

“ A pesar de que la amenaza de una pandemia se anunciaba desde hace años y se alertaba a los países de la necesidad de estar preparados, no lo estábamos y son muchos los errores cometidos, de los que debemos aprender todos, y en primer lugar los gobiernos, que deben ser asesorados por científicos expertos e independientes en cuanto al reto que representan los microorganismos emergentes y reemergentes ”



M. Campins Martí*, F.A. Moraga-Llop**

*Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.

**Pediatra, Vicepresidente de la Asociación Española de Vacunología, Barcelona

Editorial

COVID-19, una lección de la que hay que aprender

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades chinas notificaron a la Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Pekín un brote de 27 casos de neumonía grave de causa desconocida, con una exposición común en el mercado mayorista de mariscos de Wuhan, capital de la provincia de Hubei. Un mes después, el 30 de enero de 2020, el Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional lo consideró una emergencia de salud pública de importancia internacional. El 11 de marzo, la OMS declaró la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)⁽¹⁾. Esta enfermedad ha recibido otros nombres, como neumonía o coronavirus de Wuhan, o chino, que han sido rechazados por la comunidad científica para no estigmatizar ningún lugar ni grupo de personas específico.

En un tiempo récord, el 7 de enero los investigadores chinos lograron identificar el agente causal de la enfermedad, un virus que se ha designado SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave-coronavirus-2) por su proximidad genética (85-92%) con el coronavirus del SARS de 2002-2003. El SARS-CoV-2 fue secuenciado genéticamente el 12 de enero, lo que permitió el desarrollo de pruebas diagnósticas⁽²⁾.

El 13 de enero de 2020 se diagnosticó el primer caso fuera de China, en Tailandia. El 21 de enero, la infección saltó a los Estados Unidos con un paciente que había viajado recientemente a China. El 24 de enero se detectó el primer caso en Europa, en Francia, en un ciudadano francés llegado de China, y 3 días más tarde se declaró en Alemania el primer caso autóctono en Europa, que se contagió en su entorno laboral a partir de una persona procedente de China. Italia y España fueron los siguientes países europeos en declarar casos de COVID-19, el 31 de enero, en dos turistas chinos en Roma y un turista alemán en la isla de La Gomera, que era un contacto

del primer enfermo confirmado en Alemania. El 14 de febrero, un ciudadano chino de visita en Egipto fue el primer caso en el continente africano.

A fecha 25 de abril de 2020 se han notificado en todo el mundo más de 2,7 millones de casos con más de 187.000 muertes, en 213 países de los cinco continentes⁽³⁾. En España se han confirmado 205.905 casos, con 22.902 muertes⁽⁴⁾. Durante los días posteriores a la aparición del primer enfermo, todos los casos diagnosticados tenían como antecedente epidemiológico haber viajado a una zona epidémica, pero en la primera semana de marzo se empezó a atender en los hospitales a pacientes con neumonía sin este antecedente: ya se había iniciado la transmisión autóctona del virus, que obligó al cambio de la definición de caso sospechoso. Un estudio epidemiológico realizado en Cataluña sugiere que probablemente el virus empezó a circular a partir del 4 de febrero, ya que el exceso de casos de gripe observado a partir de esa fecha, respecto a anteriores temporadas gripales similares, podría haber correspondido a la COVID-19 (el primer caso diagnosticado en Cataluña fue el 25 de febrero)⁽⁵⁾.

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, una gran familia de virus que pueden infectar tanto a animales como a humanos (a estos últimos, dos de sus cuatro géneros, *Alfacoronavirus* y *Betacoronavirus*) y que fueron identificados por primera vez a mediados de la década de 1960. Esta familia incluye siete virus que infectan al hombre. De ellos, cuatro son endémicos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1), causan infecciones estacionales y son la segunda causa de resfriado común y de infecciones de vías respiratorias altas, después de los rinovirus, con una mayor expresividad en los niños menores de 5 años. Los tres restantes son virus epidémicos zoonóticos que, cuando pasan de los animales a

los humanos, causan enfermedades graves, como el SARS-CoV-1, el MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio-coronavirus) y el SARS-CoV-2⁽⁶⁾. Estos tres virus demuestran la importancia de los *Coronaviridae* como patógenos emergentes.

El reservorio del SARS-CoV-2 es el murciélago (*Rhinolophus affinis*) y se apunta que llegó al hombre a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario animal, el pangolín malayo del sur de China (*Manis pentadactyla*), un mamífero con escamas en peligro de extinción muy apreciado por la gastronomía y la medicina chinas. Una reciente publicación demuestra claramente que, tras varios análisis, el nuevo virus no es un diseño de laboratorio ni un virus fabricado a propósito, como algunos habían sugerido⁽⁷⁾.

