160>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>
- Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, et al. **In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19.** *Cell Metab.* 2020 Aug 4;32(2):176-187.e4. PubMed: <https://pubmed.gov/32592657>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet.* 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

## Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una condición inflamatoria crónica caracterizada por varias anormalidades macro y microvasculares. Al igual que la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, muchos de los estudios citados anteriormente también han revelado que los pacientes diabéticos estaban sobrerrepresentados entre los pacientes más graves con COVID-19 y los que sucumbían a la enfermedad. De las 23.698 muertes relacionadas con COVID-19 que se produjeron en el hospital durante los primeros meses en el Reino Unido, un tercio se produjo en personas con diabetes: 7.434 (31,4%) en personas con diabetes de tipo 2, 364 (1,5%) en personas con diabetes de tipo 1 (Barron 2020).

Los datos actuales sugieren que la diabetes en los pacientes con COVID-19 está asociada con un aumento del doble en la mortalidad así como en la gravedad de COVID-19, en comparación con los no diabéticos. En un metaanálisis de 33 estudios y 16.003 pacientes (Kumar 2020), se encontró que la diabetes estaba significativamente asociada con la mortalidad por COVID-19 con una odds ratio combinada de 1,90 (IC del 95%: 1,37-2,64). La diabetes también se asoció con COVID-19 grave y una odds-ratio combinada de 2,75 (IC del 95%: 2,09-3,62). La prevalencia conjunta de la diabetes en pacientes con COVID-19 fue del 9,8% (IC del 95%: 8,7%-10,9%). Sin embargo, es demasiado pronto para decir si la diabetes actúa como un factor independiente responsable de la gravedad y la mortalidad de la COVID o si es sólo un factor de confusión.

Un gran estudio retrospectivo sobre el impacto de la diabetes de tipo 2 (DM2) analizó cuidadosamente 7337 casos de COVID-19 en la provincia de Hubei, China, entre ellos 952 con DM2 preexistente (Zhu 2020). Los autores descubrieron que los sujetos con DM2 requerían más intervenciones médicas y tenían una mortalidad significativamente mayor (7,8% frente a 2,7%; cociente de riesgo ajustado, 1,49) y lesiones en múltiples órganos que los individuos no diabéticos. Cabe destacar que la glucosa en sangre bien controlada se asoció con una mortalidad notablemente inferior (tasa de mortalidad intrahospitalaria del 1,1% frente al 11,0%) en comparación con los individuos con glucosa en sangre mal controlada. Se encontraron resultados similares en una gran cohorte del Reino Unido (Holman 2020).

En una revisión reciente se han hecho algunas sugerencias sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos de la relación entre la diabetes y COVID-19, y su gestión (Hussain 2020). La vigilancia rigurosa de la glucosa y la consideración cuidadosa de las interacciones de los medicamentos podrían atenuar el empeoramiento de los síntomas y los resultados adversos. En un estudio retrospectivo de cohorte de 1213 personas hospitalizadas con COVID-19 y DM2 preexistente, el uso de metformina se asoció significativamente con una mayor incidencia de la acidosis, en particular en los casos de COVID-19 grave, pero no con la mortalidad relacionada con COVID-19 a los 28 días (Cheng 2020).

Algunas estrategias de tratamiento para el COVID-19, como los esteroides y el lopinavir/r, conllevan un riesgo de hiperglucemia. Sin embargo, sigue sin estar claro qué estrategia de tratamiento con COVID-19 funciona mejor y si el tratamiento de los pacientes diabéticos tiene que ser diferente del de los que no tienen diabetes. Tampoco está claro si determinados medicamentos para la diabetes, como los inhibidores de la DPP-4, aumentan o disminuyen la susceptibilidad o la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

## Referencias

- Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. **Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):813-822. PubMed: <https://pubmed.gov/32798472>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2)
- Cheng X, Liu YM, Li H, et al. **Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.** *Cell Metab.* 2020 Oct 6;32(4):537-547.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32861268>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013>
- Coate KC, Cha , Shrestha S. **SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but are Not Enriched in  $\beta$  Cells.** *Cell Metabolism* November 13, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.006>
- Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. **The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas—a randomized trial.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Mar;55(3):209-19. PubMed: <https://pubmed.gov/11850097>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(01\)00325-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00325-4)
- Holman N, Knighton P, Kar P, et al. **Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study.** *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):823-833. PubMed: <https://pubmed.gov/32798471>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0)
- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. **COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108142. PubMed: <https://pubmed.gov/32278764>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.10814>
- Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. **Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis.** *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May 6;14(4):535-545. PubMed: <https://pubmed.gov/32408118>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
- Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, et al. **Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases.** *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3569-73. PubMed: <https://pubmed.gov/20722019>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/art.27703>
- Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. **Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes.** *Cell Metab.* 2020 Jun 2;31(6):1068-1077.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32369736>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

## La EPOC y el tabaquismo

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una disfunción pulmonar común y prevenible asociada con la limitación del flujo de aire. Es una enfermedad compleja asociada con anomalías de las vías respiratorias y/o los alvéolos que es causada predominantemente por la exposición a gases y partículas nocivas durante un largo período. Un metaanálisis de 15 estudios, incluido un total de 2473 casos confirmados de COVID-19, mostró que los pacientes con EPOC tenían un mayor riesgo de padecer una enfermedad más grave (RR calculado en 1,88) y con una mortalidad un 60% mayor (Alqahtani 2020). Lamentablemente, las cifras de esta revisión fueron muy pequeñas y sólo 58 (2,3%) tenían EPOC.

Un metaanálisis de 5 estudios que comprendían 1399 pacientes observó simplemente una tendencia, pero ninguna asociación significativa entre el tabaquismo activo y la gravedad del COVID-19 (Lippi 2020). Sin embargo, otros autores han subrayado que los datos actuales no permiten sacar conclusiones firmes sobre la asociación de la gravedad del COVID-19 con el hábito de fumar (Berlín 2020). En un examen más reciente, los fumadores actuales tenían 1,45 veces más probabilidades de sufrir complicaciones graves en comparación con los exfumadores y los que nunca habían fumado. Los fumadores actuales también tenían una tasa de mortalidad más alta (Alqahtani 2020).

Fumar siempre aumentó la expresión del ECA-2 pulmonar en un 25% (Cai 2020). El efecto significativo del tabaquismo en la expresión pulmonar del IECA2 puede sugerir un mayor riesgo de fijación viral y la entrada del SARS-CoV-2 en los pulmones de los fumadores. El humo del cigarrillo desencadena un aumento de células con ECA-2 al impulsar la expansión de las células secretoras (Smith 2020). La sobreabundancia de ECA-2 en los pulmones de los fumadores puede explicar parcialmente una mayor vulnerabilidad de los fumadores.

Sin embargo, no es tan fácil tanto dejar de fumar como encontrar correlaciones clínicas con los experimentos celulares mencionados. Dentro de la red centinela de un centro de vigilancia de atención primaria, se utilizaron modelos de regresión logística multivariante para identificar los factores de riesgo para las pruebas positivas de SARS-CoV-2 (Lusignan 2020). Cabe destacar que el tabaquismo activo se asoció con una disminución de las probabilidades (sí, disminuyó: OR ajustada de 0,49, IC del 95% 0,34-0,71). Según los autores, sus hallazgos no deben utilizarse para concluir que fumar previene la infección por SARS-CoV-2, o para alentar a seguir fumando. Se dan varias explicaciones, como el sesgo de selección (los fumadores son más propensos a tener tos y realizar pruebas con más frecuencia podría aumentar la proporción de fumadores con resultados negativos). El tabaquismo activo también podría afectar a la sensibilidad de la prueba RT-PCR.

## Referencias

- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. **Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis.** PLoS One. 2020 May 11;15(5):e0233147. PubMed: <https://pubmed.gov/32392262>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Cai G, Bosse Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. **Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2.** Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329629>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE>
- de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** Lancet Infect Dis. 2020 Sep;20(9):1034-1042. PubMed: <https://pubmed.gov/32422204>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Eur J Intern Med. 2020 Mar 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Smith JC, Sausville EL, Girish V, et al. **Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract.** Dev Cell. 2020 Jun 8;53(5):514-529.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32425701>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>

## La infección por VIH

La infección por VIH es de particular interés en la crisis actual. En primer lugar, muchos pacientes toman terapias antirretrovirales que se cree que tienen algún efecto contra el SARS-CoV-2. En segundo lugar, el VIH es un modelo de inmunodeficiencia celular. Tercero, y con creces el punto más importante, el daño colateral causado por COVID-19 en la población con VIH puede ser mucho mayor que el producido por COVID-19 por sí solo.

Los datos preliminares sugieren que no hay una elevada incidencia de COVID-19. En 5.700 pacientes de Nueva York, sólo 43 (0,8%) eran seropositivos (Richardson 2020). En Barcelona, la tasa de incidencia estandarizada fue menor en las personas con VIH (PLWH) que en la población general (Inciarte 2020). Dado que los pacientes seropositivos pueden tener un mayor riesgo de contraer otras enfermedades infecciosas como las ITS, estos porcentajes fueron tan bajos que algunos expertos ya han especulado sobre los posibles factores "protectores" (es decir, las terapias antivirales o la activación inmunológica). Además, una inmunidad celular defectuosa podría paradójicamente ser protectora de una desregulación grave de las citoquinas, evitando así la tormenta de citoquinas que se observa en los casos graves de COVID-19.

