

San José, Costa Rica, 22 abril 2020

## COMUNICADO DE PRENSA

### PROPUESTA DE PROTOCOLO NACIONAL PARA LA REACTIVACIÓN SOCIAL Y ECONÓMICA DURANTE LA PANDEMIA DEL COVID-19

Al ser conscientes de la grave situación que tanto nuestro país como el mundo en general está enfrentando debido a la pandemia que está provocando el SARS-CoV-2, la Oficina de Soporte y Promoción de Costa Rica OSPCR, en conjunto con la Cámara Multilateral de Comercio y Cooperación Israel – Iberoamérica, han estado trabajando desde el pasado 06 de marzo en el desarrollo de una propuesta formal, corroborada y objetiva, con el fin de proponer a nivel nacional unos lineamientos que permitan disminuir al máximo posible, el impacto económico que está teniendo la crisis del Covid-19 en nuestro país, siempre y cuando se pueda garantizar la no puesta en riesgo de la salud nacional ni los logros que tanto el gobierno de Costa Rica en conjunto con el sistema nacional de salud y al mismo tiempo con el apoyo tanto del sector público y privado en general, han conseguido alcanzar para que el día de hoy la realidad nacional sea muy diferente a lo que podría estar pasando lamentablemente en comparación con otros países.

La OSPCR y la Cámara Multilateral de Comercio y Cooperación Israel Iberoamérica, desea manifestar nuestro más alto reconocimiento a la gran labor que han estado y siguen llevando a cabo importantes instituciones gubernamentales tales como el poder ejecutivo y la asamblea legislativa, pero sobre todo a los cuerpos de salud, bomberos y de policía que día a día comprometen sus vidas, arriesgando hasta la salud de sus seres queridos en beneficio y resguardo del bienestar nacional.

Igualmente, en nombre de la Oficina de Soporte y Promoción de Costa Rica, deseamos expresar nuestro sincero agradecimiento a todo el equipo de comité de crisis de la Cámara Multilateral de Comercio y Cooperación Israel – Iberoamérica, por darle prioridad de forma desinteresada a nuestro país en la aportación de este protocolo.

Es bastante claro, que la situación actual es un reto a nivel nacional, y somos conscientes de que el gobierno necesita el apoyo de toda la población para que juntos superemos esta crisis, es debido a ello que deseamos presentar ante las autoridades de la república y la población en general el siguiente “Protocolo Nacional Para la Reactivación Social y Económica Durante la Pandemia del Covid-19”.

Dicha propuesta, se basa en un serio estudio y sobre todo responsable, que ha sido realizado en conjunto con diversos expertos especializados en múltiples disciplinas médicas o sanitarias, así como otros profesionales que intervienen en dicha crisis, igualmente hemos realizado investigaciones sobre las formas y protocolos que diversos países han aplicado con éxito para contener el virus en sus respectivos países.

De nuestra parte, hemos querido enfocarnos en desarrollar un protocolo que sea aplicable y acorde a la realidad económica y cultural del país, de esta forma, confiamos que la propuesta aquí presentada, sea una propuesta totalmente viable y realmente segura, que permitiría al país recuperarse o en su medida

ID: CO-UTN-20--001

mantenerse en mejores condiciones para superar esta crisis tanto en el ámbito sanitario como en el económico.

Por último, a pesar de que el estudio aquí realizado se ha llevado a cabo garantizado la máxima veracidad clínica y documental, y a pesar de que consideramos que esta propuesta es bastante sólida tanto en sus argumentos como en las fuentes de información y de referencia utilizadas, deseamos hacer público este protocolo para extender al mismo tiempo nuestra invitación a todo aquel profesional que desea adentrarse en este y pueda proponer mejoras a dicho protocolo, esto podrá hacerlo comunicándose con nosotros, ante lo cual haremos público su respectiva recomendación o aval.

Somos conscientes de que el capital humano de nuestro país y la calidad de nuestros profesionales son la mejor herramienta y la clave ideal que tenemos para salir adelante juntos de esta crisis, e igualmente somos firmes creyentes en que la salida a esta situación no depende sólo de nuestro gobierno, sino que está en las manos de cada costarricense, cada cámara de comercio y cada asociación civil que tenga la capacidad de coordinar personas para que todos trabajemos de forma homogénea por un mismo fin.

Consideramos que el riesgo que tiene nuestro país de entrar en una fuerte recesión económica, donde nos podría llevar a un incremento del índice de pobreza de hasta un 32%, y a un desempleo que pasaría del 12 al 30%, no nos permite quedarnos de brazos cruzados, ni nos autoriza a transferir toda la responsabilidad a los poderes del Estado, es por ello que hacemos un llamado a la población y a los empresarios para que en conjunto apoyemos a las autoridades y nos convirtamos en actores activos en la solución de esta crisis.

La OSPCR el día de hoy ha hecho la presentación oficial de este protocolo ante las autoridades nacionales, sin embargo, reiteramos la invitación para que los sectores privados y organizaciones civiles, actuemos sumando todas las sensibilidades y puntos de vista de nuestra sociedad y así nos unamos para dialogar y proponer en conjunto las soluciones que se pueden aplicar en nuestro país para acelerar la reactivación económica y social, por ello, aquellas personas u organizaciones que deseen unirse a esta iniciativa pueden contactarnos al email [infocenter@ospcr.org](mailto:infocenter@ospcr.org).

Esperando que esta iniciativa sea de su agrado, y confiando en que los sectores privados nos unamos para que seamos parte importante y activa de la solución, se despide.



David O. Abraham  
Secretario General  
Oficina de Soporte y Promoción de Costa Rica



**Oficina de Soporte y Promoción de Costa Rica OSPCR**

**&**

**Cámara Multilateral de Comercio y Cooperación Israel - Iberoamérica**

# **PROTOCOLO NACIONAL PARA LA REACTIVACIÓN SOCIAL Y ECONÓMICA DURANTE LA PANDEMIA DEL COVID-19**

## Tabla de contenido

<b>REGISTRO DE REVISIONES Y AVALES MÉDICOS Y DE INSTITUCIONES .....</b>	<b>5</b>
<b>1 - INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
1.1 - SITUACIÓN ACTUAL DE COSTA RICA .....	7
<b>2 - CARACTERÍSTICAS DEL SARS-COV-2.....</b>	<b>8</b>
2.1 - DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA .....	8
2.2 - MECANISMO DE TRANSMISIÓN HUMANO-HUMANO .....	8
2.3 - INACTIVACIÓN DE SARS-CoV-2 .....	9
2.4 - PERIODO DE INCUBACIÓN E INTERVALO SERIAL .....	10
2.5 - DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	10
2.6 - NÚMERO BÁSICO DE REPRODUCCIÓN Y TASA DE ATAQUE SECUNDARIA .....	10
2.7 - TRANSMISIÓN COMUNITARIA Y EN CENTROS SANITARIOS .....	10
2.8 - TRANSMISIÓN A PARTIR DE CASOS ASINTOMÁTICOS .....	11
2.9 - PERIODO INFECTIVO: EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL EN MUESTRAS CLÍNICAS .....	11
2.10 - GENERACIÓN DE INMUNIDAD .....	12
<b>3 - CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORONAVIRUS.....</b>	<b>13</b>
3.1 - CARACTERÍSTICAS DE SARS-CoV-2 Y ESTUDIOS FILOGENÉTICOS .....	14
3.2 - CASOS ASINTOMÁTICOS.....	14
3.3 - SINTOMATOLOGÍA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA .....	15
<b>4 - PERFIL DE PERSONAS Y PACIENTES DE ALTO RIESGO.....</b>	<b>16</b>
4.1 - MAYORES DE 60 AÑOS .....	16
4.2 - ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	16
4.3 - DIABETES.....	17
4.4 - MUJERES EMBARAZADAS .....	18
4.5 - RESIDENCIAS DE MAYORES .....	19
4.6 - EDAD MENOR DE 18 AÑOS .....	19
<b>5 - PROTOCOLO DE CONTENCIÓN Y BUENAS PRÁCTICAS .....</b>	<b>20</b>

<b>5.1 - MEDIDAS PREVENTIVAS .....</b>	<b>20</b>
<b>5.2 - FABRICACIÓN DE MATERIALES SANITARIOS .....</b>	<b>20</b>
5.2.1 - EXPLICACIÓN DEL OBJETIVO DE LA FABRICACIÓN DE DICHS MATERIALES .....	21
<b>5.3 - ZONAS PÚBLICAS.....</b>	<b>22</b>
5.3.1 - VENTAJAS DE ESTA NORMATIVA .....	23
<b>5.4 - ENTORNO LABORAL .....</b>	<b>23</b>
<b>5.5 - HOGARES.....</b>	<b>24</b>
5.5.1 - EXPLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO.....	25
<b>5.6 – MUJERES EN ESTADO DE GESTACIÓN O LACTANCIA .....</b>	<b>26</b>
5.6.1 - AISLAMIENTO SOCIAL PREVENTIVO EN LAS MUJERES GESTANTES .....	27
5.6.2 - CONTROLES PRENATALES Y ECOGRAFÍAS.....	27
5.6.3 - PARTO.....	29
5.6.4 - APEGO PRECOZ Y LACTANCIA MATERNA.....	29
<b>5.7 - PUESTOS FRONTERIZOS.....</b>	<b>29</b>
5.7.1 - EXPLICACIÓN DE LA MEDIDA .....	30
<b>5.8 - CASOS EN LOS QUE SE RECOMIENDA IMPONER EL AISLAMIENTO .....</b>	<b>31</b>
<b><u>6 - BIBLIOGRAFÍA .....</u></b>	<b><u>31</u></b>
<b>6.1 - LEGISLACIÓN NACIONAL APLICABLE DURANTE LA CRISIS DEL COVID-19 .....</b>	<b>32</b>
<b>6.2 – OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>33</b>

## Registro de revisiones y avales médicos y de instituciones

**Atención:** Esta lista y este protocolo se irá actualizando conforme se vayan recibiendo nuevas aportaciones o muestras de apoyo de profesionales e instituciones relacionados con el tema.

