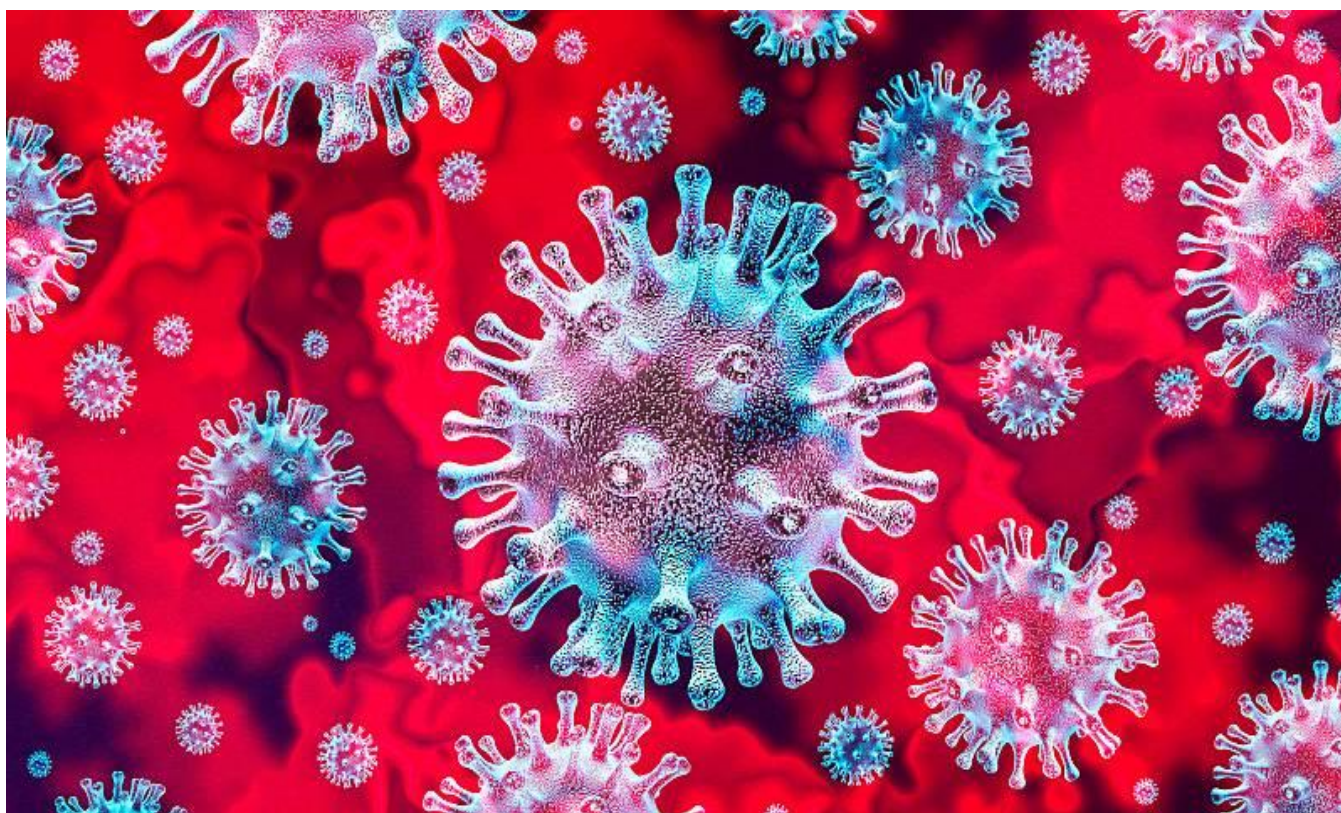




MEDICA ANGELES

MANUAL DE LINEAMIENTOS PARA ATENCION DE PACIENTES EN CLINICAS DE PRIMER NIVEL DURANTE CONTINGENCIA POR SARS – COV2.



CONTENIDO

JUSTIFICACION2

OBJETIVO.....2

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA3

DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA3

FUENTE DE INFECCIÓN.....4

TRANSMISIÓN4

MECANISMO DE TRANSMISIÓN ANIMAL-HUMANO4

MECANISMO DE TRANSMISIÓN HUMANO-HUMANO5

INACTIVACIÓN DE SARS-COV-26

PERIODO DE INCUBACIÓN E INTERVALO SERIAL7

DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD7

NÚMERO BÁSICO DE REPRODUCCIÓN Y TASA DE ATAQUE SECUNDARIA7

TRANSMISIÓN COMUNITARIA Y EN CENTROS SANITARIOS8

TRANSMISIÓN A PARTIR DE CASOS ASINTOMÁTICOS8

PERIODO INFECTIVO: EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL EN MUESTRAS CLÍNICAS9

GENERACIÓN DE INMUNIDAD..... 10

PROTOCOLO DE ADMISION DE PACIENTE A CLINICA 13

EQUIPO DE PROTECCION PERSONAL DURANTE LA EPIDEMIA POR COVID – 19 14

ORDEN DE COLOCACION DEL EPP 15

ORDEN DEL RETIRO DEL EPP 16

LAVADO DE MANOS CON AGUA Y JABON 17

LAVADO DE MANOS CON ALCOHOL GEL 18

BIBLIOGRAFIA 19

JUSTIFICACION

Cumplir con los lineamientos estandarizados por SSA que contempla la detección y posterior derivación de pacientes.