Todavía faltan estudios de potencia y diseño adecuados que se necesitan para sacar conclusiones sobre el efecto de COVID-19. Sin embargo, nuestro propio análisis retrospectivo de 33 infecciones confirmadas de SARS-CoV-2 entre el 11 de marzo y el 17 de abril en 12 centros alemanes de VIH no reveló ningún exceso de morbilidad o

mortalidad (Haerter 2020). La definición del curso clínico fue leve en 25/33 casos (76%), severo en 2/33 casos (6%), y crítico en 6/33 casos (18%). En el último seguimiento, 29/32 de los pacientes con resultado documentado (90%) se habían recuperado. Tres de los 32 pacientes habían muerto. Un paciente tenía 82 años, uno tenía un recuento de células T CD4+ de 69/ $\mu$ l y uno sufría de varias comorbilidades. Una observación similar se hizo en Milán, Italia, donde 45/47 pacientes con VIH y COVID-19 (sólo 28 con infección confirmada de SARS-CoV-2) se recuperaron (Gervasoni 2020). En otro estudio unicéntrico de Madrid sobre 51 pacientes con VIH y COVID-19 (35 casos confirmados), seis pacientes estaban críticamente enfermos y dos murieron (Vizcarra 2020). En estos estudios, como en nuestra cohorte, la inmunodeficiencia severa era rara. Durante los últimos meses, ha habido una creciente evidencia de que los pacientes VIH+ con viremia no controlada y/o células CD4 bajas tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave. En un estudio de una gran población de Sudáfrica, el VIH se asoció independientemente con un aumento de la mortalidad por COVID-19, mostrando una hazard ratio ajustada para la mortalidad de 2,14 para el VIH (IC del 95%: 1,70-2,70) (Bouille 2020). Entre los 286 pacientes infectados por el VIH que fueron incluidos por los proveedores de atención sanitaria en los Estados Unidos, las tasas de mortalidad fueron más altas en los pacientes con recuentos bajos de CD4+ (< 200 células/mm<sup>3</sup>) (Dandachi 2020).

Todavía hay un debate en curso sobre los posibles efectos de las terapias antirretrovirales contra el SARS-CoV-2. En el caso del lopinavir/r (y el darunavir/r), ahora hay pruebas sólidas de que no funcionan (véase el capítulo sobre el *Tratamiento*, página **Fehler! Textmarke nicht definiert.**). No se debe cambiar un régimen de terapia antirretroviral para incluir un inhibidor de la proteasa para prevenir o tratar el COVID-19 (EACS 2020, US 2020). La alafenamida tenofovir (TAF) tiene algunas similitudes químicas con el remdesivir y se ha demostrado que se une a la SARS-CoV-2 ARN polimerasa (RdRp) con gran afinidad, y se ha sugerido como un posible tratamiento para COVID-19 (Elfiky 2020). En España, un gran estudio aleatorio de fase III controlado por placebo (EPICOS, NCT04334928) compara el uso del fumarato de disoproxilo tenofovir (TDF)/emtricitabina (FTC), la hidroxicloroquina o la combinación de ambos frente a un placebo como profilaxis para COVID-19 en trabajadores sanitarios. Nuestra observación de que la mayoría (22/33) de los pacientes VIH+ con COVID-19 fueran tratados con tenofovir, incluidos los que desarrollaron una enfermedad grave o crítica, indica que no hay ningún efecto clínico, o sólo un efecto clínico mínimo, contra el SARS-CoV-2 (Härter 2020). En las cohortes de Milán y Madrid, no hubo pruebas de que ningún medicamento antirretroviral específico (como tenofovir o IP) afectara la susceptibilidad o la gravedad de COVID-19 (Gervasoni 2020, Vizcarra 2020). Sin embargo, la mayoría de los pacientes han recibido TAF (tenofovir alafenamida) y no TDF (tenofovir disoproxil fumarato), para los cuales los datos preliminares de España sugieren un efecto beneficioso. De 77.590 personas VIH+ que

recibieron terapia antirretroviral en España, 236 fueron diagnosticadas con COVID-19, 151 fueron hospitalizadas, 15 fueron ingresadas en la UCI y 20 murieron (Del Amo 2020). El riesgo de hospitalización por COVID-19 fue mayor entre los pacientes que recibían TAF/FTC (tenofovir alafenamida/emtricitabina) y ABC/3TC (abacavir/lamivudina), en comparación con los que recibían TDF/FTC (tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina). Sin embargo, no se puede excluir completamente la confusión residual por condiciones comórbidas. En un pequeño grupo de Francia, las tasas de reinfección no fueron menores con el TDF/FTC en los usuarios de profilaxis pre-exposición (Charre 2020).

Sin embargo, la preocupación más grave en relación con el VIH es el daño colateral inducido por COVID-19. En los países occidentales, existen pocos informes de pacientes VIH+ que tengan problemas para acceder a sus medicamentos para el VIH o que tengan problemas para tomarlos debido a COVID-19 o a los planes para manejarlo (Sánchez 2020). Por el contrario, la interrupción de la prestación de atención de la salud en los entornos del África subsahariana podría tener consecuencias adversas más allá de las de COVID-19 en sí. El bloqueo, las restricciones de transporte y el temor a la infección por coronavirus ya han dado lugar a una drástica disminución de la recogida de medicamentos por parte de los pacientes con VIH y tuberculosis en varios países africanos (Adepoju 2020). Utilizando cinco modelos matemáticos diferentes existentes de epidemiología del VIH y programas de intervención en el África subsahariana, las investigaciones ya han estimado el impacto de diferentes interrupciones de los servicios de prevención y tratamiento del VIH. El exceso relativo medio previsto en las muertes relacionadas con el VIH y las nuevas infecciones por VIH (causadas por el ARN del VIH no suprimido durante las interrupciones del tratamiento) por año durante 2020-2024 en los países del África subsahariana que resultaría de tres meses de interrupción de los servicios específicos para el VIH, fue de 1,20-1,27 para las muertes y de 1,02-1,33 para las nuevas infecciones, respectivamente. Una interrupción de 6 meses de la terapia antirretroviral daría lugar a un exceso de más de 500.000 muertes de VIH en el África subsahariana (rango de estimaciones: 471.000 a 673.000). La interrupción de los servicios también podría revertir los logros alcanzados en la prevención de la transmisión de madre a hijo. Según la OMS, es evidente la necesidad de realizar esfuerzos urgentes para garantizar la continuidad de los servicios de VIH y evitar las interrupciones del tratamiento debido a las restricciones de COVID-19 en el África subsahariana.



## Referencias

- Adepoju P. **Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19.** *Lancet HIV.* 2020 May;7(5):e319-e320. PubMed: <https://pubmed.gov/32277870>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30109-0)
- Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al. **HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform.** *Lancet HIV* 2020, published 11 December. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30305-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30305-2)
- Boulle A, Davies MA, Hussey H, et al. **Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa.** *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 29;ciaa1198. PubMed: <https://pubmed.gov/32860699>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1198>
- Charre C, Icard V, Pradat P, et al. **Coronavirus disease 2019 attack rate in HIV-infected patients and in preexposure prophylaxis users.** *AIDS.* 2020 Oct 1;34(12):1765-1770. PubMed: <https://pubmed.gov/32889852>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002639>
- Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, et al. **Characteristics, Co-morbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients with HIV and Coronavirus Disease-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 9;ciaa1339. PubMed: <https://pubmed.gov/32905581>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1339>
- Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. **Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy : A Cohort Study.** *Ann Intern Med.* 2020 Oct 6;173(7):536-541. PubMed: <https://pubmed.gov/32589451>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3689>
- EACS & BHIVA. **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).** <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
- Elfiky AA. **Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study.** *Life Sci.* 2020 Mar 25;253:117592. PubMed: <https://pubmed.gov/3222463>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
- Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. **COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients.** *Infection.* 2020 Oct;48(5):681-686. PubMed: <https://pubmed.gov/32394344>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>
- Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al. **Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV.** *HIV Med.* 2020 Dec 27. PubMed: <https://pubmed.gov/33368966>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/hiv.13037>
- Inciarte A, Gonzalez-Cordon A, Rojas J, et al. **Clinical characteristics, risk factors, and incidence of symptomatic COVID-19 in adults living with HIV: a single-center, prospective observational study.** *AIDS.* 2020 Aug 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32773471>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002643>
- Jewell BL, Mudimu E, Stover J, et al. **Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models.** *Lancet HIV.* 2020 Sep;7(9):e629-e640. PubMed: <https://pubmed.gov/32771089>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30211-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30211-3)
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Co-morbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.** *JAMA.* 2020 Apr 22:e206775. PubMed: <https://pubmed.gov/32320003>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Sanchez TH, Zlotorzynska M, Rai M, Baral SD. **Characterizing the Impact of COVID-19 on Men Who Have Sex with Men Across the United States in April, 2020.** *AIDS Behav.* 2020 Apr 29:1-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32350773>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s10461-020-02894-2>
- U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>

## Inmunodepresión (además del VIH)

La inmunosupresión puede conllevar un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19 grave. Pero la historia no es tan simple. Tampoco está claro lo que significa realmente la inmunosupresión, ni los datos disponibles son suficientes para sacar ninguna conclusión. Simplemente no sabemos lo suficiente. Sin embargo, algunos autores están anunciando que hay un mayor riesgo. ¿Un mal ejemplo? Una revisión sistemática y un meta-análisis de 8 estudios y 4.007 pacientes llegaron a la conclusión de que "la inmunosupresión y la inmunodeficiencia se asociaron con un mayor riesgo de padecer una enfermedad grave por COVID-19, aunque las diferencias estadísticas no fueron significativas" (Gao 2020). Los autores también afirman que "en respuesta a la pandemia de COVID-19, se deben adoptar medidas especiales de prevención y protección". No hay evidencia para esta impresionante afirmación. El número total de pacientes con inmunosupresión en el estudio fue de 39 (sin VIH: ¡11!), con 6/8 estudios describiendo menos de 4 pacientes con diferentes modalidades de inmunosupresión.

