



SECRETARÍA DE ESTADO DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA, CALIDAD E
INNOVACIÓN

Centro de Coordinación de Alertas
y Emergencias Sanitarias

INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA

Parámetros epidemiológicos

Actualización, 10 de agosto 2021

Aportaciones de esta actualización

La evolución de los acontecimientos y el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, están generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias. Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a los parámetros comúnmente utilizados en epidemiología para conocer la dinámica de las enfermedades transmisibles.

En esta actualización se ha revisado la [distribución por edad y sexo](#), la [gravedad y la letalidad](#), y la influencia de [las variantes](#) en los parámetros epidemiológicos

El informe está en continua revisión y se irá actualizando según se disponga de mayor información

Contenido

1. Periodo de incubación e intervalo serial.....	2
2. Duración de la enfermedad.....	3
3. Tasa de ataque secundario.....	3
4. Brotes epidémicos.....	4
5. Número básico (R0) y efectivo (Re) de reproducción y factor de dispersión K	4
6. Periodo infectivo	6
7. Distribución por edad y sexo.....	8
8. Gravedad	11

9. Letalidad 13

10. Influencia de las variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto en la salud pública sobre los parámetros epidemiológicos..... 16

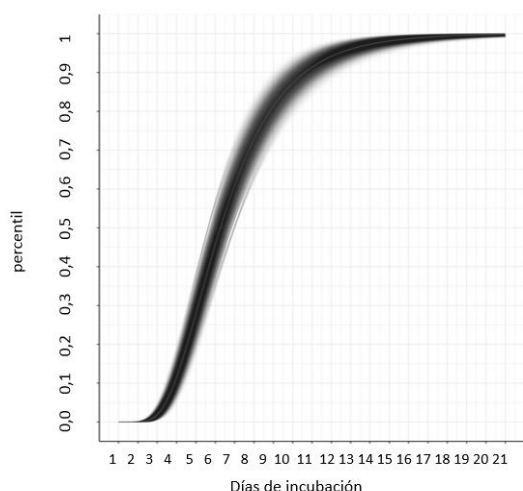
11. Influencia de la vacunación sobre los parámetros epidemiológicos 17

12. Bibliografía 20

1. Periodo de incubación e intervalo serial

El período de incubación de una enfermedad está definido como la duración entre la exposición inicial y el inicio de los síntomas de la enfermedad. El periodo de incubación mediano de COVID-19 es de 5,1 días (IC 95% 4,5 a 5,8). A los 11,7 días (IC95% 9,7 a 14,2) el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas (Figura 1) (1–4). Este parámetro se utiliza para calcular el tiempo de cuarentena que un contacto de un caso debe realizar para evitar la transmisión de la infección a otras personas.

Figura 1. Función de probabilidad del periodo de incubación, realizada mediante metaanálisis



Fuente: Mc Aloon (4)

El intervalo serial se define como el tiempo que media entre el inicio de la enfermedad en el caso primario y el inicio de la enfermedad en el caso secundario. El intervalo serial medio de COVID-19 en numerosas observaciones epidemiológicas resultó menor que el periodo de incubación (Figura 2). Sobre la base de estas observaciones y los casos detectados en los estudios exhaustivos de contactos (27, 29, 30–33), inicialmente se pudo conocer que la transmisión de la infección comenzaba 1-2 días antes del inicio de síntomas (9,10).

El período de latencia es el tiempo que transcurre desde la exposición al agente hasta el momento en que la persona puede transmitir la enfermedad (es el período que precede

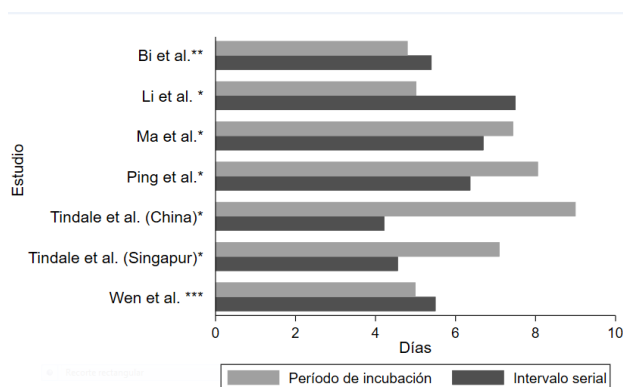
inmediatamente al periodo infeccioso). En el caso de SARS-CoV-2, por tanto, sería 1-2 días más corto que el periodo de incubación, es decir estaría en torno a 3-4 días.