Versión	Fecha de actualización	Nº Índice	Autor	Especialidad	Descripción/aportación
00.00	2020.04.12	Todos	David O. Abraham	Investigador	Creación de la primera versión del Manual de Gestión Documental
00.00	2020.04.21	Todos	Dr. Sergio Ignacio Najmanovich	Médico Hematólogo y derivadas enfermedades infecciosas y médico Clínico - Universidad de Buenos Aires, UBA	Revisión y aval al protocolo.
00.00	2020.04.22	Todos & 5.6	Dra Karen Patricia v. Vivas Hernandez	Medico Especialista en Obstetricia y Ginecologia Hospital Universitario de Caracas, Venezuela	Revisión y aval al protocolo, y creación del protocolo para la atención de mujeres en estado de gestación
00.00	2020.04.22	Todos	Dr. Carlos Anderson González	Medico Cirujano especialista en Medicina General, Venezuela	Revisión y aval al protocolo además de hacer énfasis en la flexibilización del aislamiento social siempre y cuando haya un fuerte control de pruebas de contagio

## 1 - Introducción

La crisis actual del Covid-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, es sin lugar a duda la crisis sanitaria y económica más grave que está enfrentando la humanidad desde la antigua conocida Fiebre Española en el año 1918.

Actualmente, según el informe publicado el pasado 07 de abril por el Observatorio de la Organización Internacional del Trabajo - OIT, la crisis del Covid-19 está generando una parálisis total o parcial en el 81% de la fuerza laboral mundial, en la situación actual, las empresas de diversos sectores económicos, en especial las empresas más pequeñas, se enfrentan a pérdidas catastróficas que amenazan su funcionamiento y solvencia, y millones de trabajadores están expuestos a la pérdida de ingresos y al despido. Las consecuencias para las actividades generadoras de ingresos son especialmente graves para aquellos trabajadores de la economía informal que carecen de protección.

Según la OIT, a partir del 1.º de abril de 2020, las nuevas estimaciones mundiales de fuerza laboral activa apuntan a que en el segundo trimestre de 2020 habrá una reducción del empleo de alrededor del 6,7 por ciento, el equivalente a 195 millones de trabajadores a tiempo completo.

Desafortunadamente, es importante advertir que el efecto que negativo que podrá sufrir la economía mundial, también tendrá efectos devastadores en el ámbito sanitario, ya que, las personas al ver reducidas sus capacidades de ingreso, al mismo tiempo estarán expuestos a desarrollar graves enfermedades fuertemente relacionadas con la situación de estrés que estarán enfrentando además de la carencia de recursos para suplir sus necesidades ordinarias.

Los efectos que genera dicha situación son muy devastadores y este efecto es fuertemente visible en diferentes escenarios tanto en el ámbito económico como el sanitario y el social, por ejemplo, el pasado 05 de abril, el Excmo. Sr. Antonio Gutiérrez, Secretario General de la Naciones Unidas, solicitó a las autoridades gubernamentales de los países de ONU tomar serias medidas de protección en contra de la violencia contra la mujer y el abuso sexual de las niñas que se encuentran atrapadas en hogares conflictivos debido a las políticas de cuarentena que se están aplicando a nivel mundial.

La secretaria ejecutiva de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe señala que la pandemia del Coronavirus impactará en una economía mundial ya debilitada, afectando tanto a la oferta como a la demanda, ya sea a través de la interrupción de las cadenas de producción o por la pérdida de ingresos y de rentabilidad debido al aumento del desempleo y a las mayores dificultades para satisfacer las obligaciones del pago de la deuda.

A pesar de que antes de la crisis se esperaba en Latinoamérica un crecimiento regional durante el 2019 del 0,1% y que la previsión para este año era de un modesto crecimiento del 1,3%, en estos momentos la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) estima que se puede producir una contracción del Producto Interno Bruto regional (PIB) de -1,8% que podría conducir a un aumento de la tasa de desempleo de hasta un 10%.

Estas cifras podrían hacer crecer el número de pobres en la región que pasaría de los 185 millones actuales a unos 220 millones, sobre un total de 620 millones de habitantes, lo que implicaría que la pobreza alcanzaría

al 32,5% de la población latinoamericana. En lo que respecta a la pobreza extrema, incrementará un 33% pasando de los 67,4 millones a 90 millones de personas afectadas.

## 1.1 - Situación actual de Costa Rica

En el caso de Costa Rica, se estima que el desempleo nacional podría aumentar por lo menos unos 10 puntos por causa del coronavirus llegando el país a sufrir un total de 22% de fuerza laboral inactiva, sin embargo las últimas proyecciones del Banco Central de Costa Rica estiman que el desempleo podría alcanzar el 28%. En lo que respecta a la violencia domestica, según los datos del centro de emergencias 911, las denuncias de agresiones de este tipo se han incrementado un 7% durante esta emergencia, igualmente se espera que dicho valor se vaya incrementando conforme se vaya extendiendo la cuarentena.

En lo que respecta al déficit fiscal, la agencia crediticia Moody's proyecta que Costa Rica cerraría el año 2020 con un incremento del 8,1%, dos puntos más de lo que se esperaba a finales del año 2019, en relación con la deuda pública también se espera que dicha deuda alcance la cifra del 66% sobre PIB.

Todos estos números, sinceramente son alarmantes si tomamos en consideración que la crisis actual está afectando a nivel mundial, lo que llegará a provocar una presión mayor sobre los resultados económicos que tendrá tanto en el año 2020 como en el año 2021.

Todo ello demuestra que conforme pasa el tiempo, la crisis causada por el coronavirus provocará grandes fisuras y múltiples problemas tanto en el ámbito sanitario como el social, al igual que en el laboral y en el económico, es por ello, que consideramos de gran importancia desarrollar y aplicar el siguiente protocolo para que podamos reducir el impacto multilateral que genera la crisis actual lo más pronto posible.

Es claro que el país no tiene capacidad de solucionar la crisis mundial del Covid-19, pero sí está dentro de las capacidades tanto del gobierno como del sector académico, privado y civil, el implementar normas que ayuden a minimizar de forma sostenible y eficiente los efectos de la crisis, minimizando así de forma sostenible los riesgos tanto a nivel sanitario como en el ámbito económico y laboral, para que al mismo tiempo, el país también pueda estar listo para actuar en el mercado internacional en el momento en que se empiece a reactivar la economía global.

Esperamos que la propuesta protocolaria aquí ofrecida pueda ser un aporte valioso para el país que le permita fortalecerse ante la situación que estamos enfrentando.



## 2 - Características del SARS-CoV-2

### 2.1 - Descripción epidemiológica

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero (1).

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

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos (2). Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV) (3).

En concreto, el SARS en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se han notificado 2499 casos de MERS-CoV en 27 países (aunque la mayoría de los casos se han detectado en Arabia Saudí), con una letalidad de 34%.

### 2.2 - Mecanismo de transmisión humano-humano

La vía de transmisión entre humanos se considera similar al descrito para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos (10). El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngea, incluyendo la saliva (11).

La permanencia de SARS-CoV-2 viable en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable, y plástico ha sido de 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente cuando se mantiene a 21-23 °C y con 40% de humedad relativa (12). 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 (13).

Recientemente se ha demostrado, en condiciones experimentales, la viabilidad de SARS-CoV-2 durante tres horas en aerosoles, con una semivida media de 1,1 horas (IC 95% 0,64-2,64). Estos resultados son similares a los obtenidos con el SARS-CoV-1 (12). Del mismo modo, se ha podido detectar el virus en algunas muestras de aire en dos hospitales de Wuhan, a diferentes concentraciones. Si bien la mayoría de las muestras fueron negativas o el virus se detectó en concentraciones muy bajas (menos de 3 copias/m<sup>3</sup>) en algunos lugares se detectó a mayor concentración: en los baños de pacientes (19 copias/m<sup>3</sup>) y en las habitaciones designadas para retirar el EPI de los sanitarios (18-42 copias/m<sup>3</sup>). 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 (14). En otros contextos, no se ha podido detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire tomada a 10 centímetros de la boca de una persona infectada con cargas virales entorno a 10<sup>6</sup> en nasofaringe y oro faringe, a la que se pidió que tosiera, ni en muestras de aire de las habitaciones de tres pacientes hospitalizado (15,16).

Durante el brote de SARS-CoV-1 de 2003 se pudo detectar la presencia del virus en el aire de habitaciones de pacientes hospitalizados y mediante modelización matemática, se sugirió que la vía aérea pudo ser una vía de transmisión de la infección (17,18).

Aunque se ha detectado el genoma y el virus infectivo en heces de personas enfermas, la transmisión a través de las heces es otra hipótesis para la cual no existe evidencia en esta epidemia hasta la fecha (4,19,20). Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, aunque presentes no son demasiado frecuentes en los casos de COVID-19 (21), lo que indicaría que esta vía de transmisión, en caso de existir, tendría un impacto menor en la evolución de la epidemia.

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

1.3.3.

## 2.3 - Inactivación de SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) se inactivan de forma eficiente en presencia de etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehído 2%, con una reducción de 2-4 log<sub>10</sub> 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 (23,24). En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 log<sub>10</sub> 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 (13).