A pesar de la gran ausencia de datos, se han publicado numerosos puntos de vista y directrices sobre la forma de tratar a los pacientes inmunodeprimidos que pueden ser más susceptibles de contraer la infección por COVID-19 y de desarrollar cursos graves. Hay recomendaciones sobre corticoesteroides intranasales en la rinitis alérgica (Bousquet 2020), inmunosupresores para la psoriasis y otras enfermedades cutáneas (Conforti 2020, Torres 2020), enfermedades reumáticas (Favalli 2020, Figueroa-Parra 2020) o enfermedades inflamatorias intestinales (Kennedy 2020, Pasha 2020). El resultado final de estos heroicos intentos de equilibrar el riesgo de las drogas modificadoras del sistema inmunológico con el riesgo asociado a la enfermedad activa: lo que generalmente es necesario, debe hacerse (o continuarse). La profilaxis de la exposición es importante.

Sin embargo, en varios estudios se han encontrado pruebas de los efectos perjudiciales de los glucocorticoides, lo que indica que en la actualidad estos medicamentos deben administrarse con especial precaución.

- En 600 pacientes con COVID-19 y enfermedades reumáticas de 40 países, los modelos multivariantes ajustados revelaron que una dosis de prednisona  $\geq 10$  mg/día se asociaba con mayores probabilidades de hospitalización. No había ningún riesgo con los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (DMARD) solos o en combinación con fármacos biológicos e inhibidores de la quinasa Janus (JAK) (<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>).
- En 525 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de 33 países (Brenner 2020), los factores de riesgo de COVID-19 grave incluían los corticoesteroides sistémicos (odds ratio ajustado 6,9, IC del 95%: 2,3-20,5), y el uso de sul-

fasalazina o 5-aminosalicilato (aOR 3,1). El tratamiento con antagonistas del FNT no se asoció con la COVID-19 grave.

- En 86 pacientes con EII y COVID-19 sintomático, entre ellos 62 que recibían fármacos biológicos o inhibidores del JAK, las tasas de hospitalización fueron mayores en los pacientes tratados con glucocorticoides orales, hidroxicloroquina y metotrexato pero no con inhibidores del JAK (Haberman 2020).

## Referencias

- Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. **Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement.** *Allergy.* 2020 Mar 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32233040>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/all.14302>
- Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, et al. **Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry.** *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):481-491.e3. PubMed: <https://pubmed.gov/32425234>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.032>
- Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action.** *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):e13298. PubMed: <https://pubmed.gov/32157783>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>
- FAI2R / SFR / SNFMI / SOFREMIP / CRI / IMIDIATE consortium and contributors. **Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and in-inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients.** *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec 2;annrheumdis-2020-218310. PubMed: <https://pubmed.gov/33268442>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218310>
- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** *Autoimmun Rev.* 2020 Mar 20;102523. PubMed: <https://pubmed.gov/32205186>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
- Figueroa-Parra G, Aguirre-García GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32205336>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>
- Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. **Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *J Infect.* 2020 May 14;S0163-4453(20)30294-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32417309>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.017>
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. **Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry.** *Ann Rheum Dis.* 2020 May 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32471903>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>
- Haberman R, Axelrad J, Chen A, et al. **Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348641>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567>
- Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, et al. **British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic.** *Gut.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32303607>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321244>
- Pasha SB, Fatima H, Ghouri YA. **Management of Inflammatory Bowel Diseases in the Wake of COVID-19 Pandemic.** *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246874>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jgh.15056>
- Torres T, Puig L. **Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic.** *Am J Clin Dermatol.* 2020 Apr 10. pii: 10.1007/s40257-020-00514-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32277351>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>.

## Cáncer

Proporcionar una atención continua y segura a los pacientes de cáncer es un reto en esta pandemia. Los pacientes oncológicos pueden ser vulnerables a la infección debido a su enfermedad subyacente y a menudo a su condición de inmunodeprimidos, y pueden correr un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves por el virus. Por otro lado, el triaje y el manejo del COVID-19 pueden sobrecargar un sistema ya frágil y dejar potencialmente desatendidas algunas actividades vitales, como la administración de tratamientos o cirugías. Está bien establecido que un momento no óptimo y el retraso del tratamiento oncológico pueden conducir a la progresión de la enfermedad, lo que a su vez puede empeorar los resultados de la supervivencia. Existen varias recomendaciones para minimizar la exposición de los pacientes oncológicos a COVID-19 sin comprometer el resultado oncológico: radiación para el cáncer de mama (Coles 2020), trasplante de células hematopoyéticas (Dholaria 2020) y tratamiento de la leucemia (Zeidan 2020).

¿Qué se sabe sobre los factores de riesgo, además de los factores de riesgo generales como la edad, el sexo masculino y otras comorbilidades?

- En comparación con 519 pacientes estadísticamente emparejados sin cáncer, 232 pacientes de Wuhan tenían más probabilidades de tener COVID-19 severo (64% vs 32%). Un estadio tumoral avanzado fue un factor de riesgo (odds ratio de 2.60, 95% CI 1.05-6.43) (Tian 2020).
- Un examen sistemático de todos los estudios realizados hasta el 3 de junio indicó que los pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente los diagnosticados recientemente (y probablemente los que tenían neoplasias mieloides), corrían un mayor riesgo de muerte con COVID-19 en comparación con la población general. La evidencia de que este riesgo es mayor que para aquellos con malignidades sólidas era conflictiva (El-Sharkawi 2020).
- Los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (CLL) parecen tener un riesgo particularmente alto de muerte. De 198 pacientes con CLL diagnosticados con COVID-19 sintomática, el 39% no recibió tratamiento (curso de acción "watch and wait") mientras que el 61% recibió al menos una terapia de CLL. A los 16 días, la tasa de mortalidad general fue del 33%, mientras que otro 25% aún estaba en el hospital (Mato 2020).
- En un estudio retrospectivo realizado en Italia, en el que participaron 536 pacientes con un diagnóstico de malignidad hematológica, murieron 198 (37%). El estado progresivo de la enfermedad, el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, el LNH indolente o agresivo se asociaron con una peor supervivencia general (Passamonti 2020).

- En un gran estudio de cohorte de 928 pacientes de cáncer con COVID-19 de EE.UU., Canadá y España, las entidades malignas más frecuentes fueron de mama (21%) y próstata (16%). En total 121 (13%) pacientes habían muerto. Los factores de riesgo independientes fueron una escala de ECOG de 2 o más y un cáncer "activo" (Kuderer 2020).
- La carga viral del SARS-CoV-2 en muestras de hisopo nasofaríngeo de 100 pacientes con cáncer que fueron admitidos en tres hospitales de la ciudad de Nueva York predijo el resultado. Los autores también encontraron que los pacientes con neoplasias hematológicas tenían medianas de cargas virales más altas que los pacientes sin cáncer (Westblade 2020).

¿El tratamiento antineoplásico conlleva un mayor riesgo de complicaciones?

- De un total de 309 pacientes, la quimioterapia citotóxica administrada en los 35 días siguientes al diagnóstico de COVID-19 no se asoció significativamente con un evento severo o crítico de COVID-19. Sin embargo, los pacientes con malignidades hematológicas o pulmonares activas, linfopenia o neutropenia inicial tuvieron peores resultados con COVID-19.
- De los 423 casos de pacientes sintomáticos de COVID-19, el 40% fueron hospitalizados y el 12% murieron en un plazo de 30 días. La edad mayor de 65 años y el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunológico fueron predictores de hospitalización y enfermedad grave, mientras que la recepción de quimioterapia y cirugía mayor no lo fueron (Robilotti 2020).

Todos estos estudios no están controlados. Un sinnúmero de factores potenciales puede llevar a una diferencia en los resultados de COVID-19 y en el riesgo de los pacientes con malignidades en comparación con el resto de la población (buena revisión: El-Sharkawi 2020). Entre ellos se incluyen el comportamiento del paciente (¿exposición al virus?), el comportamiento de los profesionales sanitarios (es decir, ¿realizar pruebas de COVID-19 a los pacientes con antecedentes de cáncer con mayor frecuencia?), diferencias biológicas pero también varios factores de confusión (más comorbilidades, mayor edad en los pacientes con cáncer). Es necesario seguir analizando los datos para comprender mejor los factores de riesgo de los pacientes de cáncer en esta pandemia.

Por último, no sólo es el tratamiento, sino también el diagnóstico. Los retrasos en el diagnóstico pueden llevar a un aumento en el número de cánceres evitables (Margen 2020). Durante la pandemia, un gran estudio transversal en los Estados Unidos ha observado disminuciones significativas en varios tipos de cáncer, que van desde el 24,7% para el cáncer de páncreas hasta el 51,8% para el cáncer de mama, lo que indica que un retraso en el diagnóstico probablemente llevará a la presentación en etapas más avanzadas y a resultados clínicos más pobres (Kaufman 2020).