2. 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 (1).

Si bien esta descripción corresponde a la norma, se han constatado multitud de casos de personas que refieren síntomas prolongados y recurrentes, durante semanas o meses, y que empiezan a adquirir una entidad propia que en algunos contextos se ha denominado COVID-19 persistente o “Long COVID” (11,12).

Figura 2. Comparación de periodo de incubación con el intervalo serial en estudios que estimaron ambos valores



*Período de incubación e intervalo serial valores medios; **Período de incubación mediano e intervalo serial medio; *** Período de incubación e intervalo serial valores medianos

Fuente: elaboración propia con datos de diferentes autores: Wen, Bi, Ma, Tindale, Ping y Li (13–18).

3. Tasa de ataque secundario

La tasa de ataque secundario (TAS) expresa el número de casos de una enfermedad que aparecen dentro del periodo de incubación entre los contactos susceptibles. Varía según las condiciones en las cuales se produzca la transmisión: el tipo y la duración de la exposición, el ambiente cerrado o abierto, las relaciones entre las personas índice y contacto más o menos cercanas, la cantidad de virus viable en condiciones de ser transmitido mediante secreciones respiratorias, la ausencia de medidas de prevención, etc.

En los estudios pareados de casos y contactos cercanos la TAS para COVID-19 ha sido muy variable situándose entre el 0,7% y el 75% (19–22).

Se ha observado en algunos casos, que eventos de corta duración (reuniones de trabajo, comidas, eventos deportivos) pueden dar lugar a altas TAS (23). Estas observaciones confirman que, al igual

que en otras infecciones, en ésta existen eventos que podemos denominar super-diseminadores, con una gran capacidad de transmisión del virus a otras personas.

La vulnerabilidad de los contactos, junto con un entorno cerrado y con contacto estrecho entre las personas, generan las condiciones ideales para la transmisión del SARS-CoV-2. Esta combinación se ha observado en todos los países en las residencias de mayores con TAS entre residentes y trabajadores por encima del 50 % (56,57).

Del mismo modo, la cantidad de virus viable detectada en orofaringe del caso índice se ha relacionado con una mayor TAS. En un estudio de cohortes aleatorizadas en Cataluña, la TAS promedio fue del 17%. Se observaron diferencias según la carga viral observada en el caso índice, siendo 12% para aquellos con carga viral $<10^6$ copias ARN/ml y 24% para aquellos con carga viral $>10^{10}$ copias ARN/ml. En este estudio, por cada \log_{10} de aumento en la carga viral, aumentó la OR ajustada 1,3 (IC95% 1,1-1,5)(24).

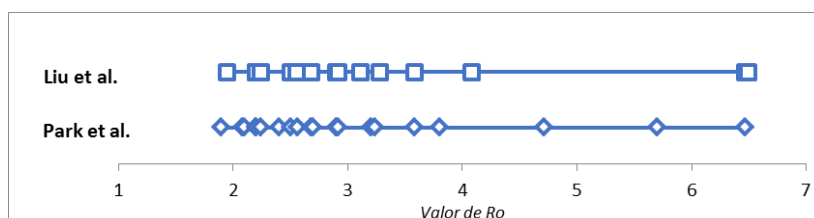
4. Brotes epidémicos

En China, en el inicio de la pandemia, la transmisión predominante fue la intrafamiliar, incluyendo amigos con un íntimo contacto con los casos: entre el 78 y el 85% ocurrieron de esta manera (1) con una contagiosidad intensa persona-persona. El número de contactos es muy diferente según los eventos en los que se involucre el caso índice. Así en un estudio de brotes, el número de contactos fue de un mínimo de 2 y un máximo de 649 (25).

5. Número básico (R0) y efectivo (Re) de reproducción y factor de dispersión K

El número básico de reproducción R0 es el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso y varía en función de los contactos sociales. Los primeros estudios mediante modelado matemático estimaron su valor en Wuhan entre 2-3 en los primeros meses de la epidemia en la ciudad china (17,26). Dos revisiones que recogen un total de 32 estudios de diversas metodologías estiman valores de R0 de entre 1,5 y 6,5 durante la epidemia en Wuhan (figura 3). En Italia la R0 se ha estimado en el mismo rango de valores (27,28) y se ha observado como las medidas de salud pública y de distanciamiento físico tomadas tanto en China (29–31) como en Italia (27,32) han tenido un impacto directo en la disminución de R0.