El mecanismo de transmisión es por contacto directo, de persona a persona, a través de las gotas de Flügge (>5 µm) de las secreciones respiratorias, que al toser, estornudar o hablar se depositan rápidamente, lo que solo permite la transmisión a una distancia menor de 1-2 metros, y por contacto directo de las manos con secreciones nasales y faríngeas. También se puede transmitir por contacto indirecto a través de fómites contaminados por secreciones nasofaríngeas. Algunos estudios experimentales muestran la permanencia del SARS-CoV-2 en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable y plástico durante 4, 24, 48 y 72 horas, respectivamente, así como en el aire hasta 3 horas, en determinadas condiciones⁽⁸⁾. Estudios recientes indican la posible transmisión por vía aérea, a través de gotas pequeñas (<5 µm) que se producen durante la realización de procedimientos que generan aerosoles de secreciones respiratorias⁽⁹⁾. La transmisión vertical es posible, aunque los datos disponibles son muy escasos y se requieren estudios más sólidos para confirmarlo, al igual que el riesgo que representa para el feto⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. La evidencia indica la ausencia del virus en la leche materna, por lo que se recomienda la lactancia materna con medidas de aislamiento de contacto y gotas⁽¹⁵⁾.

Hay que destacar la gran transmisibilidad del virus, incluso de personas asintomáticas o paucisintomáticas. El número básico de reproducción estimado (R_0) es de 2-3, es decir, un caso infecta como promedio a otras dos o tres personas^(16,17). La carga viral es elevada en muestras nasales y orofaríngeas en las 48 horas anteriores al inicio de los síntomas y durante los 5-6 días posteriores, y prácticamente desaparece al día 10, excepto en los casos graves, en los que la excreción viral puede ser más duradera, con una mediana de 20 días⁽¹⁸⁾.

La enfermedad cursa con síntomas leves en un 80% de los casos, en el 15% puede causar neumonía grave y en el 5% puede requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave son las personas mayores de 60 años (con una mayor letalidad en los mayores de 70 años) y los pacientes con diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, cáncer o inmunodepresión^(19,20). Aunque inicialmente el embarazo se incluyó como criterio de grupo de riesgo, las evidencias actuales sugieren que la mayoría de las embarazadas infectadas tienen formas leves o asintomáticas; la neumonía en la embarazada no parece ser más grave que en el resto de la población^(20,21).

La mayor parte de los niños infectados son asintomáticos o tienen manifestaciones leves, como febrícula y síntomas catarrá-

les, que pueden pasar desapercibidos. La elevada proporción de niños asintomáticos, que se supone por similitud con otros virus respiratorios, puede ser un factor importante en la transmisión de la enfermedad, lo que dificulta la vigilancia epidemiológica y enfatiza la importancia de establecer políticas de salud pública y social para proteger a las poblaciones vulnerables, como son las personas mayores⁽²²⁾.

La eliminación del virus en las secreciones respiratorias y en las heces es más prolongada en los niños que en los adultos, y es posible la transmisión del virus a partir de niños asintomáticos o con síntomas leves, con una tasa de infección entre sus contactos de un 7,4% para los niños menores de 10 años, similar a la media de la población adulta (7,9%)⁽²³⁾.

En la primera serie publicada en China de más de 70.000 casos, solo el 0,9% eran menores de 10 años y el 1,2% tenían de 10 a 19 años⁽²⁴⁾. En España, según datos del Ministerio de Sanidad con fecha del 15 de abril, las cifras en estas franjas de edad eran del 0,3% y el 0,6%, respectivamente, y la hospitalización del 0,2% para cada grupo de edad, con un 0,4% y un 0,1% en la unidad de cuidados intensivos⁽²⁵⁾. En otra revisión realizada en China que incluyó 2.143 niños, solo 112 (5,2%) tenían enfermedad grave (definida como hipoxia) y 13 (0,6%) desarrollaron insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El 94,1% del total de los pacientes eran casos asintomáticos, leves o moderados, incluidos los casos confirmados y los sospechosos^(26,27).

En el primer trabajo realizado en niños en España, en 30 hospitales de Madrid, durante 2 semanas epidémicas del mes de marzo de 2020, se estudiaron 365 pacientes menores de 15 años con síntomas compatibles con COVID-19 y resultaron positivos 41 (11,2%), lo que representa el 0,9% de los 4.695 casos confirmados de todas las edades. De los 41 casos confirmados, fueron hospitalizados 25 (61%), y de ellos, 4 (9,7%) en la unidad de cuidados intensivos⁽²⁸⁾. También se ha publicado el primer caso neonatal de transmisión horizontal, en el Hospital Universitario 12 de Octubre, de Madrid, que cursó con neumonía bilateral grave en la madre y, posteriormente, el desarrollo de neumonía con buena evolución clínica en el recién nacido⁽²⁹⁾.