## Referencias

- Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. **International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic.** *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 May;32(5):279-281. PubMed: <https://pubmed.gov/32241520>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006>
- Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):239-240. PubMed: <https://pubmed.gov/32180224>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>
- El-Sharkawi D, Iyengar S. **Haematological Cancers and the risk of severe COVID-19: Exploration and critical evaluation of the evidence to date.** *Br J Haematol*. 2020 Jun 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32559308>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16956>.
- Jee J, Foote MB, Lumish M, et al. **Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer.** *J Clin Oncol*. 2020 Oct 20;38(30):3538-3546. PubMed: <https://pubmed.gov/32795225>. Full-text: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01307>
- Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. **Changes in the Number of US Patients With Newly Identified Cancer Before and During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.** *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 3;3(8):e2017267. PubMed: <https://pubmed.gov/32749465>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17267>
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. **Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study.** *Lancet*. 2020 May 28;S0140-6736(20)31187-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32473681>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
- Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. **The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study.** *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):1023-1034. PubMed: <https://pubmed.gov/32702310>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)
- Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, et al. **Outcomes of COVID-19 in Patients with CLL: A Multicenter, International Experience.** *Blood*. 2020 Jul 20;blood.2020006965. PubMed: <https://pubmed.gov/32688395>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006965>.
- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. **Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study.** *Lancet Haematol*. 2020 Oct;7(10):e737-e745. PubMed: <https://pubmed.gov/32798473>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9)
- Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. **Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer.** *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1218-1223. PubMed: <https://pubmed.gov/32581323>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0>
- Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, et al. **Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation.** *J Clin Invest*. 2020 Nov 16;141:1777. PubMed: <https://pubmed.gov/32897885>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI141777>
- Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. **Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study.** *Lancet Oncol*. 2020 May 29;S1470-2045(20)30309-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32479790>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
- Vijenthira A, Gong IY, Fox TA. **Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients.** *Blood*. December 17, 2020, 136 (25): 2881-2892. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008824>
- Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19.** *Cancer Cell*. 2020 Nov 9;38(5):661-671.e2. PubMed: <https://pubmed.gov/32997958>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jccell.2020.09.007>
- Zeidan AM, Boddu PC, Patnaik MM, et al. **Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts.** *Lancet Haematol*. 2020 Aug;7(8):e601-e612. PubMed: <https://pubmed.gov/32563283>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30205-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30205-2)

## Trasplante

Durante una crisis sanitaria como la pandemia de COVID, es crucial equilibrar cuidadosamente el coste y los beneficios al realizar un trasplante de órganos (Andrea 2020). No hay duda de que la situación actual ha afectado profundamente a la donación de órganos y que esto representa un importante daño colateral de la pandemia. Todos los países de Eurotransplant han aplicado políticas de exámenes preventivos para los posibles donantes de órganos. Para obtener información detallada sobre la política nacional, visite <https://www.eurotransplant.org/2020/04/07/covid-19-and-organ-donation/>. Los datos preliminares indican una reducción significativa de las tasas de trasplante incluso en las regiones en las que los casos de COVID-19 son bajos, lo que sugiere un efecto mundial y nacional más allá de la prevalencia local de la infección por COVID-19 (Loupy 2020). Durante marzo y abril, la reducción general de los trasplantes de donantes fallecidos desde el brote de COVID-19 fue del 91% en Francia y del 51% en los Estados Unidos. Tanto en Francia como en los EE.UU., esta reducción fue impulsada principalmente por el trasplante de riñón, pero también se observó un efecto sustancial en los trasplantes de corazón, pulmón e hígado, todos los cuales proporcionan una mejora significativa en la probabilidad de supervivencia. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos suelen correr un mayor riesgo de complicaciones de las infecciones virales respiratorias (en particular la gripe), debido a su régimen inmunosupresor crónico, y esto puede ser particularmente cierto en el caso de la infección por el SARS-CoV-2. La primera cohorte de COVID-19 en los receptores de trasplantes de los Estados Unidos indicó, en efecto, que los receptores de trasplantes parecen tener resultados más graves (Pereira 2020). Algunos estudios clave:

**Hígado:** En la cohorte más grande, 16/100 pacientes murieron por COVID-19. Cabe destacar que se observó mortalidad sólo en pacientes de 60 años o más (16/73) y fue más común en los hombres que en las mujeres (Belli 2020). Aunque no es estadísticamente significativo, murieron más pacientes que fueron trasplantados al menos 2 años antes que los que recibieron su trasplante en los últimos 2 años (18% vs. 5%). Una búsqueda sistemática el 15 de junio reveló 223 receptores de trasplantes de hígado con COVID-19 en 15 estudios (Fraser 2020). La tasa de mortalidad fue del 19,3%. La disnea en la presentación clínica, la diabetes mellitus y la edad de 60 años o más se asociaron significativamente con el aumento de la mortalidad ( $p=0,01$ ) con una tendencia a una mayor tasa de mortalidad observada en aquellos con hipertensión y en aquellos que recibían corticoides en el momento del diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, en un estudio de cohortes multicéntrico, en el que se compararon 151 receptores adultos de trasplantes de hígado de 18 países con 627 pacientes que no habían sido sometidos a un trasplante de hígado, el trasplante de hígado no aumentó significativamente el riesgo de muerte en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (Webb 2020).

**Riñón:** En un solo centro con 36 receptores de trasplantes de riñón, 10/36 murieron (Akalin 2020). Los pacientes parecen tener menos fiebre como síntoma inicial, menor recuento de células T CD4 y CD8 y una progresión clínica más rápida.

**Corazón:** En una serie de casos de 28 pacientes que habían recibido un trasplante de corazón en un gran centro académico de Nueva York, 22 pacientes (79%) fueron hospitalizados. Al final del seguimiento, 4 permanecieron hospitalizados y 7 (25%) habían muerto (Latif 2020). En Alemania, la mortalidad también fue alta, y 7/21 pacientes murieron (Rivinius 2020).

## Referencias

- Akalin E, Azzi Y, Bartash B. **Covid-19 and Kidney Transplantation**. N Engl J Med. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32329975>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside**. Am J Transplant. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32181969>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>
- Belli LS, Duvoux C, Karam V, et al. **COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry**. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug;5(8):724-725. PubMed: <https://pubmed.gov/32505228>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30183-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30183-7)
- Fraser J, Mousley J, Testro A, Smibert OC, Koshy AN. **Clinical Presentation, Treatment, and Mortality Rate in Liver Transplant Recipients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Quantitative Analysis**. Transplant Proc. 2020 Jul 30:S0041-1345(20)32634-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32891405>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.07.012>
- Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al. **Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019**. JAMA Cardiol. 2020 May 13:e202159. PubMed: <https://pubmed.gov/32402056>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159>
- Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. **Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic**. Lancet. 2020 May 23;395(10237):e95-e96. PubMed: <https://pubmed.gov/32407668>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31040-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31040-0)
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. **COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter**. Am J Transplant. 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32330343>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
- Qu Z, Oedingen C, Bartling T, Schrem H, Krauth C. **Organ procurement and transplantation in Germany during the COVID-19 pandemic**. Lancet. 2020 Oct 31;396(10260):1395. PubMed: <https://pubmed.gov/33129390>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32213-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32213-3)
- Rivinius R, Kaya Z, Schramm R, et al. **COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: a multicenter survey**. Clin Res Cardiol. 2020 Aug 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32783099>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01722-w>
- Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. **Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study**. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov;5(11):1008-1016. PubMed: <https://pubmed.gov/32866433>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30271-5)



## 10. Los primeros 4 meses

### Jueves 12 de diciembre 2019

En **Wuhan**, los funcionarios de salud comienzan a investigar a pacientes con neumonía viral. Con el tiempo, descubren que la mayoría de los pacientes tienen en común haber visitado el Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan. El mercado es conocido por ser un centro de ventas de aves de corral, murciélagos, serpientes y otros animales salvajes.

### Lunes 30 de diciembre 2019

**Li Wenliang** ([en.wikipedia.org/wiki/Li\\_Wenliang](https://en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang)), un oftalmólogo de Wuhan de 34 años, publica un mensaje en un grupo de WeChat alertando a otros médicos sobre una nueva enfermedad por coronavirus en su hospital a finales de diciembre. Él escribe que siete pacientes tienen síntomas similares al SARS y están en cuarentena. Li pide a sus amigos que informen a sus familias y aconseja a sus colegas que usen equipo de protección.

### Martes 31 de diciembre de 2019

La policía de Wuhan anuncia que están investigando a ocho personas por difundir rumores sobre un nuevo brote de enfermedades infecciosas (ver 30 de diciembre).

La Comisión Municipal de Salud de Wuhan informa sobre 27 pacientes con neumonía viral y un historial de exposición al mercado mayorista de mariscos de Huanan. Siete pacientes están gravemente enfermos. La principal manifestación clínica de los casos fue **fiebre**, algunos pacientes **tuvieron dificultad para respirar** y las radiografías de tórax mostraron **lesiones infiltrativas pulmonares bilaterales**. El informe dice que “la enfermedad es prevenible y controlable”. La OMS está informada.

### Jueves 1 de enero

El mercado mayorista de mariscos de Huanan está cerrado.

### Viernes 3 de enero

**Li Wenliang** es convocado a una oficina local de seguridad pública en Wuhan por “difundir rumores falsos”. Se ve obligado a firmar un documento en el que admite haber hecho “comentarios falsos” y “alterado el orden social”. Li firma una declaración acordando no discutir más la enfermedad.

En la red social de Weibo, la policía de Wuhan dice que ha emprendido acciones legales contra personas que “publicaron y compartieron rumores en línea causando un impacto negativo en la sociedad”. Al día siguiente, la información es tomada por

CCTV, la televisión estatal. CCTV no especifica que las ocho personas acusadas de “difundir rumores falsos” son médicos.

### Domingo 5 de enero

La OMS alerta de que hay 44 pacientes con neumonía de etiología desconocida según las autoridades nacionales en China. De los 44 casos notificados, 11 están gravemente enfermos; mientras que, los 33 pacientes restantes están en condición estable. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>

### Martes 7 de enero

Las autoridades chinas anuncian que han identificado un **nuevo coronavirus** (CoV) de pacientes en Wuhan (publicado previamente 17 días después: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Los coronavirus son un grupo de virus que causan enfermedades en mamíferos y aves. En humanos, los coronavirus más comunes (HCoV-229E, -NL63, -OC43 y -HKU1) circulan continuamente en la población humana; causan resfriados, a veces asociados con fiebre y dolor de garganta, principalmente en el invierno y principios de la primavera. Estos virus se transmiten al inhalar las gotas generadas cuando las personas infectadas tosen o estornudan, o al tocarse la cara tras contactar con una superficie donde han aterrizado dichas gotitas.

### Domingo 12 de enero

La secuencia genética del nuevo coronavirus se puso a disposición de la OMS. Los laboratorios en diferentes países comienzan a producir **pruebas de diagnóstico de PCR** específicas (el gobierno chino informa que no hay evidencia clara de que el virus se transmita fácilmente de persona a persona).

Dos días después de comenzar a toser, Li Wenliang (ver 30 de diciembre) es hospitalizado. Posteriormente, será diagnosticado de COVID.