En un hospital de Singapur, tras la limpieza de dos veces al día de las superficies con 5000 ppm de sodio dicloroisocianurato y del suelo 1 vez al día con 1000 ppm de sodio dicloroisocianurato, el virus no se pudo detectar en ninguna muestra de las habitaciones de dos pacientes, mientras que en otra habitación, en la que el muestreo se realizó antes de la limpieza, el virus se detectó en 13 de 15 superficies analizadas (15).

Se ha demostrado la termolabilidad del virus in vitro. Cuando se mantiene en un medio líquido (a una concentración de 10<sup>6</sup> DITC<sub>50</sub>), 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. (13).

Sin embargo en condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se mantiene estable, prácticamente sin modificaciones a los 60 minutos a distintas condiciones de pH desde 3 a 10 (13).

## 2.4 - Periodo de incubación e intervalo serial

El periodo de incubación medio es de 5-6 días, con un amplio rango de 0 a 24 días (4,25). El intervalo serial medio calculado en China con los primeros 425 casos fue 7,5 días con una desviación estándar de  $\pm 3,4$  días (IC 95% 5,3-19)(26).

## 2.5 - Duración de la enfermedad

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento (4).

## 2.6 - 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 (4). Sin embargo, este valor es cambiante desde que comienza la epidemia y disminuye con la aplicación de medidas de Salud Pública como se ha observado en Wuhan y el resto de China (29,30).

En las agrupaciones de casos en familias en la provincia de Guandong y Sichuan, la tasa secundaria intrafamiliar se estimó entre el 3 y el 10% (4). De forma similar en los casos detectados en EEUU, se ha encontrado que esta tasa es de 0,45% (IC95%: 0,12%–1,6%) entre contactos próximos y de un 10,5% (IC95%: 2,9%–31,4%) para convivientes de una misma familia (31). Por otro lado, en otro estudio en que se describen 9 series de infecciones secundarias como consecuencia de eventos sociales de corta duración (una comida o una visita corta) en China y otros países, el valor de tasa secundaria mucho más alto, de 35% (95 IC: 27-4). Por tanto, por causas aún no conocidas, parece que hay eventos con personas infectadas que muestran una altísima tasa de transmisión del virus frente a otras situaciones en la cual transmisión es mucho menor (32).

## 2.7 - Transmisión comunitaria y en centros sanitarios

En el brote de China la transmisión intrafamiliar fue muy frecuente: en la provincia de Guandong y Sichuan, con 344 agrupaciones de casos estudiados, el 78-85% ocurrieron en familias (4). En el inicio de la epidemia, se publicó una alta transmisión intrahospitalaria a trabajadores sanitarios de los hospitales de Wuhan (29%), que luego fue descendiendo (3,5% en la serie de Guan) (25,33). Hasta el 20.02.2020 en China se habían

detectado 2.055 trabajadores sanitarios con infección por SARS-CoV-2 confirmada; 88% de ellos procedían de Hubei.

Según las conclusiones de la misión de la OMS en China, una vez se tomaron medidas de protección individual adecuadas, la transmisión a sanitarios descendió drásticamente. Entre los 40.000 trabajadores sanitarios que se enviaron a apoyar a los de Hubei se detectaron pocos casos de infección que fueron atribuidos a transmisión comunitaria (4).

## 2.8 - Transmisión a partir de casos asintomáticos

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

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

Actualmente en los modelos matemáticos, basándose en intervalos seriales observados menores al periodo de incubación, se asume que la transmisión comienza 1-2 días antes del inicio de síntomas (41,42). Por otra parte, la carga viral detectada en un caso asintomático fue similar a la de otros casos sintomáticos, efecto que ha podido también ser observado en un modelo animal (37,43).

En modelos matemáticos basados en los brotes epidémicos de Singapur y Tiajin (China), se han estimado proporciones de transmisión a partir de casos presintomáticos de 45% (IC95% 32-67) y 62% (IC95% 50-76) respectivamente (44).

## 2.9 - Periodo infectivo: evolución de la carga viral en muestras clínicas

Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (hasta 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 (47).

En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve (48) y además, la excreción viral puede ser más duradera. En 191 personas que requirieron hospitalización la duración mediana de excreción viral fue de 20 días (rango intercuartílico: 17–24) hasta un máximo de 37 días en los curados y fue detectable hasta el final en los que fallecieron (43).

En un total de 6 casos a los que se les había dado el alta hospitalaria tras dos PCRs negativas (en dos días consecutivos) y en los que posteriormente se detectaron muestras positivas mediante PCR. En ningún caso esta detección estuvo asociada con un empeoramiento clínico, ni al contagio de personas en contacto. En ninguno de los estudios se determinó la carga viral en estas muestras positivas pero se sugiere que al haberse detectado tras varias pruebas negativas, debe ser baja, lo cual indica que en estas situaciones la transmisión del virus sería poco probable (49,50). Se puede concluir que de acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección ocurriría fundamentalmente en los casos leves en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

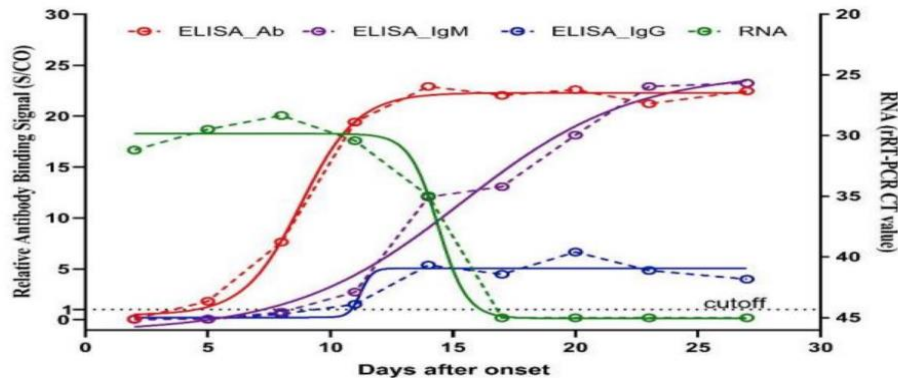
## 2.10 - Generación de inmunidad

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

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

Asimismo, se han publicado ya antes de ser incluidos en revistas científicas, varios trabajos que describen la respuesta inmune en humanos. Diversas técnicas serológicas que utilizan como antígenos virales, la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, han demostrado su utilidad en series de casos, en las que detectan Anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG, con una sensibilidad creciente en el curso de la infección, que es mayor del 90% a la segunda semana tras el inicio de los síntomas (50–54). La dinámica de generación de anticuerpos se representa en la figura 1, donde también se muestra el descenso de la carga viral a lo largo del tiempo desde el inicio de los síntomas.

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



Fuente: Lou et al (53).

En un estudio preliminar no controlado en el que se trataron 5 pacientes en estado crítico con transfusiones de plasma de convalecientes, se observó una clara mejoría clínica en todos los casos, lo que abre la posibilidad de la efectividad potencial de este tratamiento, que deberá ser evaluado correctamente en ensayos clínicos (54).

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

### 3 - Características generales de los coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia Orthocoronavirinae dentro de la familia Coronaviridae (orden Nidovirales) (11). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal (60–62). El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus (12) SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del

virión asociada al RNA viral, y las otras cuatro proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar (63,64).

### 3.1 - Características de SARS-CoV-2 y estudios filogenéticos

Aún no está claro su origen, pero los estudios filogenéticos revisados hasta la fecha de este informe apuntan a que muy probablemente el virus provenga de murciélagos y que de allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan (donde aparte de marisco se vendían otros animales vivos). Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín sin que se haya llegado a una conclusión definitiva (5,65).

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

Una diferencia notable es que la proteína S del nuevo coronavirus es más larga que sus homologas de murciélago, pero también que las proteínas S del SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2). Aunque la estructura de la glicoproteína de la envoltura del SARS-CoV-2 es ligeramente diferente de la del SARS-CoV, se ha demostrado in vitro que el ACE-2 sigue siendo un receptor válido para el SARS-CoV-2 (67). Además, dos estudios por crioelectro-microscopía electrónica han determinado la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2 (68,69).

El genoma del virus SARS-Cov-2 es muy estable pues se han secuenciado el genoma de 104 virus, aislados de pacientes entre finales de diciembre y mediados de Febrero y las secuencias son 99.9% homologas (4). En un estudio reciente se ha aislado un virus con una delección de 382 nucleótidos en 8 casos hospitalizados en Singapur. La delección elimina casi en su totalidad la secuencia codificante 8 (ORF8). No hay datos que indiquen si es virus deleccionado es más o menos virulento en humanos que el virus sin delección, o si tiene mejor fitness. Este fenómeno, de delecciones en esta ORF8 se han observado en otros coronavirus y podría tener que ver con la adaptación del virus al huésped(70).

### 3.2 - Casos asintomáticos

En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen las características de todos los casos detectados en China continental desde el inicio del brote hasta el 11 de febrero de 2020 (72.314 casos), el 1,2% de los casos fueron asintomáticos (94). Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares (4,38,39,95) y algunos acabaron desarrollando síntomas (54). En contraste, en el barco Diamond Princess, cuarentenado en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 50% de los que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos (96). Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18% (IC95%: 15,5-20,2)(97).

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

### 3.3 - Sintomatología y evolución clínica

En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%) (4).

En Europa, con 14.011 casos confirmados notificados al Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) por 13 países (97% de Alemania), los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%) (99). En España, con 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes fueron: Fiebre o reciente historia de fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%) (49).

También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas:

1. Neurológicos: en un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%) y epilepsia (0,5%), hipogeusia (5,6%), hiposmia (5%) y neuralgia (2,3%) (100).
2. Cardiológicos: se ha señalado que en ocasiones la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdicos agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios (101).
3. Oftalmológicos: en una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20,9% ojo seco, 12,7% visión borrosa, 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival (el 0,5% la presentaron como primer síntoma) (102).