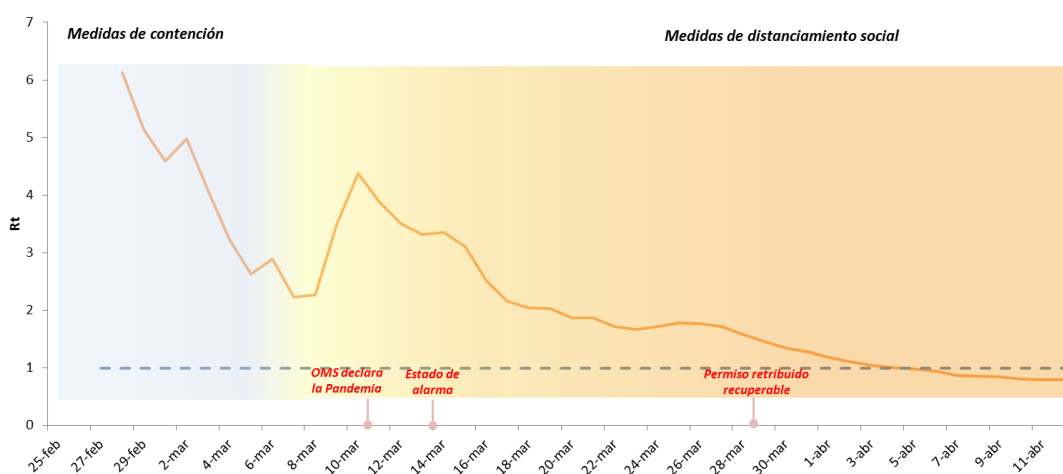
Figura 3. Número de reproducción básico (R0) durante la epidemia de COVID-19 en Wuhan



Fuente: Elaboración propia, con datos de dos revisiones sistemáticas realizadas por Liu et al (32) y Park et al (33).

El número reproductivo efectivo (R_e) es la estimación de cuantas personas en promedio se han contagiado cada día a partir de los casos existentes observados durante una epidemia (en el momento en el que son notificados). A diferencia de R_0 que sería un cálculo promediado y teórico, R_e es un valor que tiene en cuenta la observación a tiempo real de la epidemia y permite seguir su evolución dinámica. En España, el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) calcula diariamente la R_e , lo que resulta de gran utilidad para la toma de decisiones y la evaluación de la efectividad de las medidas de salud pública que se van adoptando. En la Figura 4 se puede observar la evolución de la R_e en España, durante el primer periodo de la epidemia en el que el esfuerzo de la Salud Pública se centró en la contención, con la búsqueda exhaustiva y el aislamiento de casos y contactos hasta mediados de marzo. En la segunda fase, de distanciamiento social, se adoptaron medidas progresivamente más intensas, desde la supresión de reuniones y eventos multitudinarios a partir de la primera semana de marzo hasta el confinamiento de la población, excepto algunos sectores laborales a partir del 14 de marzo y la intensificación el día 29 de marzo, con una mayoría de trabajadores reclusos en sus domicilios. El descenso marcado de la R_e de muestra la posible efectividad de estas medidas.

Figura 4. Número de reproducción efectivo (R_e) en España desde el 25 de febrero hasta el 12 de abril de 2020 y medidas de salud pública implementadas durante la pandemia.



Fuente: elaboración propia con datos del Centro Nacional de Epidemiología

Según diversos estudios, parece que la transmisión del SARS-CoV-2 no es homogénea y que existe una gran variación en el origen de los casos secundarios que sugiere que no todos los casos contribuyen de la misma forma a la transmisión de la enfermedad. Ello hace que haya que considerar otro parámetro denominado factor de dispersión k . Este valor representa la variación con la que se distribuyen los casos secundarios a un caso conocido. Esto quiere decir que a pesar de tener una R_0 de 2-3, algunos casos no producirán ningún caso secundario (el 69% según algunos estudios)(34), otros producirán un número pequeño de casos secundarios y, por último, un pequeño número de casos primarios producirán un gran número de casos secundarios, mucho más elevado que el que correspondería según la R_0 . Este fenómeno es lo que se conoce como eventos superdiseminador. Diversos estudios concluyen que el papel que juegan estos eventos es muy importante en la transmisión del virus, ya que, los valores hallados para el factor k oscilan

entre 0,08 y 0,43 (34,35). Esto quiere decir que el 80% de los casos secundarios podría estar producido por el 10-20% de los casos primarios (36).