OBJETIVO

Cumplir con la normatividad vigente en salud en materia de epidemiología para evitar el contagio y propagación de COVID – 19.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA

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

El día 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia mundial. Desde el inicio de la epidemia la fecha de este informe se ha alcanzado el millón de casos notificados en todo el mundo, y los 100.000 en España.

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos. Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV). En concreto, el SARS en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se han notificado 2499 casos de MERS-CoV en 27 países (aunque la mayoría de los casos se han detectado en Arabia Saudí), con una letalidad de 34%.

FUENTE DE INFECCIÓN

Igual que en otros brotes causados por coronavirus, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento parece claro que el reservorio del virus es el murciélago, mientras que se sigue investigando acerca del animal hospedador intermediario, habiendo controversia entre el pangolín y otros (4,5).

Dada la prevalencia y la distribución de los coronavirus en distintas especies animales, su amplia diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas, es esperable que se detecten nuevos coronavirus en casos humanos, especialmente en contextos y situaciones donde el contacto con los animales es estrecho.

TRANSMISIÓN

MECANISMO DE TRANSMISIÓN ANIMAL-HUMANO

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

Respecto a la afectación de animales de compañía, se ha detectado RNA viral en dos perros en Hong-Kong y un gato en Bélgica, con síntomas respiratorios y digestivos, que vivía con una persona enferma de COVID-19. Por otra parte se ha observado en estudios experimentales la infección en gatos y hurones, con replicación activa del virus en vías respiratorias, que también se observó con mucha menor intensidad en perros. En cerdos, gallinas y patos no se ha logrado observar replicación activa del virus tras la inoculación experimental. Estos datos indican que podría haber transmisión de humanos infectados a perros, gatos y hurones de forma ocasional y se desconoce si la transmisión podría ocurrir de estos animales a los humanos.

MECANISMO DE TRANSMISIÓN HUMANO-HUMANO

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

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

Recientemente se ha demostrado, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas (IC 95% 0,64-2,64). Estos resultados son similares a los obtenidos con el SARS-CoV-1. Del mismo modo, se ha podido detectar el virus en algunas muestras de aire en dos hospitales de Wuhan, a diferentes concentraciones. Si bien la mayoría de las muestras fueron negativas o el virus se detectó en concentraciones muy bajas (menos de 3 copias/m³) en algunos lugares se detectó a mayor concentración: en los baños de pacientes (19 copias/m³) y en las habitaciones designadas para retirar el EPI de los sanitarios (18-42 copias/m³). Tras aumentar la limpieza de los baños y reducir el número de sanitarios usando las habitaciones, se redujeron los contagios. Se desconoce el significado de estos hallazgos y si la cantidad detectada puede ser infectiva. En otros contextos, no se ha podido detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire tomada a 10 centímetros de la boca de una persona infectada con cargas virales en torno a 10⁶ en nasofaringe y oro faringe, a la que se pidió que tosiera, ni en muestras de aire de las habitaciones de tres pacientes hospitalizado. Durante el brote de SARS-CoV-1 de 2003 se pudo detectar la presencia del virus en el aire de habitaciones de pacientes hospitalizados y mediante

modelización matemática, se sugirió que la vía aérea pudo ser una vía de transmisión de la infección.

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

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

INACTIVACIÓN DE SARS-COV-2

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehído 2%, con una reducción de 2-4 log₁₀ tras 1 minuto de exposición, mientras que cloruro de benzalconio al 0,04%, hipoclorito de sodio al 0,06% y orto-ftalaldehído al 0,05% serían menos efectivos. En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 log₁₀ a los 5 minutos de aplicar lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99, etanol 70%, povidona yodada 7,5%, cloroxilenol 0,05%, clorhexinina 0,05%, cloruro de benzalconio 0,1%, y solución de jabón líquido en concentración de 1:49. En un hospital de Singapur, tras la limpieza dos veces al día de las superficies con 5000 ppm de sodio dicloroisocianurato y del suelo 1 vez al día con 1000 ppm de sodio dicloroisocianurato, el virus no se pudo detectar en ninguna muestra de las habitaciones de dos pacientes, mientras que en otra habitación, en la que el muestreo se realizó antes de la limpieza, el virus se detectó en 13 de 15 superficies analizadas.