Se han formulado diversas hipótesis para explicar la levedad de la infección en los niños: la existencia de protección cruzada por el padecimiento previo de infecciones respiratorias de vías altas causadas por los coronavirus endémicos, como también se ha demostrado con el SARS-CoV-1⁽³⁰⁾; la presencia de un menor número de receptores ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) en los neumocitos tipo II; factores protectores de la microbiota nasofaríngea, muy rica y diversa en especies bacterianas en los niños, que se va perdiendo con la edad; una reacción inmunitaria más rápida y eficiente en el niño; o la inmunidad adquirida por el programa de vacunaciones sistemáticas^(31,32). El Hospital Sant Joan de Déu, de Barcelona, ha puesto en marcha la plataforma *Kids Corona* con el objetivo de impulsar estudios de investigación para determinar por qué la población infantil está más protegida frente a este virus que los adultos⁽³³⁾.

Las manifestaciones clínicas se basan en la tríada de fiebre, tos seca y dificultad para respirar. En una serie de 2.572 pacientes menores de 18 años en los Estados Unidos⁽³⁴⁾ se dispuso de datos clínicos de 291 y el 73% presentaron uno o más síntomas de la

Coronavirus (COVID-19)

Last updated: 2020/4/25, 8:00pm CEST



tríada clínica, frente al 93% del grupo de adultos de 18 a 64 años; la fiebre, la tos y la dificultad respiratoria se presentaron solo en el 56%, el 54% y el 13%, respectivamente (71%, 80% y 43% en los adultos). Otras manifestaciones son mialgias, odinofagia, cefaleas, rinorrea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anosmia, ageusia y manifestaciones cutáneas variadas (urticariiformes, exantemáticas, isquémicas o vasculíticas)^(35,36). Estas manifestaciones clínicas son características de la primera fase de la enfermedad, que es la más frecuente en los niños y que no requiere hospitalización. En pocos casos, la enfermedad evoluciona a una neumonía bilateral intersticial, y excepcionalmente, en una tercera fase, pueden aparecer SDRA, coagulopatía, fallo multiorgánico y *shock séptico*.

La enfermedad grave evoluciona en tres fases de acuerdo con la fisiopatología de la infección⁽²⁰⁾:

1. Fase inicial o de respuesta viral: respuesta inmunitaria a la replicación del virus en la nasofaringe y, en especial, en la mucosa nasal. Cursa con una sintomatología parecida a la de la gripe (síndrome gripal), que en los niños pueden ser síntomas muy leves o que pasen desapercibidos, con una duración de alrededor de 1 semana.
2. Fase inflamatoria o pulmonar: hiperreacción inmunitaria a la elevada replicación viral en las vías respiratorias bajas que causa daño pulmonar en forma de neumonía intersticial, en general bilateral y multilobar, con imágenes en «vidrio deslustrado». Entre los días octavo y décimo, el enfermo puede experimentar un empeoramiento clínico con aumento de la dificultad respiratoria y descenso de la saturación de oxígeno.
3. Fase hiperinflamatoria o sistémica: respuesta inadecuada hiperinmunitaria en forma de «tormenta» o liberación de citocinas proinflamatorias y activación de macrófagos (síndrome hemofagocítico), que origina la mayor parte de las complicaciones graves e incluso letales, como el SDRA del adulto y el síndrome de disfunción multiorgánica con coagulopatía y tendencia a la trombosis secundaria.

Los anticuerpos frente al virus aparecen entre 7 y 12 días después del inicio del cuadro clínico con títulos altos de anticuerpos neutralizantes, pero se desconoce el grado de protección y cuánto

tiempo persisten, aunque se espera que sea algo más de 6-12 meses por semejanza con el SARS-CoV-1⁽³⁷⁻³⁹⁾. En un estudio realizado en personas convalecientes se observa que el 70% de los infectados generan una respuesta potente de anticuerpos neutralizantes, pero en el 25% la respuesta es baja y en alrededor del 5% no se detectan anticuerpos⁽³⁹⁾.

Las medidas básicas para controlar la diseminación del virus son la vigilancia activa de casos, el aislamiento de los casos confirmados o sospechosos, y la localización, la cuarentena y el seguimiento activo de los contactos. No obstante, hay que considerar que el impacto global de estas medidas puede estar influenciado por la frecuencia de casos asintomáticos. El uso de mascarillas quirúrgicas en personas sintomáticas, así como en la población general en aquellos lugares donde no se pueda realizar un adecuado distanciamiento social, son medidas adicionales que contribuyen a disminuir la tasa de contagios. La educación de los ciudadanos es fundamental para conseguir la concienciación necesaria que garantice el cumplimiento estricto de estas recomendaciones.