### Lunes 13 de enero

Tailandia informa el primer caso fuera de China, una mujer que había llegado de Wuhan. Japón, Nepal, Francia, Australia, Malasia, Singapur, Corea del Sur, Vietnam, Taiwán, Tailandia y Corea del Sur notifican casos durante los próximos 10 días.

### Sábado 18 de enero

La Guía de literatura médica **Amedeo** ([www.amedeo.com](http://www.amedeo.com)) atrae la atención de más de 50,000 suscriptores a un estudio del Imperial College de Londres, *Estimating the*

*potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China*, por Imai et al. Los autores estiman que “un total de 1.723 casos de 2019-nCoV en la ciudad de Wuhan (IC 95%: 427 - 4.471) tuvieron síntomas antes del 12 de enero de 2020”. Oficialmente, solo se informaron 41 casos antes del 16 de enero.

## Lunes 20 de enero

China informa tres muertes y más de 200 infecciones. Ahora también se diagnostican casos fuera de la provincia de Hubei (Beijing, Shanghai y Shenzhen). Los países asiáticos comienzan a introducir evaluaciones obligatorias en los aeropuertos de todas las llegadas de áreas de alto riesgo de China.

## Jueves 23 de enero

En un movimiento audaz y sin precedentes, el gobierno chino pone en **cuarentena** a decenas de millones de personas. Nunca se ha hecho nada comparable en la historia humana. Nadie sabe cuán eficiente será.

Todos los eventos para el Año Nuevo Lunar (a partir del 25 de enero) se cancelan.

La OMS declara que el brote aún no constituye una emergencia pública de interés internacional ya que “no hay evidencia” de que el virus se propague fuera de China.

## Viernes 24 de enero

Se han diagnosticado al menos 830 casos en nueve países: China, Japón, Tailandia, Corea del Sur, Singapur, Vietnam, Taiwán, Nepal y los Estados Unidos.

Zhu y col. publican su informe exhaustivo sobre el aislamiento de un **nuevo coronavirus** que es diferente de MERS-CoV y SARS-CoV (texto completo: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Describen ensayos sensibles para detectar ARN viral en muestras clínicas.

Wang y col. publica las **características clínicas** de 41 pacientes (texto completo: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)).

Chan y col. describe un **grupo familiar** de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 que indica la transmisión de persona a persona (texto completo: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)).

## Sábado 25 de enero

El gobierno chino impone restricciones de viaje en más ciudades de Hubei. El número de personas afectadas por las medidas de cuarentena asciende a **56 millones**.

Hong Kong declara una emergencia. Se cancelan las celebraciones de Año Nuevo y se restringen los enlaces a China continental.

## Jueves 30 de enero

La OMS declara que el coronavirus es una emergencia global. Mientras tanto, China notifica 7.711 casos y 170 muertes. El virus ahora se ha extendido a todas las provincias chinas.

## Viernes 31 de enero

Li Wenliang publica su experiencia en la **comisaría de policía de Wuhan** (ver 3 de enero) con la carta de advertencia en las redes sociales. Su publicación se vuelve viral.

India, Filipinas, Rusia, España, Suecia, Reino Unido, Australia, Canadá, Japón, Singapur, Estados Unidos, Emiratos Árabes Unidos y Vietnam confirman sus primeros casos.

## Domingo 2 de febrero

La primera muerte fuera de China, de un hombre chino de Wuhan, se informa en **Filipinas**. Dos días después se informa de una muerte en Hong Kong.

## Jueves 6 de febrero

Muere **Li Wenliang**, quien fue castigado por intentar dar la alarma sobre el coronavirus. Su muerte provoca una explosión de ira, dolor y demandas de libertad de expresión: <https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang>.

## Viernes 7 de febrero

Hong Kong introduce **penas de prisión** para cualquiera que viole las reglas de cuarentena.

## Lunes 10 de febrero

Amedeo lanza un servicio semanal de literatura sobre Coronavirus que luego se llamaría **Amedeo COVID-19**.

## Martes 11 de febrero

Menos de tres semanas después de la introducción de medidas de cuarentena masiva en China, el **número de casos notificados diariamente comienza a disminuir**.

La OMS anuncia que la nueva enfermedad infecciosa se llamaría COVID-19 (enfermedad por Coronavirus 2019).

## Miércoles 12 de febrero

A bordo del **crucero** Diamond Princess atracado en Yokohama, Japón, 175 personas están infectadas con el virus. Durante los siguientes días y semanas, casi 700 personas se infectarán a bordo.

## Miércoles 19 de febrero

Irán informa sobre dos muertes por el coronavirus.

En el estadio de San Siro en Milán, el equipo de fútbol de Atalanta de Bérgamo gana el partido de Liga de Campeones contra Valencia (4 a 1) frente a 44,000 fanáticos de Italia y España. Algunos espectadores han comparado el transporte masivo de Bérgamo a Milán y el regreso, las horas de gritos y en cientos de bares con una verdadera bomba biológica de coronavirus.

## Jueves 20 de febrero

Un paciente de 30 años ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el Hospital **Codogno** (Lodi, Lombardía, Italia) dio positivo por SARS-CoV-2. Durante las siguientes 24 horas, el número de casos notificados aumentaría a 36, sin vínculos con el paciente o casos positivos previamente identificados. Es el comienzo de la epidemia italiana. [jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188](http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188)

## Domingo 23 de febrero

El **Carnaval de Venecia** se cierra pronto y los eventos deportivos se suspenden en las regiones italianas más afectadas.

## Lunes 24 de febrero

Bahrein, Iraq, Kuwait, Afganistán y Omán informan sus primeros casos.

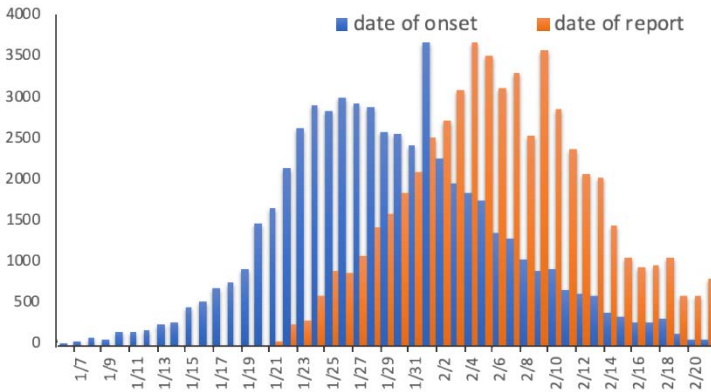
## Martes 25 de febrero

Se presenta al público un informe de una misión conjunta de 25 expertos internacionales y chinos. La misión viajó a varias provincias chinas diferentes. Los hallazgos más importantes son que la epidemia china alcanzó su punto máximo y se produjo una crisis entre el 23 de enero y el 2 de febrero, y luego disminuyó constantemente (Tabla 1).

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19))

Ésta fue la primera prueba de que el **uso agresivo de las cuarentenas** ordenadas por el gobierno chino era **lo correcto**. Desafortunadamente, los países europeos que

no experimentaron la epidemia de SARS en 2003, perderían tiempopreciado antes de seguir el ejemplo chino.



**Figura 1. Casos de COVID-19 en China, enero / febrero de 2020.** Curvas epidémicas por inicio de síntomas y fecha del informe el 20 de febrero de 2020 para casos de COVID-19 confirmados por laboratorio para toda China. Modificado del Informe de la Misión Conjunta OMS-China sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 de febrero de 2020.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(COVID-19)).

Durante las siguientes 24 horas, Noruega, Dinamarca, los Países Bajos, Irlanda del Norte, Estonia, Rumanía, Grecia, Georgia, Pakistán, Macedonia del Norte y Basil notifican los primeros casos.

### Miércoles 26 de febrero

Un **presidente**, temiendo sus posibilidades de ser reelegido, minimiza la amenaza de la pandemia de coronavirus y dice: “Noticias falsas de bajas calificaciones... están haciendo todo lo posible para que el Coronavirus [sic] se vea como lo peor posible”.

<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941>

Dos días después, el mismo individuo invoca a la magia con palabras como: “Va a desaparecer. Un día, de milagro, desaparecerá”.

### Viernes 28 de febrero

Un vistazo rápido a los casos europeos diagnosticados fuera de Italia del 24 al 27 de febrero revela que 31 de 54 personas (57%) habían viajado recientemente al **norte de Italia**. Los epidemiólogos se dan cuenta inmediatamente de que se está formando una situación inusual e informan al gobierno italiano.

## Martes 3 de marzo

El Gobierno de España ordena cancelar los congresos o cursos que impliquen a profesionales sanitarios.

## Sábado 7 de marzo

Los datos oficiales muestran que las **exportaciones de China** cayeron un 17,2% en los primeros dos meses del año.

## Domingo 8 de marzo

El gobierno italiano liderado por el primer ministro Giuseppe Conte, merece reconocimiento por instaurar el primer confinamiento europeo, sólo dos semanas y media después de que se detectara el primer caso autóctono italiano de COVID-19. En primer lugar, se imponen estrictas medidas de cuarentena a 16 millones de personas en el estado de Lombardía y otras 14 zonas del norte. Dos días más tarde, Conte extendería estas medidas a todo el país de 60 millones de personas, declarando el territorio italiano como una "zona de seguridad". A todas las personas se les dice que se queden en casa a menos que necesiten salir por "razones laborales o familiares válidas". Las escuelas están cerradas.

En diversas ciudades españolas se celebran manifestaciones por el día 8 de Marzo. En España y Argentina las marchas están siendo masivas. En otros países la movilización avanza, aunque sin la misma intensidad, y en muchos no hay actividad relevante (Fuente: Elpaís.com).

## Lunes 9 de marzo

Irán libera a 70,000 prisioneros debido al brote del virus en el país.

## Martes 10 de marzo

Xi Jinping recorre la ciudad de **Wuhan** y reclama una victoria provisional en la batalla contra COVID-19. Los dos últimos de los 16 hospitales temporales de la ciudad están cerrados.