Se ha demostrado la termolabilidad del virus in vitro. Cuando se mantiene en un medio líquido (a una concentración de 106.8 DITC₅₀), SARS-CoV-2 es muy estable a 4°C (tras 14 días de incubación sólo baja 10 veces el título). Se obtiene una reducción de 1000 veces en el título tras 7 días, 1 día,

10 minutos y un minuto a temperaturas de incubación de 22°C, 37°C, 56°C y 70°C, respectivamente. Sin embargo en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se mantiene estable, prácticamente sin modificaciones a los 60 minutos a distintas condiciones de pH desde 3 a 10.

PERIODO DE INCUBACIÓN E INTERVALO SERIAL

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

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

DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento.

NÚMERO BÁSICO DE REPRODUCCIÓN Y TASA DE ATAQUE SECUNDARIA

El número básico de reproducción R_0 (el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso) calculado mediante modelización a partir de datos preliminares disponibles se ha estimado entre 2-3 (26–28). En el brote de Wuhan el R_0 fue de 2-2,5. Sin embargo, este valor es cambiante desde que comienza la epidemia y disminuye con la aplicación de medidas de Salud Pública como se ha observado en Wuhan y el resto de China.

En las agrupaciones de casos en familias en la provincia de Guandong y Sichuan, la tasa secundaria intrafamiliar se estimó entre el 3 y el 10%. De forma similar en los casos detectados en EEUU, se ha encontrado que esta tasa es de 0,45% (IC95%: 0,12%–1,6%) entre contactos próximos y de un 10,5% (IC95%: 2,9%–31,4%) para convivientes de una misma familia.

Por otro lado, en otro estudio en que se describen 9 series de infecciones secundarias como consecuencia de eventos sociales de corta duración (una comida o una visita corta) en China y otros países, el valor de tasa secundaria mucho más alto, de 35% (95 IC: 27-4). Por tanto, por causas aún no conocidas, parece que hay eventos con personas infectadas que muestran una altísima tasa de transmisión del virus frente a otras situaciones en la cual transmisión es mucho menor.

TRANSMISIÓN COMUNITARIA Y EN CENTROS SANITARIOS

En el brote de China la transmisión intrafamiliar fue muy frecuente: en la provincia de Guandong y Sichuan, con 344 agrupaciones de casos estudiados, el 78-85% ocurrieron en familias. En el inicio de la epidemia, se publicó una alta transmisión intrahospitalaria a trabajadores sanitarios de los hospitales de Wuhan (29%), que luego fue descendiendo (3,5% en la serie de Guan) (25,33). Hasta el 20.02.2020 en China se habían detectado 2.055 trabajadores sanitarios con infección por SARS-CoV-2 confirmada; 88% de ellos procedían de Hubei. Según las conclusiones de la misión de la OMS en China, una vez se tomaron medidas de protección individual adecuadas, la transmisión a sanitarios descendió drásticamente. Entre los 40.000 trabajadores sanitarios que se enviaron a apoyar a los de Hubei se detectaron pocos casos de infección que fueron atribuidos a transmisión comunitaria.

TRANSMISIÓN A PARTIR DE CASOS ASINTOMÁTICOS

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

En contextos sin transmisión comunitaria se han descrito algunos casos en los que pudo ocurrir transmisión a partir de casos asintomáticos. Inicialmente se describió un caso de transmisión a partir de una persona asintomática en Alemania, que posteriormente desarrolló síntomas. Tras reinterrogar a esta paciente se determinó que no estaba completamente asintomática en el momento en el que transmitió el virus, aunque los síntomas eran inespecíficos (cansancio,

malestar general). En una provincia de China con escasa transmisión comunitaria se describió un agrupamiento intrafamiliar en el que se detectaron varios casos secundarios a partir de un caso asintomático procedente de Wuhan. En este agrupamiento, el caso índice se encontraba en periodo prodrómico y posteriormente desarrolló síntomas típicos de la enfermedad (36). Por último, se han descrito también otros agrupamientos en los que el caso índice estaba asintomático y permaneció asintomático durante el periodo de seguimiento.

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

Por otra parte, la carga viral detectada en un caso asintomático fue similar a la de otros casos sintomáticos, efecto que ha podido también ser observado en un modelo animal.

En modelos matemáticos basados en los brotes epidémicos de Singapur y Tiajin (China), se han estimado proporciones de transmisión a partir de casos presintomáticos de 45% (IC95% 32-67) y 62% (IC95% 50-76) respectivamente.