## 4 - Perfil de personas y pacientes de alto riesgo

Según los datos expuestos anteriormente, los grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID son las personas que tienen:

- ◆ más de 60 años
- ◆ enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial
- ◆ diabetes
- ◆ enfermedades pulmonares crónicas
- ◆ cáncer
- ◆ inmunodepresión
- ◆ embarazo

También se consideran más vulnerables las personas que viven o trabajan en instituciones cerradas, con especial atención a las personas mayores que viven en residencias.

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

### 4.1 - Mayores de 60 años

Según el Censo del año, en Costa Rica habitan 278 mil adultos mayores en el país, y en su conjunto corresponden al 6% de la población (Fuente: Informe estado de situación de la persona adulta mayor en Costa Rica).

Respecto a esta población, se desconoce por qué la edad avanzada constituye un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 bajo un estado grave. Entre los factores que podrían contribuir a ello se encuentran la mayor prevalencia de comorbilidades, la mayor concentración de receptores ACE2, los fenómenos de inmunosenescencia y el vivir en residencias cerradas.

### 4.2 - Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial

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

Los niveles de ACE2 pueden estar aumentados en personas con enfermedad cardiovascular. Se ha observado que los tratamientos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de la Angiotensina II (ARA II) utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardíaca, aumentan la expresión y actividad de la ECA2 (116). Esto podría explicar la hipótesis de una mayor predisposición de estas personas a infectarse por SARSCoV-2, aunque esto aún no se conoce con seguridad. Por otra parte, la reducción de los receptores ACE2 y los altos niveles de Angiotensina II se relacionan con la insuficiencia respiratoria y el distress respiratorio agudo (75).

En los casos graves de COVID-19, se han observado mayores niveles de Angiotensina II, lo que puede estar en relación con la inhibición por parte del virus de la ACE2 (77). Este efecto ya observado en otras infecciones que usan el mismo receptor, el SARS-CoV en 2003 y la encefalitis por virus de la fiebre del Nilo occidental (79,117) sugiere que el tratamiento con ARA II podría resultar beneficioso en los casos graves de COVID-19.

El SARS-CoV-2 al igual que el MERS-CoV, produce daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca. El daño miocárdico se observó en 5 de 41 pacientes diagnosticados en Wuhan, en los que se detectó elevación de los niveles de la troponina I (hs-cTnI) (>28 pg/ml). Cuatro de los 5 pacientes tuvieron que ser atendidos en la UCI y se observó que los pacientes con peor evolución tenían la tensión arterial más elevada (presión media sistólica 145 mmHg versus 122 mmHg;  $p < 0,001$ )(3,80). En otra serie de 138 casos en Wuhan, 36 pacientes en estado crítico tenían una mayor elevación de los biomarcadores de daño miocárdico (medias de niveles de CK-MB 18 U/l versus 14 U/l,  $p < 0,001$  y hs-cTnI 11,0 pg/ml versus 5,1 pg/ml,  $p = 0,004$ ), lo que sugiere que el daño miocárdico es una complicación frecuente entre los pacientes más graves (33). Entre los fallecidos, 11,8% de personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, tenían un daño importante del tejido cardíaco, con elevación de cTnI o parada cardíaca durante el ingreso.

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

En un estudio de 12 años de seguimiento de 25 casos recuperados de la infección por SARS-CoV, 68% desarrollaron alteraciones en el metabolismo de los lípidos, 44% alteraciones el sistema cardiovascular y 60% alteraciones del metabolismo de la glucosa (119). Se desconoce el mecanismo por el cual se han producido estas alteraciones, pero dado que el SARS-CoV-2 tiene una estructura similar, se supone que también podría provocar alteraciones crónicas del sistema cardiovascular.

### 4.3 - Diabetes

Se ha descrito en diversos estudios realizados durante la epidemia de COVID-19 la presencia de diabetes mellitus como una de las comorbilidades más frecuentes presentes en aquellos pacientes que desarrollaron neumonía grave o fallecieron a causa de la enfermedad (115). El motivo por el cual la diabetes supone un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave por COVID-19 no está bien establecido, pero también se sugiere que la sobreexpresión de ACE2 en pacientes diabéticos puede estar implicada en el proceso (120). La sobreexpresión de la ACE2 en diabéticos parece un mecanismo compensatorio para frenar el deterioro de la microvasculatura renal implicada en la nefropatía diabética a largo plazo, así como para limitar el daño cardiovascular a largo plazo en pacientes diabéticos mediante la activación del eje ACE2/Ang-(1-7)/MasR (121). Por otra parte, el grupo de antidiabéticos orales tiazolidinedionas también se han relacionado con una mayor expresión de la ACE2 (122,123).

#### 4.4 - Mujeres embarazadas

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

En un estudio reciente resumen las características de 9 mujeres en el tercer trimestre del embarazo con COVID-19, en un momento muy cercano al parto (22). El rango de edad fue de 26-40 años y ninguna de ellas tenía enfermedades crónicas asociadas, aunque una había desarrollado hipertensión durante el embarazo y otra preeclampsia y otra tenía coinfección por gripe. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad coinciden con las series descritas previamente (7 fiebre, 4 tos, 3 mialgias, 2 dolor de garganta y 1 diarrea). Cinco de ellas tuvieron linfopenia, 6 elevación de la PCR y solo una paciente tuvo elevación importante de transaminasas (AST 1263

U/L y ALT 2093 U/L), sin fallo hepático. El hallazgo radiológico más frecuente en el estudio tomográfico (8 casos) fue el patrón en vidrio esmerilado. Ninguna embarazada tuvo neumonía grave ni requirió ventilación mecánica. En todos los casos se realizaron cesáreas. Se observaron complicaciones en el momento del parto en 6 casos: 2 por rotura prematura de membranas, 2 partos pretérmino y 2 el sufrimiento fetal. Sin embargo, no se presentaron muertes fetales, muertes neonatales ni asfixia perinatal. En 6 casos, las muestras de líquido amniótico obtenido por aspiración directa en el momento del parto, la sangre del cordón umbilical, la leche materna y el aspirado faríngeo en el recién nacido mediante RT-PCR fueron negativas para SARS-CoV-2. No hay información acerca de si posteriormente los recién nacidos desarrollaron síntomas.

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

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

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

## 4.5 - Residencias de mayores

Las residencias de mayores representan un entorno de gran vulnerabilidad por ser un lugar cerrado donde es difícil evitar el contacto entre las personas y por la población de edades avanzadas y múltiples comorbilidades que se concentra en ellas. Han ocurrido múltiples brotes a nivel mundial en residencias de mayores. En EEUU se ha podido estudiar un brote que afectó a varias residencias, cuyos resultados se han publicado recientemente. En la primera residencia afectada, con 130 residentes, con una edad mediana de 83 años y cantidad de comorbilidades (hipertensión 67,3%, enfermedad cardiovascular 60,4%, enfermedad renal 40,6%, diabetes 31,7%, obesidad 30,7%, enfermedad pulmonar crónica 37,7%, cáncer 14,9%, inmunodepresión 8,9%, enfermedad hepática 5,9%), en la no se tomaron medidas de aislamiento tempranas, la tasa de ataque entre los residentes fue de 84,6% y 29,4% entre los trabajadores; el 54%, 6% y 50% de los residentes, trabajadores y visitantes afectados requirieron hospitalización y fallecieron 33, 7% de los residentes y 6,2% de los visitantes. Entre los trabajadores no hubo ningún fallecimiento, pero sí entre los visitantes (6,2%) con una mediana de edad de 62,5 años y mayor porcentaje de comorbilidades que los trabajadores (125).

En otra residencia en la que sí se tomaron medidas de aislamiento tempranas, la tasa de ataque fue de 30%. De los 23 casos resultaron positivos, sólo 10 tenían síntomas en ese momento o los habían tenido en los 14 días previos y 13 estaban completamente asintomáticos. A los siete días de seguimiento, sólo 3 de los 13 continuaron asintomáticos. La carga viral de los que resultaron positivos fue similar, independientemente de que desarrollaran o no síntomas. Entre los que tuvieron PCR negativa, el 25% habían tenido síntomas típicos o atípicos de COVID-19 en los 14 días previos al test. En conclusión, estos hallazgos tienen gran importancia a la hora de implementar medidas de control de la infección. La identificación de casos potencialmente transmisores de SARS-CoV-2 no puede realizarse basándose en la presencia de síntomas ya que los casos asintomáticos y presintomáticos pueden tener un papel muy importante en la transmisión (126).

## 4.6 - Edad menor de 18 años

En el brote de China se observó una tasa de ataque muy baja en menores de 18 años, aunque en los estudios de contactos se detectaron de forma frecuente. Entre 44.672 casos confirmados en China, sólo 416 se detectaron en niños de 0 a 9 años (0,9%) y 549 en niños de 10-19 años (1,2%) (4). En España, los datos son superponibles: con 710 casos analizados, 2 tenían <1 año, 5 entre 1-4 años y 16 entre 5 y 14 años (104).

En un inicio se estimó que la tasa de ataque en niños era menor (4). Sin embargo, en un contexto con baja transmisión comunitaria, en el que se realizó un estudio de 1.286 contactos con PCR seriadas independientemente de los síntomas, se observó que los niños eran tan susceptibles a la infección como los adultos: las tasas de ataque en niños de 0-9 años y 10-19 años fueron de 7,4 y 7,1% respectivamente, comparados con tasas de 6% y 4,9% en los grupos de 30-39 años y 40- 49 años, sin que existan diferencias significativas entre los grupos (127). Lo que sí parece claro en todas las series es que los niños desarrollan un curso cínico mucho más leve: en China sólo 2,5% y 0,2% de los menores detectados desarrollaron enfermedad grave o crítica (4). La clínica leve o ausencia de síntomas en niños se observa incluso con carga viral alta (36,128,129) e incluso en presencia de alteraciones radiológicas importantes (36).