## Miércoles 11 de marzo

La OMS declara que el brote de coronavirus es una pandemia.

Todas las escuelas en **Madrid** y sus alrededores, desde jardines de infancia hasta universidades, están cerradas durante dos semanas.

## Jueves 12 de marzo

**Italia** cierra todas las tiendas, excepto supermercados y farmacias.

En **España**, 70,000 personas en Igualada (región de Barcelona) y otros tres municipios están en cuarentena durante al menos 14 días. Es la primera vez que España adopta medidas de aislamiento para municipios enteros.

Emmanuel Macron, el presidente de **Francia**, anuncia el cierre de guarderías, escuelas y universidades a partir del lunes 16 de marzo. Él declara: “Un principio nos guía a definir nuestras acciones, nos guía desde el principio a anticipar esta crisis y luego a manejarla durante varias semanas, y debe continuar haciéndolo: es la **confianza en la ciencia**. Es **escuchar a los que saben** “. Algunos de sus colegas también deberían haber escuchado.

## Viernes 13 de marzo

El primer ministro de un **antiguo país de la UE** introduce la noción de “inmunidad colectiva” como una solución a los repetidos episodios futuros de epidemias de coronavirus. El tratamiento de choque es aceptar que el 60% de la población contraerá el virus, desarrollando así una inmunidad colectiva y evitando futuras epidemias de coronavirus. Las cifras son nefastas. Con un poco más de 66 millones de habitantes, unos 40 millones de personas se infectarían, 4 a 6 millones se enfermarían gravemente y 2 millones requerirían cuidados intensivos. Alrededor de 400,000 británicos morirían. El primer ministro prevee que “muchas familias más van a perder seres queridos antes de tiempo”.

## Sábado 14 de marzo

El gobierno de **España** pone a todo el país en confinamiento, diciéndole a todas las personas que se queden en casa. Las excepciones incluyen la compra de alimentos o suministros médicos, ir al hospital, al trabajo u otras emergencias.

La crisis por el coronavirus obliga a cancelar la Semana Santa y las fiestas patronales.

El gobierno de **Francia** anuncia el cierre de todos los lugares públicos “no esenciales” (bares, restaurantes, cafeterías, cines, discotecas) después de la medianoche. Solo las tiendas de alimentos, farmacias, bancos, estancos y estaciones de servicio pueden permanecer abiertas.



## Domingo 15 de marzo

**Francia** llama a 47 millones de votantes a la encuesta. Tanto el gobierno como los líderes de la oposición parecen estar a favor de mantener las elecciones municipales. ¿Es este un ejemplo de libro de texto de interferencia no aceptable de la política de partidos con el manejo sólido de una epidemia mortal? Los futuros historiadores tendrán que investigar.

**Sevilla** cancela la famosa Feria de Abril y propone celebrarla en septiembre.

## Lunes 16 de marzo

**Ferguson et al.** publican un nuevo estudio de modelos sobre los probables resultados del Reino Unido y los Estados Unidos durante la pandemia de COVID-19. En ausencia (improbable) de medidas de control o cambios espontáneos en el comportamiento individual, los autores esperan que ocurra un pico de mortalidad (muertes diarias) después de aproximadamente 3 meses. Esto daría como resultado que el 81% de la población de los EE. UU., aproximadamente 264 millones de personas, contraiga la enfermedad. De ellos, 2.2 millones morirían, incluido el 4% a 8% de los estadounidenses mayores de 70 años. Más importante, para la segunda semana de abril, la demanda de camas de cuidados críticos sería 30 veces mayor que la oferta.

El modelo luego analiza dos enfoques: mitigación y supresión. En el escenario de mitigación, el SARS-CoV-2 continúa propagándose a un ritmo lento para evitar un colapso de los sistemas hospitalarios. En el escenario de supresión, las medidas extremas de distanciamiento social y las cuarentenas en el hogar detendrían la propagación del virus. El estudio también ofrece una perspectiva en el momento en que se levantan las estrictas medidas de “quedarse en casa”. La perspectiva es sombría: la epidemia se recuperaría.

**Francia** impone estrictas medidas de confinamiento.

## Martes 17 de marzo

Siete millones de personas en el **área de la Bahía de San Francisco** reciben instrucciones de “refugiarse en el lugar” y se les prohíbe salir de sus hogares, excepto para “actividades esenciales” (comprar alimentos, medicamentos y otras necesidades). La mayoría de las empresas están cerradas. Las excepciones son supermercados, farmacias, restaurantes (solo para llevar y entrega), hospitales, estaciones de servicio y bancos.

## Jueves 19 de marzo

Por primera vez desde el comienzo del brote de coronavirus, **no ha habido nuevos casos en Wuhan** y en la provincia de Hubei.

El gobernador californiano Gavin Newsom ordena a toda la población de **California** (40 millones de personas) que se quede en casa. Los residentes solo pueden abandonar sus hogares para satisfacer las necesidades básicas como comprar alimentos, ir a la farmacia o al médico, visitar a familiares y hacer ejercicio.

## Viernes 20 de marzo

**Italia** notifica 6,000 casos nuevos y 627 muertes en 24 horas.

En **España**, el encierro debido al coronavirus reduce la delincuencia en un 50%.

**China** informa que no hay nuevos casos de coronavirus locales durante tres días consecutivos. Se alivian las restricciones, **se reanuda la vida normal**. El mundo entero ahora mira a China. ¿Se propagará el virus nuevamente?

El estado de **Nueva York**, ahora el centro de la epidemia estadounidense (población: 20 millones), declara un confinamiento general. Comenzando el domingo por la noche (22 de marzo), las personas deben salir de casa solo para comer, tomar medicinas y hacer ejercicio al aire libre. Los negocios esenciales (supermercados, restaurantes con comida para llevar o entrega, farmacias y lavanderías) permanecerán abiertos. ¿Tiendas de licores? ¡Negocio esencial!

## Lunes 23 de marzo

Por fin, el Reino Unido establece medidas de contención, aunque son consideradas tardías por muchos expertos. Son menos estrictas que los de Italia, España y Francia.

La canciller alemana, Angela Merkel, decide ponerse en cuarentena después de entrar en contacto con una persona que dio positivo por coronavirus.

## Martes 24 de marzo

De todos los casos registrados en España, el 12% corresponde a los trabajadores sanitarios.

Los Juegos Olímpicos de Tokio se posponen hasta 2021.

India ordena un cierre nacional. A nivel mundial, tres mil millones de personas están ahora encerradas.

## Miércoles 25 de marzo

Después de semanas de estrictas medidas de contención, las autoridades chinas levantan las restricciones de viaje en la provincia de Hubei. Para viajar, los residentes

necesitarán el “Código Verde” provisto por un sistema de monitoreo que usa la aplicación AliPay.

Una joven de 16 años sin enfermedades subyacentes muere en el sur de París por COVID-19.

Una jueza de **Madrid** acordó abrir una investigación contra el delegado del Gobierno en Madrid, José Manuel Franco, por haber permitido la celebración de eventos multitudinarios como la manifestación feminista del 8 de marzo cuando se supone que había constancia oficial del riesgo de propagación del virus. La jueza Carmen Rodríguez-Medel considera de forma indiciaria que estos hechos pueden ser constitutivos de delitos de prevaricación y lesiones imprudentes (Fuente: [Eldiario.es](https://eldiario.es)).

### Jueves 26 de marzo

<https://www.worldometers.info/coronavirus/> Estados Unidos es ahora el país con el mayor número de casos conocidos de coronavirus en el mundo.

Por temor a reactivar la epidemia, China prohíbe que la mayoría de los extranjeros ingresen al país.

### Viernes 27 de marzo

El **Primer Ministro** el Ministro de Salud de un país ex-UE dan positivo por coronavirus.

The Lancet publica *COVID-19 and the NHS—“a national scandal”*.

Un artículo de by **McMichael et al** describe una tasa de letalidad del 33% para los residentes infectados con SARS-CoV-2 de un centro de atención a largo plazo en el condado de King, Washington, EE. UU.

### Domingo 29 de marzo

The Guardian publica un artículo que sugiere que aquellos líderes estadounidenses que niegan la gravedad de la pandemia podrían tener **las manos manchadas de sangre**. La falta de acción contra la epidemia de SARS-CoV-2 es el **peor error cognitivo en la historia de los Estados Unidos**.

### Lunes 30 de marzo

**Flaxman S et al.** del Equipo de Respuesta COVID-19 del Imperial College publica nuevos datos sobre el posible número real de personas infectadas en **11 países europeos**. Su modelo sugiere que, a partir del 28 de marzo, en Italia y España, 5.9 millones y 7 millones de personas podrían haberse infectado, respectivamente (ver **Tabla** online). Alemania, Austria, Dinamarca y Noruega tendrían las tasas de infección más bajas (proporción de la población infectada). Estos datos sugieren que

la **mortalidad de la infección por COVID-19** en Italia podría estar en el rango de 0.4% (0.16% -1.2%).

**Moscú y Lagos** (21 millones de habitantes) entran en confinamiento.

La crisis de COVID-19 hace que algunos **líderes políticos de Europa del Este** consideren una legislación que les otorga poderes extraordinarios. En un caso, se aprobó una ley que extiende el estado de emergencia indefinidamente.

El SARS-CoV-2 se está extendiendo a bordo del portaaviones USS Theodore Roosevelt. El comandante del barco, el capitán Brett Crozier, envía un correo electrónico a tres almirantes en su cadena de mando, recomendando que se le dé permiso para evacuar a todos los marineros no esenciales, poner en cuarentena los casos conocidos de COVID-19 y desinfectar el barco. “No estamos en guerra. **Los marineros no tienen que morir**”, escribe Crozier en su correo de cuatro páginas. La carta se filtra a los medios y genera varios titulares. Tres días después, el 2 de abril, el Capitán Crozier es despedido.