6. Periodo infectivo

El periodo en el que un caso puede transmitir la infección a otra persona puede ser inferido mediante la detección de virus viable en muestras clínicas, si bien el cultivo celular es una técnica que puede tener una sensibilidad relativamente baja. La técnica RT-PCR ha sido ampliamente utilizada a lo largo de la pandemia COVID-19 con cierta controversia, por su capacidad para detectar RNA viral durante periodos muy largos que no siempre pueden ser relacionados con virus con capacidad infectiva, lo que plantea numerosas dudas a la hora de tomar medidas de salud pública. La cantidad de RNA viral (denominada carga viral) tiene una cierta correlación con la positividad de los cultivos virales y podría añadir información al resultado cualitativo de la RT-PCR para determinar la capacidad infectiva de los virus que se eliminan. Los estudios epidemiológicos de parejas de casos y sus contactos, permiten conocer el momento en el que una determinada exposición generó un caso secundario, ofreciendo más luz sobre el periodo infectivo.

Mediante la técnica de RT-PCR se ha observado que los infectados presentan en su mayoría una alta carga viral (entre 10^5 y 10^8 copias de genoma/ por muestra nasofaríngea o de saliva) antes del inicio de los síntomas y en los primeros días de la aparición de la clínica. 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 sugiere que la capacidad de transmisión es progresivamente decreciente (5,37-39). Además, se ha podido demostrar la ausencia de virus infectivo (no crecimiento del virus en cultivos) con cargas virales por debajo de 10^5 copias RNA 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 (39,40).

En un estudio de contactos estrechos en Taiwan, entre 852 contactos con exposición al caso índice 5 días después del inicio de síntomas, no se produjo ningún caso secundario (IC95% 0-0,4%) (21). De forma similar, en China se estudiaron los patrones de infecciosidad de 77 parejas de casos índice no hospitalizados y los casos secundarios generados a partir de ellos. La transmisión observada podría ajustarse a un patrón que se iniciaría 2-3 días antes del inicio de síntomas, haría pico al inicio de la clínica y descendería de forma muy significativa en los siguientes 7-8 días. Las observaciones epidemiológicas coincidieron con las mediciones de la carga viral máxima a partir del inicio de síntomas y progresivamente decreciente (41).

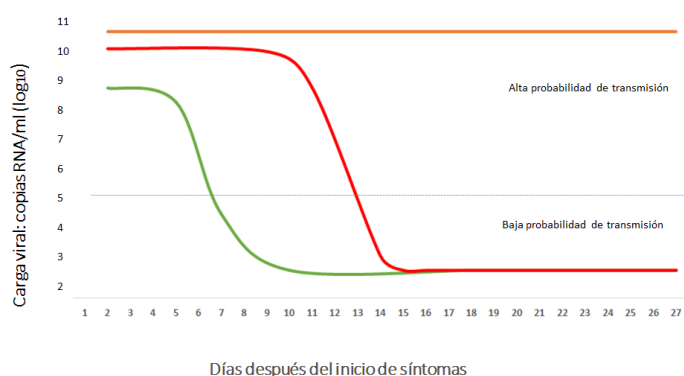
En personas con un curso clínico más grave la carga viral es de hasta 60 veces mayor que las que tienen un curso más leve y la carga viral elevada puede ser más duradera (42). En un estudio realizado en el hospital 12 de Octubre de Madrid con 105 pacientes (50 no hospitalizados considerados leves y 55 hospitalizados con neumonía grave), se consiguió cultivar el virus en el 70,8% de los casos leves en la primera semana hasta un máximo de 10 días. En los casos graves el virus fue viable en un 56%, 60%, 60% y 33, 3% en la 1ª, 2ª, 3ª y más allá de la 3ª semana

respectivamente, siendo el día 32 el último en el que se logró recuperar de un cultivo (43). En otro estudio con 129 pacientes hospitalizados (89 de UCI y 40 de agudos), se detectó virus viable en 17,8% de los casos y la duración mediana de la detección de virus viable fue de 8 días (IQR 5-11). La probabilidad de detectar virus viables descendió a < 5% más allá de los 15 días tras el inicio de los síntomas (IC 95% 13,4-17,2) y por debajo de 6,6 log₁₀ de carga de RNA viral (44).