## 5 - Protocolo de contención y buenas prácticas

Después de haberse realizado un análisis profundo de los diversos estudios e investigaciones que han publicado tanto las instituciones sanitarias gubernamentales, así como los centros de investigación privado y las universidades, deseamos presentar a continuación una serie de medidas que consideramos como oportunidad para enfrentar la crisis que actualmente está sufriendo el país, si se siguen estas pautas, podremos afirmar que, basándonos en los datos conocidos hasta el día, que podríamos fortalecer el objetivo del aplanamiento de la curva epidemiológica, mejorando tanto los niveles de seguridad sanitaria así como se conseguiría reducir al máximo el efecto negativo de la crisis y los daños colaterales que genera esta situación tanto a nivel social y sobre todo, en el ámbito económico nacional.

### 5.1 - Medidas preventivas

Las medidas o lineamientos que se presentarán a continuación buscarán alcanzar en la medida de lo posible los siguientes objetivos:

1. Minimizar el riesgo del contagio lo máximo que sea posible.
2. Facilitar el movimiento de personas para que puedan desarrollar dentro lo posible sus actividades diarias.
3. Disminuir el estancamiento económico que genera la actual crisis.
4. Desarrollar lineamientos sanitarios que sean aplicables y asumibles dentro de la cultural y las prácticas sociales costarricenses.
5. Fortalecer el sistema de salud nacional desde las acciones individuales para que no se incremente de forma insostenible el número de contagios de Covid-19.
6. Permitir que las Pymes y la población en general puedan seguir desarrollando sus actividades económicas.

### 5.2 - Fabricación de materiales sanitarios

Para poder solventar la crisis actual, es necesario que el estado se garantice el autoabastecimiento de materiales sanitarios que puedan ser de fácil acceso para la población civil, siendo así, proponemos los siguientes alineamientos que facilitarán el acceso a importantes herramientas que nos ayudarán a contrarrestar los riesgos de la propagación del Covid-19:

1. Fomentar a nivel nacional la producción de mascarillas reutilizables que cumplan con los siguientes parámetros:

- I. Ser mascarillas que estén libres de objetos metálicos.
  - II. Estar constituidas con telas de algodón de alta calidad, con 180 hilos o más, o con tejidos apretados y de hilo grueso, colocando por lo menos doble capa y que el textil pueda soportar temperaturas superiores a los 100º Celsius o 140º Celsius en los casos en que sean posibles.
  - III. Que de los materiales que se constituya la mascarilla sean tolerables a la exposición de altas temperaturas o a la exposición de microondas.
2. Fomentar la fabricación nacional de bolsas herméticas que sirvan para el almacenaje o el transporte de mascarillas usadas bajo las siguientes características:
- I. Disponer de un cierre hermético para evitar la salida del aire.
    - i. También se podría analizar la seguridad de colocar un filtro de aire en una de las paredes de la bolsa siempre y cuando se garantice la seguridad durante la manipulación.
  - II. Que se constituyan a base de polímeros que sean reutilizables resistan altas prestaciones y que pueden utilizarse a temperaturas continuadas de más de 150 °Celsius y que sean tolerables ante la exposición a microondas, para dicha aplicación se recomienda utilizar la resina de Polipropileno del tipo PP homopolímero que tiene un punto de fusión superior a los 160º Celsius.
  - III. Que dichas bolsas tengan un tamaño 30 X 12 cm. Para que puedan albergar hasta 5 mascarillas reutilizables.
3. Fomentar la fabricación nacional de máscaras y viseras transparentes o gafas para evitar la transmisión del virus a través de la mucosa ocular. Para este tipo de utensilio, es posible usar materiales transparentes y resistentes de fácil acceso tales como botellas de plástico o láminas de plástico entre otros.

### 5.2.1 - Explicación del objetivo de la fabricación de dichos materiales

Conforme han ido avanzando las investigaciones sobre el Covid-19, varios ministerios de salud de importantes países con alta reputación sanitaria, tales como; Japón, Taiwán, Corea del Sur y Chequia entre otros, que además han tenido un alto nivel de éxito en la contención de la pandemia, han estipulado el uso obligatorio de las mascarillas en la población civil, para apoyar dicho criterio, estas instituciones se han basado en los siguientes argumentos:

- I. Comprenden que la principal vía de la transmisión del Coronavirus es por medio de la expulsión de los fluidos que salen por la nariz y la boca.

- II. Siguiendo los criterios de los **estudios aerodinámicos** realizados por computadora por las universidades de Lovaina, Bélgica, y Eindhoven, Holanda, se destacó que la medida oficial de distanciamiento de 2 metros (la cual es recomendada por la mayoría de las autoridades) podría ser insuficiente para prevenir el contagio, ya que el comportamiento de las partículas de saliva que se desprenden del organismo se comportan de forma diferente bajo distintas circunstancias, ya sea estando quieto, caminando, corriendo o incluso viajando en bicicleta, por lo tanto, en algunos cálculos **se tendría que mantener una distancia de por lo menos 20 metros para garantizar el no contagio**, por lo tanto, al no usar mascarillas, las personas que caminen a 20 metros o menos de distancia de la persona contagiada podrían correr un alto riesgo de adquirir el virus, los investigadores advierten que dicho estudio **no ha alcanzado un análisis virológico**, pero advierten sobre la importancia de tener en cuenta estas posibles variables al momento de tomar medidas preventivas (ver bibliografía).
- III. La OMS ha informado en varios comunicados que el uso de mascarillas quirúrgicas en realidad no ayuda a evitar el contagio, sin embargo, un estudio realizado en el año 2013 por la Universidad de Maryland afirma lo contrario, al considerar que en caso de que todas las personas contagiadas utilizaran mascarillas, estas sí ayudarían a reducir importantemente la capacidad que tienen para propagar el virus (ver bibliografía).
- IV. A nivel estadístico, los ministerios de salud de países como Chequia, Corea del Sur, Japón, China, han indicado que el uso masivo de mascarillas han ayudado a aplanar la curva del contagio del Covid-19 al no permitir la fácil expansión del virus dentro del ambiente donde la persona infectada se encuentre ubicada (ver bibliografía).

Como comentario adicional, a pesar de los escasos estudios, hemos podido acceder a un estudio del Laboratorio de Patologías del Departamento de Otorrinolaringología, de Copenhague, Dinamarca, afirma que en promedio una persona sana puede estornudar de tres a cuatro veces por día (ver bibliografía) por lo cual, si una persona en promedio no está más de 12 horas en la calle, entonces al llevar consigo 5 unidades de mascarillas reutilizables podría ser suficiente para que pueda cambiarlas durante el tiempo en que esté en zonas públicas.

Volviendo a lo apropiado del uso de mascarillas y las viseras, basándose en las experiencias de los países que promovieron medidas obligatorias de uso de mascarillas en espacios públicos y la rapidez con que lograron controlar la pandemia, consideramos que esta medida es importante sobre todo si en el país no se busca aplicar una cuarentena obligatoria a nivel nacional.

### 5.3 - Zonas públicas

En lo que respecta al comportamiento social, dentro de las áreas o zonas públicas, proponemos llevar a cabo las siguientes prácticas:

4. Que bajo la ley General de Salud Nº, 5395, contemplando lo estipulado en los artículos 147, 148, 164, 169 y 171 (ver bibliografía) se solicite a la población aplicar las siguientes medidas cuando estén en lugares públicos:
  - I. Llevar siempre la boca y la nariz cubierta con una mascarilla reutilizable o por lo menos desechable.
  - II. Cambiar la mascarilla cada vez que tosa o estornude (en caso de utilizar mascarillas reutilizables, el ciudadano debería portar consigo por lo menos cinco unidades de recambio).
  - III. Lavarse o desinfectarse las manos cada vez que toque o se cambie las mascarillas.
  - IV. En caso de usar mascarillas reutilizables, deberá llevar consigo una bolsa impermeable y hermética para que pueda almacenar las mascarillas usadas y al mismo tiempo someterla a altas temperaturas
  - V. Practicar el uso de gafas herméticas o por lo menos viseras para evitar el contagio del virus a través de la mucosa ocular.
  - VI. Obligar a los centros y oficinas que ofrecen atendimento al público que dispongan en la entrada de sus instalaciones de alcohol, gel alcohol o agua y jabón y que siempre le soliciten a los visitantes que usen la mascarilla dentro de las instalaciones y que se laven las manos con alguno de los químicos recomendados antes de entrar al establecimiento.

### 5.3.1 - Ventajas de esta normativa

Al practicar el uso obligatorio tanto de las mascarillas como de las gafas, máscaras, o de las viseras transparentes, el impacto que tendríamos a nivel nacional sería el siguiente:

- I. Se reduciría importantemente la transmisión del virus por entrar en contacto con superficies contaminadas.
- II. Reduciría enormemente la capacidad de contagio que tienen tanto las personas sintomáticas, así como las asintomáticas, porque en caso de estornudar o toser, una gran parte el virus quedaría retenido entre las mascarillas y las viseras.
- III. Se podría permitir la reactivación laboral de una parte importante de labores no esenciales y la apertura de espacios públicos (salvo los lugares semejantes a balnearios, playas o ríos).
- IV. Se reduciría enormemente la transmisión del virus en lugares donde las personas acostumbren a hacer filas.