PERIODO INFECTIVO: EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL EN MUESTRAS CLÍNICAS

Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (hasta 10⁴ y 10⁸ copias de genoma/ml por muestra nasofaríngea o de saliva). En pacientes que tienen un curso leve de infección, el pico de la carga viral en muestras nasales y orofaríngeas ocurre durante los primeros 5-6 días tras el inicio de síntomas y prácticamente desaparece al día 10. Si bien en algunos pacientes se detecta virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-1.000 veces menor, lo cual sugeriría una baja capacidad de transmisión en estos días (37,45–47). Además, se ha podido demostrar la ausencia de virus infectivo (no crecimiento del virus en cultivos) con cargas virales por debajo de 10⁵ copias por torunda. Esto parece indicar, que en personas con síntomas leves, más allá de la primera semana tras el inicio de síntomas, la probabilidad de transmitir la infección a otros sería muy baja, incluso cuando el virus aún es detectable mediante PCR.

En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve y además, la excreción viral puede ser más duradera. En 191

personas que requirieron hospitalización la duración mediana de excreción viral fue de 20 días (rango intercuartílico) hasta un máximo de 37 días en los curados y fue detectable hasta el final en los que fallecieron.

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

Se puede concluir que de acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

GENERACIÓN DE INMUNIDAD

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

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

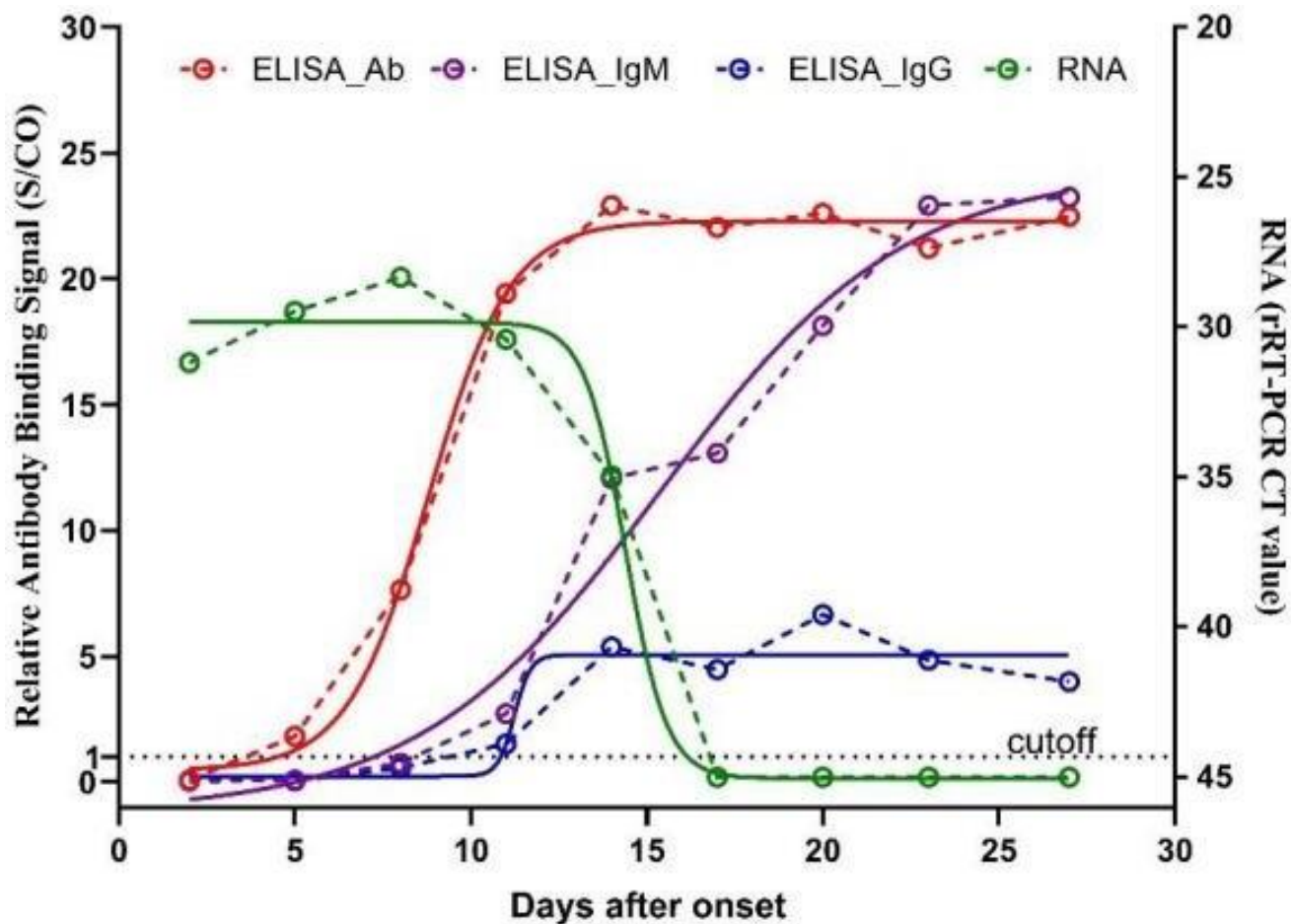
modelo se demuestra la generación de anticuerpos neutralizantes en un modelo animal que parece reproducir la enfermedad en humanos, lo que abre la esperanza de poder tener vacunas eficaces y reduce la posibilidad de reinfección. Estos hallazgos se han corroborado en otros dos modelos animales en monos y ratones transgénicos que expresan la ACE2.