Más tarde, las pruebas del 94% de la tripulación de aproximadamente 4,800 personas revelarían alrededor de 600 marineros infectados, la mayoría de los cuales, alrededor de 350, eran asintomáticos.

Llega a **Madrid** el primer avión desde Shangai con suministros médicos comprados por el Gobierno central de **España**. Contiene más de 3,7 millones de unidades de material: más de 1,4 millones de mascarillas, 2,2 millones de guantes y 72.000 trajes de protección para sanitarios.

## Martes 31 de marzo

En su búsqueda desesperada y contrarreloj por conseguir **material sanitario** para hacer frente al **coronavirus**, **España compró 58.000 test de detección rápida del COVID-19 que resultaron ser defectuosos**. La noticia despertó críticas y reproches, pero España no ha sido el único país en recibir material no apto para combatir el virus. **Holanda, Bélgica, Turquía, República Checa, Ucrania o Alemania** son otros de los países que han sufrido también el revés, la mayor parte de las compras fue de mascarillas a empresas de China.

## Miércoles 1 de abril

El jefe de las Naciones Unidas advierte que la pandemia de coronavirus presenta la “peor crisis” del mundo desde la Segunda Guerra Mundial.

## Jueves 2 de abril

En todo el mundo se notifican más de un millón de casos. El número verdadero es probablemente mucho más alto (ver el **documento de Faxman** el 30 de marzo).

Los periódicos europeos publican artículos sobre por qué Alemania tiene tan pocas muertes por COVID-19.

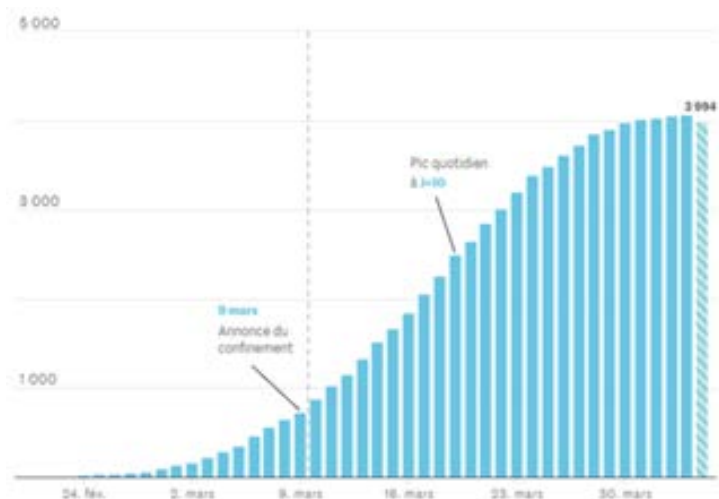
### Viernes 3 de abril

Algunos economistas advierten que el **desempleo** podría superar los niveles alcanzados durante la **Gran Depresión de la década de los 1930s**. La buena noticia: casi todos los gobiernos priorizan salvar decenas o cientos de miles de vidas frente a evitar una recesión económica masiva. ¿La humanidad se ha vuelto más humana?

*Le Monde*, el periódico francés más influyente, señala un **efecto secundario más mundano** de la epidemia. Como los peluqueros tienen prohibido trabajar, los colores y cortes se degradarán. El periódico predice que "después de dos meses, el 90% de las rubias habrán desaparecido de la faz de la Tierra".

### Sábado 4 de abril

En Europa, hay signos de esperanza. En Italia, el número de personas tratadas en unidades de cuidados intensivos disminuye por primera vez desde el comienzo de la epidemia.



**Figure 3.** Pacientes tratados en unidades de cuidados intensivos en Italia. Por primera vez desde el comienzo de la epidemia, el número disminuye el 4 de abril. Fuente: [Le Monde](#)

En Francia, 6.800 pacientes son tratados en unidades de cuidados intensivos. Más de 500 de estos han sido evacuados a hospitales desde puntos críticos epidémicos como Alsacia y el área metropolitana de París a regiones con menos casos de COVID-19. Se han empleado trenes y aviones de alta velocidad (TGV) especialmente adaptados.

Lombardía decide que a partir del domingo 5 de abril, las personas deben usar mascarillas o bufandas. Los supermercados deben proporcionar guantes y gel hidroalcohólico a sus clientes.

Un político italiano, poco abierto al razonamiento científico, al igual que algunos de sus colegas en Estados Unidos y Brasil, pide que las iglesias estén abiertas en Pascua (12 de abril), declarando que "la ciencia por sí sola no es suficiente: también se necesita al buen Dios". *Heureux les simple d'esprit*, como dirían los franceses.

## Domingo 5 de abril

El cirujano general de EE.UU. advierte al país que se enfrentará a un **momento tipo Pearl Harbour** en la próxima semana.

Estados Unidos es el nuevo epicentro de la epidemia COVID-19. En el momento de este escrito (5 de abril), se registraron más de 300.000 casos y casi 10.000 muertes. Casi la mitad fueron notificados desde Nueva York y Nueva Jersey.

## Martes 7 de abril

La calidad del aire mejora en Italia, Reino Unido y Alemania por la caída de los niveles de dióxido de carbono y dióxido de nitrógeno. ¿Un análisis retrospectivo del bloqueo actual revelará menos casos de asma, ataques cardíacos y enfermedades pulmonares?

## Miércoles 8 de abril

Japón declara el estado de emergencia, Singapur ordena un confinamiento parcial.

En Wuhan se permite a la gente viajar por primera vez desde que la ciudad fue sellada hace 76 días.

## Jueves 9 de abril

Los ministros de finanzas de la UE acuerdan un plan de emergencia común para limitar el impacto de la pandemia del coronavirus en la economía europea. El Eurogrupo llega a un acuerdo sobre un **plan de respuesta valorado en más de 500 000 millones de euros** para los países más afectados por la epidemia.

Los viajes aéreos de pasajeros han disminuido hasta en un 95%. ¿Cuántas de las 700 aerolíneas **sobrevivirán** en los próximos meses? ¿La interrupción actual de los viajes aéreos **moldeará la forma en que viajaremos en el futuro**?

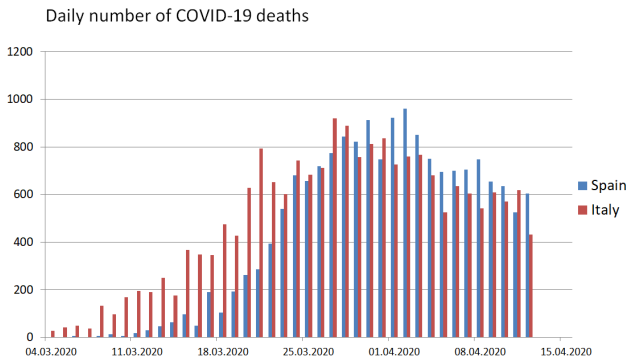
La epidemia está devastando la economía estadounidense. Más de 16 millones de estadounidenses han solicitado el paro en las últimas tres semanas.



En Italia, **110 médicos** y otros 30 trabajadores hospitalarios murieron a causa de COVID-19, la mitad de ellos enfermeras.

## Domingo 12 de abril

**Semana Santa 2020.** Italia informa 361 nuevas muertes, el número más bajo en 25 días, mientras que España informa 603 muertes, más del 30% desde un máximo de 10 días antes.



**Figura 5.** Número diario de muertes por COVID-19 en Italia (rojo) y España (azul).

El Reino Unido registra su mayor número de muertes diarias de casi 1,000. El número de muertes informadas relacionadas con COVID-19 ahora excede las 10,000. Como en muchos otros países, los números reales pueden ser ligeramente más altos debido al subregistro de **personas que mueren en residencias de ancianos**.

El número de muertes relacionadas con COVID-19 en los Estados Unidos supera los 22,000, mientras que el número de casos supera los 500,000. En Nueva York hay indicios de que la pandemia podría estar llegando a su punto máximo.

## Lunes 13 de abril

La pandemia de COVID-19 expone la **mala gestión del gobierno**, no sólo en Brasil. El periódico francés *Le Monde* revela los ingredientes: la negación de la realidad, la búsqueda de un chivo expiatorio, la omnipresencia en los medios de comunicación, la ignorancia hacia las voces discordantes, el enfoque político, el aislacionismo y la visión a corto plazo frente al mayor desafío de salud en las últimas décadas.



## Lunes 14 de abril

**Austria** es el primer país europeo en **relajar las medidas de confinamiento**. Abre talleres de automóviles y bicicletas, lavaderos de coches, tiendas de materiales de construcción, hierro y madera, centros de bricolaje y jardinería (independientemente del tamaño), así como pequeños distribuidores con un área de clientes de menos de 400 metros cuadrados. Estas tiendas deben asegurarse de que solo haya un cliente por cada 20 metros cuadrados. Solo en Viena, 4,600 tiendas pueden abrir hoy. Los horarios de apertura están limitados a 7.40 a.m. a 7 p.m. La hoja de ruta para las próximas semanas y meses:

- 1 de mayo: reabrirán todas las tiendas, centros comerciales y peluquerías (véase también la entrada del 3 de abril, página 405).
- 15 de mayo: otros servicios, como restaurantes y hoteles, permanecen cerrados al menos hasta mediados de mayo.
- 15 de mayo o más tarde: Posible reapertura de clases en las escuelas.
- Julio: posible, pero improbable organización de eventos de todo tipo (deporte, música, teatro, cine, etc.).

Existe la obligación general de usar una mascarilla al comprar y en el transporte público.

El Fondo Monetario Internacional (FMI) pronostica una **caída del 3% del PIB del planeta en 2020**. No se excluye la posibilidad de una caída aún más brutal en 2021. La posiblemente peor recesión económica desde la Gran Depresión en 1929 no perdonará a ningún continente. En una recesión como ninguna otra en tiempos de paz durante casi un siglo, los países de la zona euro, el Reino Unido y los Estados Unidos podrían ver una contracción en la actividad de entre 5.9% y 7.5%. Se espera que la economía de China crezca aproximadamente un 1%.