La restricción de movimientos y el distanciamiento social que forman parte del confinamiento instaurado en España con motivo de la declaración del estado de alarma son medidas de protección que se estima que pueden haber servido para salvar, hasta el 31 de marzo, 16.000 vidas (intervalo de confianza del 95%: 5.400-35.000), según un informe realizado por el departamento de epidemiología de enfermedades infecciosas del *Imperial College* de Londres⁽⁴⁰⁾.

Como reflexión final, a pesar de que la amenaza de una pandemia se anunciaba desde hace años y se alertaba a los países de la necesidad de estar preparados, no lo estábamos y son muchos los errores cometidos, de los que debemos aprender todos, y en primer lugar los gobiernos, que deben ser asesorados por científicos expertos e independientes en cuanto al reto que representan los microorganismos emergentes y reemergentes.

Hay que reconocer que no hicimos lo que ya señalaban los *Centers for Disease Control and Prevention* hace 2 años, con motivo de la celebración del centenario de la llamada gripe española de 1918: "Hace falta que no nos olvidemos y que nos preparemos".

Bibliografía

- World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses - a statement of the Coronavirus Study Group. MedRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización nº 86; 25 de abril 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_86_COVID-19.pdf.
- Coma E, Mora N, Prats-Urbe A, Fina F, Prieto-Alhambra D, Medina-Peralta M. Excess cases of influenza suggest an earlier start to the coronavirus epidemic in Spain than official figures tell us: an analysis of primary care electronic medical records from over 6 million people from Catalonia. MedRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056259>.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020; 92: 418-23.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Med. 2020; 26: 450-5.
- Doremalen N van, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020; 382: 1564-7.
- Santarpiá JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpiá GW, et al. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center. MedRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>.
- Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020. doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.0878](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878).
- Kimberlin DV, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. JAMA. 2020. doi: [10.1001/jama.2020.4868](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4868).
- 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. Lancet. 2020; doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020; 9: 51-60.
- Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA. 2020. doi: [10.1001/jama.2020.4621](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621).
- Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para el manejo del recién nacido en relación con la infección por SARS-CoV-2. Versión 5.0. 23/03/2020. Disponible en: https://www.seneo.es/images/site/noticias/home/Recomendaciones_SENeo_SARS-CoV-2Version_50.pdf.
- Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - navigating the uncharted. N Engl J Med. 2020; 382: 1268-9.
- Del Río C, Malani PN. COVID-19 - new insights on a rapidly changing epidemic. JAMA. 2020; 323: 1339-40.
- 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. 2020; 382: 1177-9.
- Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Aron Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 382-6.
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 17 de abril 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf.
- Chen J, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical characteristics of pregnant women with covid-19 in Wuhan, China. N Engl J Med. 2020. doi: [10.1056/NEJMc2009226](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009226).
- Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. BMJ. 2020; 369: m1375.
- 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. doi: [10.1101/2020.03.03.20028423](https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20028423).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323: 1239-42.
- Ministerio de Sanidad. Actualización nº 76. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Actualización nº 76; 15 de abril 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_76_COVID-19.pdf.
- Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield B, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. Lancet Respir Med. 2020. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30152-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30152-1).
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics. 2020; 145: e20200702.
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo O, Moraleda C, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 2020. doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.1346](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346).
- Alonso Díaz C, López Maestro M, Moral Pumarega MT, Flores Antón B, Pallás Alonso C. Primer caso de infección neonatal por SARS-CoV-2 en España. doi: [10.1016/j.anpedi.2020.03.002](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.002).
- Loewy MA. COVID-19: cinco enigmas inmunológicos que la ciencia busca responder - Medscape - 30 de marzo de 2020. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905229>.
- Okuyay RA, Sahin AR, Aguinada RA, Tasdogan M. Why are children less affected by COVID-19? Could there be an overlooked bacterial co-infection? EJMO. 2020; 4: 104-5.
- Franklin R, Young A, Neumann B, Fernández R, Joannides A, Reyahi A, et al. Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. MedRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20053207>.
- Hospital Sant Joan de Déu. Investigación COVID 19 en niños. Disponible en: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/investigacion-covid19-ninos>.
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69: 422-6.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. A systematic review. JAMA Pediatr. doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.1467](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467).
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020. doi: [10.1111/jdv.16387](https://doi.org/10.1111/jdv.16387).
- Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered 2 patient cohort and their implications. MedRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. MedRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>.
- Huang AT, García-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. MedRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>.
- Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Coupland H, Mellan TA, et al. Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London (30-03-2020). Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-Europe-estimates-and-NPI-impact-30-03-2020.pdf>.