Asimismo, se han publicado ya antes de ser incluidos en revistas científicas, varios trabajos que describen la respuesta inmune en humanos. Diversas técnicas serológicas que utilizan como antígenos virales, la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, han demostrado su utilidad en series de casos, en las que detectan Anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, que es mayor del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas. La dinámica de generación de anticuerpos se representa en la figura 1, donde también se muestra el descenso de la carga viral a los largo del tiempo desde el inicio de los síntomas.

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

Estos datos indican que la respuesta inmune juega un papel en la curación, y dan soporte a que se pueda generar una vacuna que proteja de la enfermedad si dicha vacuna reproduce la respuesta inmune que generan las personas que se infectan y se curan.

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



PROTOCOLO DE ADMISION DE PACIENTE A CLINICA
























A la llegada de cada paciente antes de acceder a las instalaciones de la Clínica Médica Angeles se deberá tomar temperatura al paciente y al familiar (mayor de 18 años) con un termómetro infrarrojo non contact grado médico.

A los pacientes con sintomatología respiratoria así como hipertermia ($\geq 38^{\circ}$ C) se asignaran a Recepción 2, ahí recibirá atención por el médico de guardia en el consultorio de aislamiento.

Al momento del ingreso a clínica a todos los pacientes y su familiar se les otorgará gel antibacterial

En caso de ser caso sospechoso se derivará de manera inmediata al Hospital Materno-infantil en la ciudad de Coatzacoalcos tal y como fue indicado por SSA y Jurisdicción sanitaria en su visita a clínica el día 15 de Abril del 2020.

EQUIPO DE PROTECCION PERSONAL DURANTE LA EPIDEMIA POR COVID – 19

| ACCESOS HOSPITALARIOS SALAS DE ESPERA | CONSULTORIOS MEDICOS GENERALES Y ESPECIALIDADES | TOMA DE MUESTRAS | AREA DE OBSERVACION | HOSPITALIZACION |
|--|---|---|--|--|
| PERSONAL DE VIGILANCIA RECEPCION | MEDICOS ENFERMERAS INTEDECIA FAMILIAR | ENFERMERAS QUIMICO CLINICO INTEDECIA | ENFERMERAS MEDICOS INTEDECIA | ENFERMERAS MEDICOS FAMILIAR INTEDECIA |
|   |    |       |       |       |

ORDEN DE COLOCACION DEL EPP



1

2

3

4

5

Higiene de
Manos

Overol
Desechable

Proteccion
Respiratoria

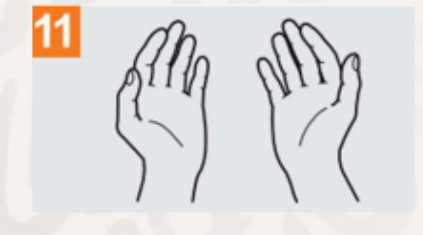
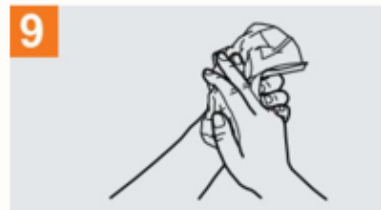
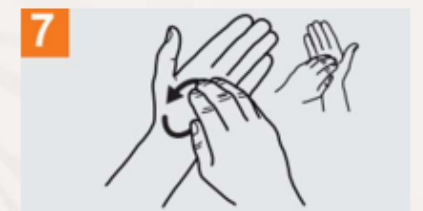
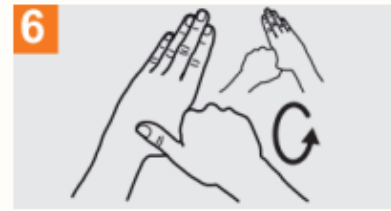
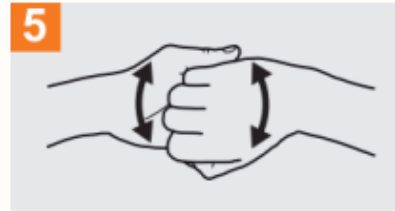
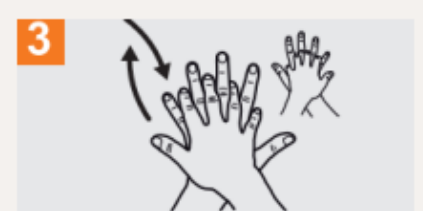
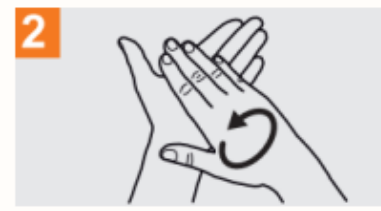
Proteccion
Ocular