### 5.4 - Entorno Laboral

En el entorno laboral, las Medidas que deseamos proponer son las siguientes:



1. Fomentar el lavado o la desinfección de manos en el momento en que se ingresa en la oficina y cuando se manipula o se cambia/retira/coloca las mascarillas, las gafas, viseras, máscaras, calzado o ropa.
2. Fomentar el cambio de calzado por uno que sea de uso exclusivo dentro de las instalaciones.
3. En caso de que lleguen visitantes, disponer de cubre zapatos para así evitar la propagación del virus dentro de las instalaciones.
4. Fomentar el uso de mascarillas dentro de las instalaciones.
5. En caso de que sea posible, se recomienda utilizar batas o cambiarse de ropa dentro de las instalaciones
6. Limpiar diariamente las superficies de la zona de atención al público y de trabajo.
7. Asegurarse que los filtros de las máquinas de aire acondicionado estén limpios y desinfectados.

## 5.5 - Hogares

Dentro de los hogares se promueve practicar las siguientes medidas

1. Enseñar a la población a quitarse los zapatos en las entradas de sus hogares y tener a la mano un par de zapatos o sandalias que sean exclusivo para el uso interno.
2. Igualmente, recomendar el cambio de ropa cuando se entra o se sale del hogar, para que de esta forma el virus tenga menos posibilidades de propagarse dentro del hogar.
3. Fomentar el lavado o desinfección de las manos cada vez que se manipula o se cambia/retira/coloca las mascarillas, las gafas, viseras, máscaras, calzado o ropa.
4. Fomentar el correcto lavado de los alimentos antes de guardarlos en el refrigerador.
5. Facilitar el acceso a agua y jabón en la propia entrada del hogar o colocar un rociador con una solución de alcohol sanitario de 70º o alcohol gel en la entrada de los hogares.

En lo respecta a la manipulación y limpieza de las mascarillas reutilizables, viseras, gafas herméticas o máscaras, el procedimiento a recomendar sería el siguiente:

1. Utilizar guantes plásticos reutilizables y mascarilla antes de manipular la bolsa con mascarillas usadas.
2. Tener preparado un balde (de uso exclusivo) y un rociador con cloro o alcohol de 70º o jabón para facilitar la manipulación controlada de las mascarillas y así no contaminar o limpiar (después de haber terminado el procedimiento) los utensilios y los espacios comunes donde se está llevando a cabo el procedimiento.
3. Utilizar una plancha preferiblemente sin vapor, a máxima temperatura para aplanchar tanto la bolsa como las mascarillas reutilizadas durante por lo menos 3 minutos por unidad.
4. Como una buena práctica, después de haber terminado de aplanchar las mascarillas, se recomienda quitarse la mascarilla de la cara y aplanchar la mascarilla que utilizó durante el procedimiento y la

- bolsa donde guardó las mascarillas sucias para así minimizar el riesgo de posibles residuos que se hayan adherido a la mascarilla o dentro de la bolsa.
5. Después de terminar con el aplanchado de la bolsa y las mascarillas, aplanchar nuevamente sobre la mesa aplanchado (en caso de haberla usado) y lavar los guantes con alcohol, jabón o cloro antes de quitárselos y guardarlos en su correspondiente lugar, igualmente, lavarse o desinfectarse las manos después de haberse quitado los guantes.
  6. En caso de ser posible, se considera una buena práctica el lavar las mascarillas en la medida de lo posible con agua caliente superior a los 60º Celsius, o de forma normal después de haberlas aplanchado y dejarla secar en espacios ventilados.
  7. En el caso de las máscaras, gafas o viseras, se recomienda limpiarlas con alcohol de 70º apenas ingresen al hogar y lavarse posteriormente las manos después de haber terminado con el procedimiento.
  8. Respecto a la ropa que se utilizó para salir a la calle, se recomienda lavarla con abundante agua y en los casos en que sea posible, lavarla con agua caliente a una temperatura de 60º Celsius, en caso de que esto no sea posible, se recomienda como una buena práctica aplanchar la ropa después de haberla lavado.

### 5.5.1 - Explicación del procedimiento

El tema del uso de las mascarillas ha sido fuertemente criticado por organizaciones como la OMS por la escases que un uso masivo de las mascarillas quirúrgicas que se podría generar debido a la repentina demanda, sin embargo, la propia OMS ha recomendado el uso de las mascarillas en los casos de las personas que tienen un contacto directo con un enfermo de Covid-19.

Siendo así, además de las referencias demostradas anteriormente, la solución intermedia sería el promover el uso de mascarillas reutilizables dentro de la población civil, a pesar de ello, también existe otra preocupación la cual es una posible propagación del virus por una mala manipulación o mal uso de las mascarillas.

Es por eso que proponemos que se informe a la población sobre un procedimiento estricto y seguro que ayude a minimizar los riesgos de contagio lo máximo posible, este riesgo se lograría reducir importantemente practicando el aplanchado de las mascarillas siempre y cuando se mantenga la costumbre del lavado de manos y se fomente el cambio de ropa al ingresar al hogar.

La práctica de aplanchar la ropa como medida sanitaria ha sido utilizada desde los tiempos de la Primera Guerra Mundial como medida de desinfección, usualmente se recomienda esta práctica para eliminar los parásitos que puedan estar en la ropa (tales como piojos, ácaros entre otros), sin embargo, las altas temperaturas que aplica la plancha sobre los textiles (140 y 210 °Celsius al usar los tres puntos, conforme la

norma EN 60311) serían más que suficiente para inactivar el virus si consideramos que según los estudios, el virus se desactiva cuando está sometido durante por lo menos 15 minutos a 56º Celsius y a 10 minutos cuando está sometido a 60º Celsius, igualmente, como es conocido que la limpieza con vapor no es recomendable en ambientes donde existe la bacteria Mycobacterium preferimos recomendar el uso de la plancha sin vapor para limpiar la mascarilla.

Siendo así, si se aplica la temperatura mínima de la plancha en grado III estaríamos aplicando casi 3 veces la temperatura máxima que puede resistir el virus (ver bibliografía sobre reporte de la OMS en relación a la resistencia del virus a las altas temperaturas).

## 5.6 – Mujeres en estado de gestación o lactancia

Las recomendaciones dadas podrían ser aplicadas a la población general en cuanto a lo que se refiere al manejo de los pacientes a nivel hospitalario (público y privado) dentro de las diferentes consultas y especialidades.

Las principales acciones a tomar para recuperar el aparato productivo y la vida social de las naciones, debe ser precedido por una intensa campaña educativa a la población general y autoridades de los diferentes entes, de manera que sean efectivas y no lleven a un empeoramiento o recaída de la enfermedad.

Así como también implementar o incrementar la vigilancia epidemiológica y sanitaria estricta en el cumplimiento de dichas normas.

Entrando en materia, es bien sabido y hasta la fecha demostrado que las pacientes embarazadas no son particularmente susceptibles a la infección por el COVID-19, lo que significa que tienen la misma posibilidad que la población general de infectarse, si entran en contacto con el virus. Lo que las hace diferentes es que entran dentro de los pacientes con mayor riesgo de presentar la enfermedad grave, principalmente durante el tercer trimestre.

Dentro de las consideraciones especiales con dicha población, es que ameritan visitas a control prenatal, por lo que deben movilizarse y ser recibidas en un centro de salud, al menos 3 veces antes del parto y luego al momento de parir. Y al momento del parto o cesárea, no solo ella está en contacto con el médico tratante sino con personal de enfermería, anesthesiólogo, neonatólogo, etc. Y también el recién nacido. Esto la convierte también en factor de riesgo para el personal sanitario y otros pacientes.

En cuanto a la transmisión vertical, efectivamente como señalan en el protocolo, no hay evidencia hasta los momentos de la presencia del virus en tejido placentario, líquido amniótico, secreciones vaginales, ni leche materna. Sin embargo, ha habido 2 recién nacidos positivos para COVID-19 usando PCR por lo que no se puede descartar del todo dicha posibilidad, considerando también que pudiese tratarse de contaminación de la muestra con sangre materna o infección del recién nacido por contacto con la madre precoz y sus secreciones respiratorias.

Teniendo en cuenta lo anterior expuesto, proponemos las siguientes recomendaciones:

### 5.6.1 - Aislamiento Social Preventivo En Las Mujeres Gestantes

Las mujeres embarazadas como ya vimos pertenecen al grupo de pacientes de alto riesgo, por lo cual deben permanecer en aislamiento preventivo. Sin embargo, son un grupo particularmente sensible en cuanto a la situación económica y psicológica, por lo que deben recibir ayudas especiales destinadas a mitigar los efectos adversos que puedan surgir.

### 5.6.2 - Controles Prenatales Y Ecografías.

Durante esta situación de pandemia se hace imperativo tener un control y registro estricto de los datos de contacto con las pacientes embarazadas. Pudiera incluso ser una buena práctica destinar personal para el contacto telefónico con estas pacientes para que reciban asesoría en cuanto al curso del embarazo, señales de alarma y cuando y como acudir a los controles prenatales y ecografías.

Esto también debería aplicar para la población general, tenemos conocimiento de que la Caja Costarricense del Seguro Social aplica esta importante medida y consideramos que este acto está ayudando a proteger la salud en las mujeres que requieren controles prenatales, pero hago la observación debido a que en otros países lo aplican pero solo como líneas destinadas a aquellas personas que tienen síntomas del COVID-19. Por lo que se recomienda ampliar la oferta la disponibilidad para que se hagan consultas telefónicas e incluso domiciliarias para pacientes con otras patologías que ameriten asesoría y así descongestionar los centros de salud y minimizar el riesgo de contagio sin desproteger a la población en cuanto a otras enfermedades.

Según la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG por sus siglas en ingles), las pacientes embarazadas de bajo riesgo solo deberían acudir para tres evaluaciones ecográficas:

- Ecografía de primer trimestre (11-13,6 semanas): donde se confirma embarazo y edad gestacional, implantación, numero de fetos, corionicidad, estado de los anexos, y tamizaje genético.
- Ecografía del segundo trimestre (18-23 semanas): detalle anatómico, posición de la placenta, crecimiento fetal.
- Ecografía del tercer trimestre ( 28-36 semanas): crecimiento y bienestar fetal. Con controles en 2 o 4 semanas dependiendo de los hallazgos.