EE. UU. : Los CDC ([Centros para el Control y Prevención de Enfermedades](#)) informan que más de 9,000 trabajadores de la salud contrajeron COVID-19 y al menos 27 murieron. La mediana de edad fue de 42 años, y el 73% eran mujeres. Las muertes ocurrieron con mayor frecuencia en personas  $\geq 65$  años.

## Miércoles 15 de abril

[Philip Anfinrud y Valentyn Stadnytsky](#), de los Institutos Nacionales de Salud de Bethesda, informan sobre un experimento con láser dispersor de luz en el que se visualizan las gotitas respiratorias generadas al hablar y sus trayectorias. Encuentran que cuando una persona de prueba dice: "stay healthy" (manténgase sano), se generan numerosas gotas que varían de 20 a 500  $\mu\text{m}$ . Cuando se pronuncia la misma frase tres

veces a través de una toallita ligeramente húmeda sobre la boca del hablante, el recuento de destellos (gotas) es muy parecido al que habría de fondo si no se hablara nada. El vídeo respalda la recomendación de usar mascarillas faciales en público. Los autores también encontraron que el número de destellos (gotas) aumentó con el volumen del habla. El nuevo mensaje para miles de millones de personas atrapadas en la epidemia de COVID-19: ¡baja la voz!

Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>

## Jueves 16 de abril

El Presidente del Gobierno de **España**, Pedro Sánchez, anuncia que dentro de dos semanas como pronto se inicia un levantamiento del confinamiento de algunos **sectores laborales no esenciales**. Esta desescalada puede ser no homogénea, no tiene por qué seguir la distribución por CCAA o siquiera por provincias.

## Viernes 17 de abril

**Luiz Inácio Lula da Silva**, el expresidente brasileño, dice que el actual presidente está llevando a Brasil al "matadero" con su manejo irresponsable del coronavirus. En una [entrevista con The Guardian](#), Lula dice que el líder "troglodita" de Brasil corre el riesgo de repetir las escenas devastadoras que se desarrollan en Ecuador, donde las familias tienen que tirar los cadáveres de sus seres queridos en las calles.

En el **portaaviones francés Charles-de-Gaulle**, se confirmó una epidemia masiva el 17 de abril. Entre los 1760 marineros, 1,046 (59%) fueron positivos para SARS-CoV-2, 500 (28%) presentaron síntomas, 24 (1.3%) marineros fueron hospitalizados, 8 en terapia con oxígeno y uno en cuidados intensivos.

## Sábado 18 de abril

Care England, el organismo representativo más grande de Gran Bretaña para hogares de ancianos, sugiere que hasta 7,500 residentes pueden haber muerto por COVID-19. Esto sería superior a las 1.400 muertes estimadas por el gobierno.

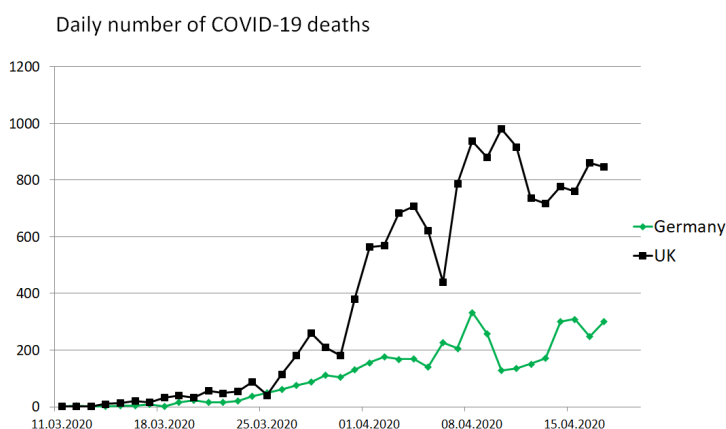
En Italia, **131 médicos han muerto** por COVID.

**Sólo en Cataluña**, unos 6.615 profesionales hospitalarios y otros 5.934 en residencias de ancianos también son sospechosos de tener o haber sido diagnosticados con COVID-19.

## Domingo 19 de abril

**España** prorroga el estado de alarma 15 días más. **Se anuncian las condiciones de la atenuación del confinamiento** para menores. Está dirigido a menores de 14 años,

y sólo será para acompañar a adultos a la farmacia y supermercados, lo cual suscita bastante polémica. Los detractores defienden que esta medida no cumple con el objetivo de aumentar el bienestar de los menores (tomando el aire, dándoles el sol...) pero en cambio sí aumenta el riesgo de propagación del virus (los niños pueden tocar muchos productos en supermercado, están en contacto con más personas...). Posteriormente, se cambiaron estas condiciones, donde se especificaron los límites de una hora, 3 menores por adulto y pueden usar pelotas y patinetes, pero no áreas recreativas (columpios, toboganes...) (Fuente: [Eldiario.es](http://Eldiario.es)).



**Figura 7.** Número diario de muertes por COVID-19 en Alemania (verde) y Reino Unido (negro).

## Lunes 20 de abril

Por primera vez en la historia, el West Texas Intermediate (WTI), el precio de referencia del petróleo estadounidense, cae por debajo de \$ 0. En ciertos contratos específicos, se desplomó a menos 37 dólares (-34 euros). Después de casi dos meses de colapso continuo del mercado petrolero, esta situación paradójica es el resultado de la pandemia de COVID-19 que provocó una caída de la demanda del 30%. A medida que los pozos de petróleo continúan produciendo, no hay lugar para almacenar el petróleo y los inversores están dispuestos a pagar para deshacerse de él.

**Se cancela el Oktoberfest** de Alemania. El icónico festival de la cerveza, conocido coloquialmente como *Die Wiesn* o "el prado", atrae a alrededor de 6 millones de visitantes de todo el mundo. Tiene lugar durante más de dos semanas (septiembre / octubre) en carpas llenas con largas mesas de madera, donde la gente celebra con

comida, bailes, cerveza y ropa tradicionales. La pérdida para la ciudad de Munich se estima en alrededor de mil millones de euros.

### Jueves 23 de abril

La Universidad de Castilla-La Mancha (**España**) recibe una donación anónima de 1 millón de euros una mujer que dice hacerlo “por agradecimiento a España”. Al principio el rector creyó que se había “equivocado con los ceros”, pero se confirmó que no había error. La donación irá destinada a robots de extracción de ácidos nucleicos, realización de pruebas diagnósticas de COVID-19, impresión 3D de material para protección del personal sanitario y la fabricación de respiradores compactos.

El Ayuntamiento de Sevilla anuncia que cancela definitivamente la **Feria de Abril** este año y que tampoco podrá celebrarse en septiembre, como se acordó en un principio.

### Viernes 24 de abril

Varios municipios de **Málaga** (Andalucía, España) habilitan su litoral para el disfrute de los niños.

El Director de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y Profesor Titular de la Universidad de Sevilla, el Dr. Jesús Rodríguez Baño (**Sevilla**), comienza un ensayo aleatorizado para evaluar si el plasma de pacientes que ya han superado COVID-19 puede ayudar a los infectados durante la fase aguda e inflamatoria de la enfermedad. Por el momento, han reclutado a 2 pacientes. Además de este proyecto, el Dr. Rodríguez Baño está coordinando un estudio nacional con más de 30 hospitales para evaluar el impacto de tratamientos inmunosupresores en la fase inflamatoria de la enfermedad.

Asimismo, está participando en un ensayo con células mesenquimales que será aprobado la próxima semana. El investigador principal de este estudio es el Dr. Luis Fernando López Cortés, Profesor Asociado de la Universidad de Sevilla.

### Sábado 25 de abril

El Gobierno de **España** cambia los criterios para **contabilizar el número de infectados**. A partir de ahora se cuentan exclusivamente las personas que han tenido síntomas y únicamente las diagnosticadas por PCR.

El Presidente del Gobierno de España anuncia que el 2 de mayo se podrá salir a hacer deporte y a pasear con las personas con las que se está confinado si la evolución de la epidemia es favorable.

España es el país con **más contagios entre el personal sanitario**. Un informe publicado el jueves por el [Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades](#)

destaca que mientras el 20% de los casos registrados en España afecta a este colectivo, en Italia ese porcentaje se reduce al 10%, si bien en Lombardía, epicentro de la epidemia en el país, el porcentaje es también del 20%. En Estados Unidos, los sanitarios contagiados apenas llegan al 3% y en China se sitúa en el 3,8% (Fuente: [Elpais.com](http://Elpais.com)).

## Domingo 26 de abril

En **España, los menores de 14 años** ya pueden salir a la calle por vez primera este domingo, cuando se cumplen 44 días de aislamiento social tras la activación del estado de alarma para contener la pandemia de coronavirus. Desde las 9:00 de la mañana, durante una hora diaria y a un máximo de 1 kilómetro de sus casas, y en todo caso acompañados de un adulto. El horario tope para las salidas está fijado a las 21 horas. Sin embargo, no podrán salir a la calle aquellos que presenten síntomas o estén en aislamiento domiciliario por diagnóstico de coronavirus, o que se encuentren en cuarentena por haber tenido contacto con alguna persona diagnosticada o con síntomas.

En la comparecencia telemática que se produce todos los domingos entre las Comunidades Autónomas y el Gobierno de España, el Presidente de **Canarias** confía en que la próxima semana Canarias proceda a la desescalada del confinamiento, seguro de que el archipiélago cumple los parámetros sanitarios expuestos en la reunión de consejo interterritorial (Fuente: [Laprovincia.es](http://Laprovincia.es)).

## Abril, mayo, junio, julio

Se han publicado actualizaciones semanales en inglés desde el 26 de abril. Encuentre las actualizaciones en <https://covidreference.com/timeline-2020>.

## Notas

## Notas