Guantes
Desechables

ORDEN DEL RETIRO DEL EPP

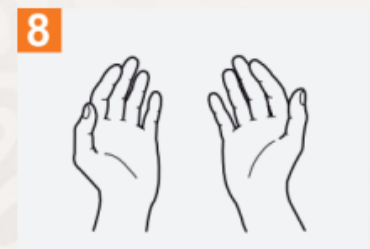
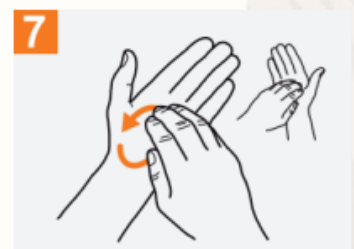
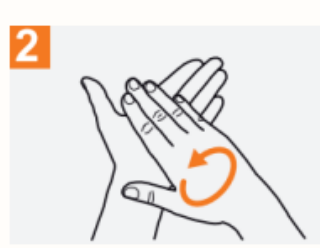


LAVADO DE MANOS CON AGUA Y JABON



Tiempo para realizar la técnica de higiene de manos de 40 a 60 segundos.

LAVADO DE MANOS CON ALCOHOL GEL



Tiempo para realizar la técnica de higiene de manos de 20 a 30 segundos.

BIBLIOGRAFIA

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.com>
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
4. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
5. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. marzo de 2020;579(7797):18-9.
6. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
7. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
8. Institué auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. Risque zoonotique du SARS-CoV2 (Covid-19) associé aux animaux de compagnie : infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal [Internet]. Bélgica; 2020 mar. Disponible en: http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/documents/Conseilurgentprovisoire04-2020_SciCom2020-07_Covid-19petitsanimauxdomestiques_27-03-20_001.pdf
9. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015347v1>

10. Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? J R Soc Med [Internet]. agosto de 2003 [citado 6 de febrero de 2020];96(8):374-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539564/>
11. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 12 de febrero de 2020;
12. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020]; 2020.03.09.20033217. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033217v2>
13. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2>
14. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. bioRxiv [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 25 de marzo de 2020]; 2020.03.08.982637. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.08.982637v1>
15. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 4 de marzo de 2020;
16. Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. Infect Control Hosp Epidemiol. 5 de marzo de 2020; 1-24.

17. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J Infect Dis.* 1 de mayo de 2005; 191(9):1472-7.
18. Yu ITS, Wong TW, Chiu YL, Lee N, Li Y. Temporal-spatial analysis of severe acute respiratory syndrome among hospital inpatients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de mayo de 2005; 40(9):1237-43.
19. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 19 de febrero de 2020;
20. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med [Internet].* 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
21. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl.* 30 de enero de 2020;
22. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet [Internet].* 12 de febrero de 2020 [citado 13 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)303603/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)303603/abstract)
23. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 6 de febrero de 2020;

24. World health Organization. Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331305/WHO-2019-NCoV-IPC_WASH-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
26. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 29 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
27. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet* [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30260-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30260-9/abstract)
28. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];25(4):2000058. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
29. Huang LL, Shen SP, Yu P, Wei YY. [Dynamic basic reproduction number based evaluation for current prevention and control of COVID-19 outbreak in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. 1 de marzo de 2020; 41(4):466-9.



30. Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess Cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 22 de febrero de 2020;
31. Burke RM. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 — United States, January–February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 4 de marzo de 2020];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6909e1.htm>
32. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-Lancet Lond Engl. 27 de febrero de 2020;
33. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;
34. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 4 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
35. Kai Kupferschmidt. Study claiming new people without symptoms can transmit coronavirus was flawed. *Science* [Internet]. 3 de febrero de 2020; Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>
36. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl*. 24 de enero de 2020;



37. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 de febrero de 2020;
38. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis*. 28 de febrero de 2020;
39. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* [Internet]. 21 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028>
40. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 17 de marzo de 2020];26. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/20-0198_article
41. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *The Lancet* [Internet]. 9 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30567-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30567-5/abstract)
42. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*. 28 de febrero de 2020;
43. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1>

44. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. medRxiv [Internet]. 8 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020]; 2020.03.05.20031815. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20031815v1>
45. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis. 24 de febrero de 2020;
46. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study - The Lancet Infectious Diseases [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext)
47. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 | Nature [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
48. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 19 de marzo de 2020;
49. Xing Y, Mo P, Xiao Y, Zhao O, Zhang Y, Wang F. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. Eurosurveillance [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 25 de marzo de 2020];25(10):2000191. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000191>
50. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19 | Global Health | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762452>

51. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.001628v1>
52. The Pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 Transgenic Mice | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.939389v3>
53. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medRxiv [Internet]. 27 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020]; 2020.03.23.20041707. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041707v1>
54. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. JAMA. 27 de marzo de 2020;
55. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología; 2020 mar. Report No.: 14. Disponible en:

<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2014.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2024%20marzo%20de%202020.pdf>
56. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate - a word of caution. Swiss Med Wkly. 27 de enero de 2020; 150:w20203.
57. European Centre for Disease Prevention and Control. Situation update for the EU/EEA and the UK, as of 3 April 2020 [Internet]. 2020 abr. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>



58. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 17 [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología; 2020 abr. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2019.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%201%20de%20abril%20de%202020.pdf>
59. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. enero de 2020;25(3).
60. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More than Just the Common Cold. JAMA. 23 de enero de 2020;
61. Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Longitudinal active sampling for respiratory viral infections across age groups. Influenza Other Respir Viruses. 2019; 13(3):226-32.
62. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. J Clin Virol off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2018; 101:52-6.
63. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet Lond Engl. 30 de enero de 2020;
64. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS- CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B [Internet]. 27 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520302999>

65. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full- genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; 79:104212. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820300447>
66. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 24 de enero de 2020;
67. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 3 de febrero de 2020;
68. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV- 2 by full-length human ACE2. *Science* [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/03/science.abb2762>
69. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* [Internet]. 19 de febrero de 2020 [citado 5 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/02/19/science.abb2507>
70. Discovery of a 382-nt deletion during the early evolution of SARS-CoV-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.987222v1>
71. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012; 2012:256294.



72. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol.* mayo de 2008;93(5):613-21.
73. Stewart JA, Lazartigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? *Circ Res.* 21 de noviembre de 2008;103(11):1197-9.
74. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail.* septiembre de 2009;2(5):446-55.
75. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 7 de julio de 2005;436(7047):112-6.
76. KEEG. Renin-angiotensin system - Homo sapiens (human) [Internet]. Disponible en: https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?select_scale=0.82&query=&map=hsa04614&scale=0.82&orgs=&auto_image=&show_description=hide&multi_query=
77. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* marzo de 2020;63(3):364-74.
78. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 27 de noviembre de 2003;426(6965):450-4.
79. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* agosto de 2005;11(8):875-9.



80. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 24 de enero de 2020;
81. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis.* 12 de marzo de 2020;43(3):203-8.
82. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 14 de 2020;34(2).
83. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 10 de julio de 2014;124(2):188-95.
84. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:323-35.
85. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* marzo de 2020;395(10229):1033-4.
86. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* diciembre de 2020;9(1):727-32.
87. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32.

88. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 11 de marzo de 2020;
89. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 19 de febrero de 2020;
90. Wang J, Tang K, Feng K, Lv W. High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19 [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 mar [citado 25 de marzo de 2020]. Report No.: ID 3551767. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3551767>
91. Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. Temperature, Humidity and Latitude Analysis to Predict Potential Spread and Seasonality for COVID-19 [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 mar [citado 25 de marzo de 2020]. Report No.: ID 3550308. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3560621>
92. Preliminary evidence that higher temperatures are associated with lower incidence of COVID- 19, for cases reported globally up to 29th February 2020 | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20036731v1.article-info>
93. Seasonality of SARS-CoV-2: Will COVID-19 go away on its own in warmer weather? – Center for Communicable Disease Dynamics [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://ccdd.hsph.harvard.edu/will-covid-19-go-away-on-its-own-in-warmer-weather/>
94. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). *China CDC Wkly* [Internet]. febrero de 2020; Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>

95. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS- CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 19 de febrero de 2020;
96. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update [Internet]. [citado 4 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
97. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020]; 25(10):2000180. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
98. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 4 de marzo de 2020;
99. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update [Internet]. European Center for Disease Control and Prevention; 2020 mar. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>
100. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* [Internet]. 25 de febrero de 2020 [citado 4 de abril de 2020]; 2020.02.22.20026500. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>
101. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];1-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>

102. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study | medRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
103. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 24 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; 0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/abstract)
104. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. CNE. SiVies. CNM (ISCIII); 2020 mar.
105. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(5):529-39.
106. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. marzo de 2012;76(1):16-32.
107. Retrospective Analysis of Clinical Features in 101 Death Cases with COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033068v2>
108. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 13 de marzo de 2020;
109. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.23.20026963v1>



110. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Non-severe vs severe symptomatic COVID-19: 104 cases from the outbreak on the cruise ship “Diamond Princess” in Japan. medRxiv [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020]; 2020.03.18.20038125. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038125v1>
111. Ma K-L, Liu Z-H, Cao C, Liu M-K, Liao J, Zou J-B, et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors : an Adult Cohort Study. medRxiv [Internet]. 23 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020]; 2020.03.19.20034124. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>
112. Zhao X, Zhang B, Li P, Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020]; 2020.03.17.20037572. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1>
113. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 3 de marzo de 2020;
114. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Internet]. [citado 11 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>
115. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 11 de marzo de 2020;
116. Ferrario Carlos M., Jessup Jewell, Chappell Mark C., Averill David B., Brosnihan K. Bidget, Tallant E. Ann, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. Circulation [Internet]. 24 de mayo de 2005 [citado 17 de marzo de 2020];111(20):2605-10. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>

117. Moskowitz DW, Johnson FE. The central role of angiotensin I-converting enzyme in vertebrate pathophysiology. [Internet]. undefined. 2004 [citado 16 de marzo de 2020]. Disponible en: /paper/The-central-role-of-angiotensin-I-converting-enzyme-Moskowitz- Johnson/11ad6b23adfb8f141983dccc9883ff6de060b2cd
118. WONG CK, LAM CWK, WU AKL, IP WK, LEE NLS, CHAN IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol [Internet]. abril de 2004; 136(1):95-103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1808997/>
119. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. Sci Rep [Internet]. 22 de agosto de 2017 [citado 16 de marzo de 2020];7(1):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09536-z>
120. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 11 de marzo de 2020;
121. Patel VB, Parajuli N, Oudit GY. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. Clin Sci Lond Engl 1979. abril de 2014; 126(7):471-82.
122. Zhang W, Xu Y-Z, Liu B, Wu R, Yang Y-Y, Xiao X-Q, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. ScientificWorldJournal. 2014; 2014:603409.
123. Chodavarapu H, Grobe N, Somineni HK, Salem ESB, Madhu M, Elased KM. Rosiglitazone treatment of type 2 diabetic db/db mice attenuates urinary albumin and angiotensin converting enzyme 2 excretion. PloS One. 2013;8(4):e62833.

124. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia - Zhu - Translational Pediatrics [Internet]. [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://tp.amegroups.com/article/view/35919/28274>
125. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med. 27 de marzo de 2020;
126. Kimball A. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2020];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e1.htm>
127. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. medRxiv [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020]; 2020.03.03.20028423. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20028423v1>
128. Cai JH, Wang XS, Ge YL, Xia AM, Chang HL, Tian H, et al. [First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai]. Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr. 4 de febrero de 2020; 58(0):E002.
129. Kam K-Q, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 de febrero de 2020;
130. Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng B-H, Tseng C-TK, Petrovsky N. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. J Virol. marzo de 2015; 89(6):2995-3007.



131. Deng Y, Lan J, Bao L, Huang B, Ye F, Chen Y, et al. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect.* 4 de abril de 2018; 7(1):60.
132. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis.* septiembre de 2019; 19(9):1013-22.
133. Lin J-T, Zhang J-S, Su N, Xu J-G, Wang N, Chen J-T, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther.* 2007; 12(7):1107-13.
134. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine.* 25 de noviembre de 2008; 26(50):6338-43.
135. Matz KM, Marzi A, Feldmann H. Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity. *Expert Rev Vaccines.* diciembre de 2019; 18(12):1229-42.
136. Agencia Europea del Medicamento (EMA). ERVEBBO. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ervebo-epar-product-information_es.pdf
137. World health Organization. R&D Blueprint [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus/en/>.
138. The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). [Internet]. Disponible en: <https://cepi.net/>

139. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, Li L, Liu Z, Li T, et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non- human Primates. *ACS Infect Dis.* 13 de 2016;2(5):361-76.
140. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng B-H, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(9):2351- 6.
141. Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PloS One.* 2012;7(4):e35421.
142. Bolles M, Deming D, Long K, Agnihothram S, Whitmore A, Ferris M, et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol.* diciembre de 2011; 85 (23):12201-15.
143. Polack FP. Atypical measles and enhanced respiratory syncytial virus disease (ERD) made simple. *Pediatr Res.* julio de 2007; 62 (1):111-5.
144. Tseng C-TK, Huang C, Newman P, Wang N, Narayanan K, Watts DM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin- converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol.* febrero de 2007;81(3):1162-73.