Durante estas evaluaciones se puede aprovechar de hacer la evaluación clínica y de laboratorio que se amerite, para reducir así las visitas. En las pacientes de alto riesgo materno o fetal será el médico tratante quien determine la periodicidad de las consultas y ecografías.

Previo a la consulta, la paciente debe ser contactada vía telefónica para aplicar un cuestionario sobre la presencia de síntomas o contactos sospechosos de la infección por COVID-19. Este mismo cuestionario debe ser llenado al llegar al centro de salud.

La paciente debe acudir sola en la medida de lo posible o con solo un acompañante, debe usar mascarilla de protección durante todo el tiempo. Si la paciente esta asintomática sin signos positivos para infección probable o posible por COVID-19, puede evaluarse de manera usual con las medidas de protección para el personal sanitario, y con particular aseo de todos los instrumentos e inmobiliario utilizados entre una paciente y otra.

Si la paciente se sabe infectada por el virus aun sin síntomas, debe posponerse la evaluación al menos dos semanas, si es imperativa debe realizarse en un consultorio o cuarto aparte, con equipos e inmobiliario destinados solo a este tipo de pacientes. Si la paciente tiene un cuestionario con respuestas que resulten en caso probable o posible, debería ser posible realizarle una prueba para confirmar o descartar la infección. Si resulta positiva o no tenemos la posibilidad de la prueba se da el mismo trato descrito al principio del párrafo. Si da negativo, se da el mismo trato que la paciente asintomática.

Si la paciente se encuentra hospitalizada y está infectada por COVID-19, la evaluación clínica y por ecografía debe hacerse en la habitación de la misma. Esto puede aplicarse para cualquier paciente de cualquier especialidad.

### 5.6.3 - Parto

La infección por COVID-19 no determinara la vía de resolución del embarazo, bien sea parto o cesárea, será decidido por condiciones obstétricas; sin embargo, cuando las pacientes tienen síntomas moderados a severos, se decidirá cesárea para o agravar el estado general. Se deben tomar todas las precauciones en el personal sanitario, reduciéndolo al mínimo, aun cuando la paciente este asintomática y se desconozca si está infectada, no podrá ingresar ningún acompañante en el momento del parto y luego del mismo, tanto madre como padre deben utilizar tapabocas y todas las medidas sanitarias para manipular al recién nacido. Se darán de alta lo más pronto posible con seguimiento vía telefónica.

Debe destinarse otra área para aquellas pacientes de las cuales se conoce que están infectadas y luego realizar la serología al recién nacido para determinar si este está infectado o no. Esta muestra se recomienda que sea sangre del cordón umbilical, antes de las 12 horas después del nacimiento y aplicar la prueba de PCR.

### 5.6.4 - Apego Precoz Y Lactancia Materna

La mayoría de las sociedades médicas de obstetricia no desaconsejan el apego precoz de madre e hijo, siempre y cuando ambos se encuentren en condiciones médicas que lo permitan y que la madre tenga protección con la mascarilla adecuada.

En cuanto a la lactancia materna, no se ha evidenciado la presencia del virus en la leche materna, y por el contrario sabemos que representa la primera inmunidad del recién nacido. Se aconseja que si la madre está en condiciones amamante al niño siguiendo todo el protocolo de seguridad y usando mascarilla. Si la madre presenta enfermedad moderada a grave no se aconseja sino la extracción de la leche para dársela al recién nacido siempre que sea posible.

## 5.7 - Puestos fronterizos

El movimiento de personas es un tema de gran importancia para la reactivación económica, desafortunadamente es imposible aplicar un periodo de cuarentena a toda persona que requiera ingresar en el país, sin embargo, es posible aplicar las siguientes medidas para reducir los riesgos de contagio sin tener que cerrar las fronteras:

1. Exigir tanto a los ciudadanos costarricenses que deseen salir del país como los extranjeros que deseen circular dentro del territorio nacional que tengan un seguro de salud que garantice la cobertura de los gastos en caso de enfermedad
2. Proponer a nivel legislativo y a través del INS que se habilite una póliza de seguro para casos de repatriación, cuya cuota será de pago obligatorio en el momento que decidan salir del país.
3. En el caso de las personas extranjeras, se podría incrementar la tasa del impuesto de salida para fortalecer los recursos del INS para la cobertura de solicitudes de repatriación.
4. Colocar en los puestos de control de pasaportes, vehículos y de personas, cuartos / cubículos de desinfección y cámaras termográficas para identificar a las personas que tengan altas temperaturas.
5. En relación con las personas que desean ingresar en el país, después de haber pasado por el cuarto de desinfección, se les solicitará realizar una prueba rápida contra el coronavirus la cual cumple las siguientes características:
  - i. Brinde los resultados en 10 minutos con un 85% de fiabilidad.
  - ii. Que tenga el aval de la FDA para uso durante la pandemia.
  - iii. Que haya sido utilizada con éxito en otras naciones.
6. En caso de que las personas den positivo a la prueba, tendrán que permanecer en cuarentena dentro del país y los costes tendría que ser cubiertos ya sea por el viajero o su aseguradora.
7. El costo de la prueba tendrá que ser asumido por el viajero que desee ingresar sin importar si es nacional o extranjero (en el caso de los nacionales es posible valorar la opción de que la póliza propuesta cubra el coste de la prueba).

### 5.7.1 - Explicación de la medida

Considerando que el turismo representa un 10% de la fuerza de empleo nacional, es importante dejar abierta la posibilidad para que por lo menos los viajeros se acepten las condiciones expuestas ingresen al país y así se fomente la reactivación del sector.

Las cámaras termo gráficas ayudarían a realizar una identificación cruzada de potenciales transmisores del Covid-19.

El coste de la prueba expuesta, según los datos que tenemos al día de hoy, no es superior a los \$15 USD por unidad, y si bien no es la prueba PCR convencional que actualmente aplica el Ministerio de Salud, es una herramienta muy fácil de aplicar que se podría poner en práctica en los puestos de control fronterizo, permitiendo así abrir las fronteras minimizando al máximo el riesgo de la pandemia.

Igualmente, las personas que ingresen al país tendrían que respetar las normativas de higiene que imponga el gobierno, por lo que al mismo tiempo se minimizará al máximo los riesgos de propagación de la pandemia entre la población.

Existen cámaras de desinfección que con diferentes tecnologías pueden desinfectar la parte externa tanto de las personas como del equipaje y los vehículos que los transporta.

## 5.8 - Casos en los que se recomienda imponer el aislamiento

A sabiendas que el objetivo principal del Ministerio de Salud es el de minimizar los casos críticos que pueda generar el Covid-19 para evitar la saturación del sistema hospitalario, proponemos que mantengan las siguientes medidas de aislamiento sobre el siguiente grupo de personas:

- ◆ Personas con más de 60 años
- ◆ Aquellos que sufran enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial
- ◆ Enfermos de diabetes
- ◆ Personas que sufran enfermedades pulmonares crónicas
- ◆ Pacientes con Cáncer
- ◆ Personas que sufran inmunodepresión
- ◆ Mujeres embarazadas
- ◆ Personas que estén contagiadas con el virus

Si se mantiene las medidas de aislamiento, esto permitirá incrementar las posibilidades de éxito de las medidas sanitarias ante el Covid-19, igualmente se bajaría considerablemente la presión económica que sufre tanto el gobierno como el país en general al permitir la reactivación económica.

## 6 - Bibliografía

- ◆ Observatorio de la OIT – segunda edición: El COVID-19 y el mundo del trabajo Estimaciones actualizadas y análisis.
- ◆ Impacto del Covid-19 sobre la violencia de Género: <https://news.un.org/es/story/2020/04/1472672>
- ◆ Incremento de la pobreza en América Latina: <https://news.un.org/es/story/2020/03/1471522>
- ◆ Proyecciones sobre la tasa de desempleo: <http://www.repretel.com/actualidad/banco-central-estima-que-el-desempleo-llegara-a-28-182975>



- ◆ Informe de análisis de Moody's:  
[https://www.moody.com/researchdocumentcontentpage.aspx?docid=PBC\\_1219779](https://www.moody.com/researchdocumentcontentpage.aspx?docid=PBC_1219779)
- ◆ Estudio de la OMS respecto a la resistencia del Coronavirus SARS ante diferentes ambientes y temperaturas: <http://files.sld.cu/sars/files/2014/07/primeros-datos-sobre-la-estabilidad-y-resistencia-del-coronavirus-del-sras-compilado-por-los-miembros-de-la-red-de-laboratorios-de-la-oms.pdf>
- ◆ Estudio sobre la capacidad de filtración de virus de diferentes tipos de textiles:  
<https://newsroom.wakehealth.edu/News-Releases/2020/04/Testing-Shows-Type-of-Cloth-Used-in-Homemade-Masks-Makes-a-Difference>
- ◆ Estudio aerodinámico sobre el comportamiento de las partículas contaminadas por coronavirus en el ambiente: [http://www.urbanphysics.net/Social%20Distancing%20v20\\_White\\_Paper.pdf](http://www.urbanphysics.net/Social%20Distancing%20v20_White_Paper.pdf)
- ◆ Estudio que demuestra que el uso de mascarillas quirúrgicas reduce la capacidad de contagio que tienen las personas infectadas con virus:  
<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003205>
- ◆ República Checa y Corea del Sur obligan el uso de mascarillas en lugares públicos:  
<https://www.praguemorning.cz/face-masks-now-mandatory-in-all-prague-shops-and-offices/>
- ◆ Ministerio de Salud de Chile obliga el uso de mascarillas en lugares públicos:  
<https://radio.uchile.cl/2020/04/06/covid-19-minsal-decreta-uso-obligatorio-de-mascarilla-en-transportes-y-contagiados-alcanzan-los-4-815-en-el-pais/>
- ◆ Cantidad de veces que estornuda una persona al día:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12012947>
- ◆ Guía de limpieza general para enfermedades respiratorias en entornos grupales:  
<http://www.publichealth.lacounty.gov/media/Coronavirus/GuidanceCleaningSpanish.pdf>
- ◆ Guía de limpieza de superficies hospitalarias (atención a la limpieza con vapor en lugares donde hay pacientes con tuberculosis): <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Limpiezahospitaldic2010.pdf>

## 6.1 - Legislación nacional aplicable durante la Crisis del Covid-19

ARTICULO 147.- Toda persona deberá cumplir con las disposiciones legales o reglamentarias y las prácticas destinadas a prevenir la aparición y propagación de enfermedades transmisibles.

Queda especialmente obligada a cumplir:

- a) Las disposiciones que el Ministerio dicte sobre notificación de enfermedades declaradas de denuncia obligatoria.
- b) Las medidas preventivas que la autoridad de salud ordene cuando se presente una enfermedad en forma esporádica, endémica o epidémica.
- c) Las medidas preventivas que la autoridad sanitaria ordene a fin de ubicar y controlar focos infecciosos, vehículos de transmisión, huéspedes y vectores de enfermedades contagiosas o para proceder a la destrucción de tales focos y vectores, según proceda.

ARTICULO 148.- Toda persona deberá, asimismo, ser diligente en el cumplimiento de las prácticas de higiene personal destinadas a prevenir la aparición y propagación de enfermedades transmisibles; en prevenir la contaminación de bienes muebles e inmuebles y la formación de focos de infección.

ARTICULO 164.- Toda persona queda obligada a la ejecución de las obras o prácticas necesarias para precaver o combatir la infestación o contaminación y la formación de focos de infección en los inmuebles o muebles de su propiedad o a su cuidado.

ARTICULO 169.- En caso de peligro de epidemia, o de epidemia declarados por el Poder Ejecutivo, toda persona queda obligada a colaborar activamente con las autoridades de salud y, en especial, los funcionarios de la administración pública y los profesionales en ciencias de la salud y oficios de colaboración.

ARTICULO 171. - Toda persona física o jurídica, deberá evitar omisiones perjudiciales y pondrá el máximo de su diligencia en el cumplimiento de las disposiciones obligatorias y de las prácticas, medidas y obras que la autoridad de salud ordene para evitar la difusión internacional de enfermedades transmisibles, de acuerdo con los preceptos del Código Sanitario Panamericano, el Reglamento de Salud Internacional y los convenios y tratados que le Gobierno suscriba o ratifique.

## 6.2 – Otras referencias bibliográficas

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
4. World health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
5. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. marzo de 2020;579(7797):18-9.
6. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
7. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
8. Instituté auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. Risque zoonotique du SARS-CoV2 (Covid-19) associé aux animaux de compagnie : infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal [Internet]. Bélgica; 2020 mar. Disponible en: [http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/\\_documents/Conseilurgentprovisoire04-2020\\_SciCom2020-07\\_Covid-19petitsanimauxdomestiques\\_27-03-20\\_001.pdf](http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/_documents/Conseilurgentprovisoire04-2020_SciCom2020-07_Covid-19petitsanimauxdomestiques_27-03-20_001.pdf)
9. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2 | bioRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015347v1>
10. Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? J R Soc Med [Internet]. agosto de 2003 [citado 6 de febrero de 2020];96(8):374-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539564/>
11. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 12 de febrero de 2020;
12. Doremalen N van, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];2020.03.09.20033217. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033217v2>
13. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20036673v2>
14. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. bioRxiv [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 25 de marzo de 2020];2020.03.08.982637. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.08.982637v1>

15. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 4 de marzo de 2020;
16. Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 5 de marzo de 2020;1-24.
17. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J Infect Dis*. 1 de mayo de 2005;191(9):1472-7.
18. Yu ITS, Wong TW, Chiu YL, Lee N, Li Y. Temporal-spatial analysis of severe acute respiratory syndrome among hospital inpatients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de mayo de 2005;40(9):1237-43.
19. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 19 de febrero de 2020;
20. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med [Internet]*. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
21. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 30 de enero de 2020;
22. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet [Internet]*. 12 de febrero de 2020 [citado 13 de febrero de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/abstract)
23. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 6 de febrero de 2020;
24. World health Organization. Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331305/WHO-2019-NcOV-IPC\\_WASH-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](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-2. *Lancet Lond Engl*. 27 de febrero de 2020;
33. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;
34. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de enero de 2020 [citado 4 de febrero de 2020];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
35. Kai Kupferschmidt. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science* [Internet]. 3 de febrero de 2020; Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>
36. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl*. 24 de enero de 2020;

37. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 de febrero de 2020;
38. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis*. 28 de febrero de 2020;
39. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA [Internet]*. 21 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028>
40. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China. *Emerg Infect Dis [Internet]*. 2020 [citado 17 de marzo de 2020];26. Disponible en: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/20-0198\\_article](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. KEGG. Renin-angiotensin system - Homo sapiens (human) [Internet]. Disponible en: [https://www.genome.jp/kegg-bin/show\\_pathway?select\\_scale=0.82&query=&map=hsa04614&scale=0.82&orgs=&auto\\_image=&show\\_description=hide&multi\\_query=](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 (ISCI); 2020 mar.
105. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
106. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. marzo de 2012;76(1):16-32.

107. Retrospective Analysis of Clinical Features in 101 Death Cases with COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033068v2>
108. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 13 de marzo de 2020;
109. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei | medRxiv [Internet]. [citado 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.23.20026963v1>
110. Tabata S, Imai K, Kawano S, Ikeda M, Kodama T, Miyoshi K, et al. Non-severe vs severe symptomatic COVID-19: 104 cases from the outbreak on the cruise ship “Diamond Princess” in Japan. medRxiv [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.18.20038125. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038125v1>
111. Ma K-L, Liu Z-H, Cao C, Liu M-K, Liao J, Zou J-B, et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors : An Adult Cohort Study. medRxiv [Internet]. 23 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.19.20034124. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>
112. Zhao X, Zhang B, Li P, Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Internet]. 20 de marzo de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.03.17.20037572. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1>
113. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 3 de marzo de 2020;
114. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Internet]. [citado 11 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>
115. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 11 de marzo de 2020;
116. Ferrario Carlos M., Jessup Jewell, Chappell Mark C., Averill David B., Brosnihan K. Bridget, Tallant E. Ann, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. Circulation [Internet]. 24 de mayo de 2005 [citado 17 de marzo de 2020];111(20):2605-10. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>

117. Moskowitz DW, Johnson FE. The central role of angiotensin I-converting enzyme in vertebrate pathophysiology. [Internet]. undefined. 2004 [citado 16 de marzo de 2020]. Disponible en: /paper/The-central-role-of-angiotensin-I-converting-enzyme-Moskowitz-Johnson/11ad6b23adfb8f141983dccc9883ff6de060b2cd
118. WONG CK, LAM CWK, WU AKL, IP WK, LEE NLS, CHAN IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol [Internet]. abril de 2004;136(1):95-103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1808997/>
119. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. Sci Rep [Internet]. 22 de agosto de 2017 [citado 16 de marzo de 2020];7(1):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09536-z>
120. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 11 de marzo de 2020;
121. Patel VB, Parajuli N, Oudit GY. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. Clin Sci Lond Engl 1979. abril de 2014;126(7):471-82.
122. Zhang W, Xu Y-Z, Liu B, Wu R, Yang Y-Y, Xiao X-Q, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. ScientificWorldJournal. 2014;2014:603409.
123. Chodavarapu H, Grobe N, Somineni HK, Salem ESB, Madhu M, Elased KM. Rosiglitazone treatment of type 2 diabetic db/db mice attenuates urinary albumin and angiotensin converting enzyme 2 excretion. PloS One. 2013;8(4):e62833.
124. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia - Zhu - Translational Pediatrics [Internet]. [citado 6 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://tp.amegroups.com/article/view/35919/28274>
125. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med. 27 de marzo de 2020;
126. Kimball A. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2020];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e1.htm>
127. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. medRxiv [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 17 de marzo de 2020];2020.03.03.20028423. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20028423v1>

128. Cai JH, Wang XS, Ge YL, Xia AM, Chang HL, Tian H, et al. [First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* 4 de febrero de 2020;58(0):E002.
129. Kam K-Q, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 de febrero de 2020;
130. Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng B-H, Tseng C-TK, Petrovsky N. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol.* marzo de 2015;89(6):2995-3007.
131. Deng Y, Lan J, Bao L, Huang B, Ye F, Chen Y, et al. Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect.* 4 de abril de 2018;7(1):60.
132. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT, Castellano AR, Paolino K, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis.* septiembre de 2019;19(9):1013-22.
133. Lin J-T, Zhang J-S, Su N, Xu J-G, Wang N, Chen J-T, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther.* 2007;12(7):1107-13.
134. Martin JE, Louder MK, Holman LA, Gordon IJ, Enama ME, Larkin BD, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a Phase I clinical trial. *Vaccine.* 25 de noviembre de 2008;26(50):6338-43.
135. Matz KM, Marzi A, Feldmann H. Ebola vaccine trials: progress in vaccine safety and immunogenicity. *Expert Rev Vaccines.* diciembre de 2019;18(12):1229-42.
136. Agencia Europea del Medicamento (EMA). ERVEBBO. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ervebo-epar-product-information\\_es.pdf](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.