Como ya se ha mencionado, presencia de positividad en la prueba PCR u otra técnica de detección de ácidos nucleicos no implica necesariamente infecciosidad. Así, en la serie descrita de 77 parejas de casos índice y secundario el tiempo medio de negativización de la PCR fue de 21 días, lo que excedió en dos semanas el periodo de transmisibilidad máximo observado (41).

La detección de RNA viral en heces es más tardía que la detección en nasofaringe o esputo y es más duradera: en una serie de 33 hospitalizados se detectó durante más de 5 semanas; en una revisión sistemática de 26 estudios se observaron tiempos de detección en heces tras la negativización en nasofaringe mediante PCR entre 1 y 33 días (45).

Figura 5. Dinámica de reducción de la carga viral, en casos leves-asintomáticos (línea verde), graves (línea roja) y críticos (línea naranja).



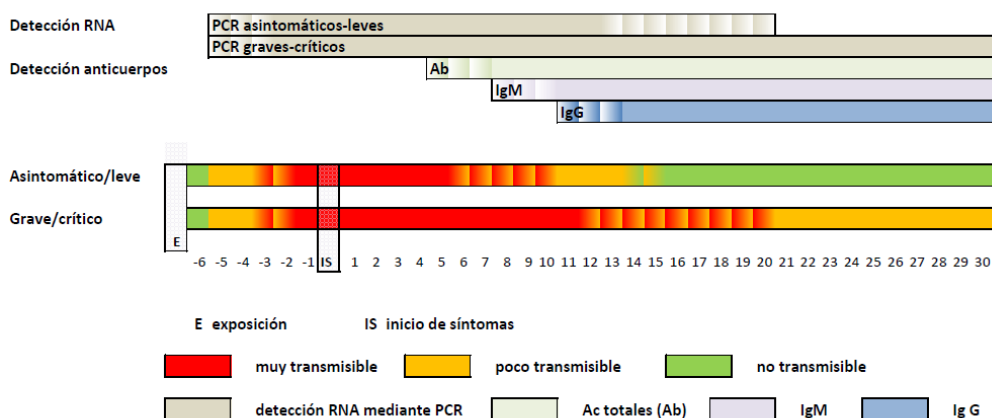
Fuente: elaboración propia de acuerdo con toda la información recopilada en este informe.

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 2-3 días antes hasta 7-8 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera.

En un porcentaje de casos se observa un fenómeno de positividad de la prueba de PCR tras las negativización, tanto en personas dadas de alta clínica como hospitalizadas, lo que no se ha relacionado con un empeoramiento clínico, ni al contagio de otras personas en contacto (46–48). La interpretación de este fenómeno puede ser la sensibilidad de la prueba de PCR, especialmente cuando la carga viral es baja (detecciones por encima del ciclo 30) y cuando la eliminación de RNA viral se encuentra en el umbral de detección de la prueba (48). En Corea del Sur se investigaron 285 casos con PCR positiva tras la mejoría clínica y la negativización de la PCR de los que 126 (44,7%) presentaron síntomas. El informe no detalla qué tipo de síntomas tuvieron exactamente (se mencionan síntomas leves como tos o dolor de garganta). La media de días desde el inicio de síntomas hasta presentar un test positivo después del alta fue de 44,9 (rango de 8-82 días), y la

media de días desde el alta hasta el test positivo fue de 14,3 (rango de 1 a 37 días). Se identificaron un total de 790 contactos (351 contactos familiares y 439 de otro tipo), entre los que no se pudieron identificar casos secundarios. Se cultivó el virus en 108 casos re-positivos no creciendo en ningún caso y en el 89,5% de los casos en los que se determinó carga viral, esta fue muy baja (superior a 30 ciclos). En 23 casos en los que se disponía de dos muestras de suero, se realizó la determinación de anticuerpos neutralizantes resultando positiva en 96%. Esta investigación se concluye descartando la re-infección de estos casos que no se consideraron infectivos sino casos con PCR re-positiva. La reaparición de los síntomas no queda explicada en este estudio (49).

Figura 6. Periodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID-19 y periodos de detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante PCR y de anticuerpos mediante técnicas serológicas.



Fuente: elaboración propia de acuerdo con toda la información recopilada en este informe.

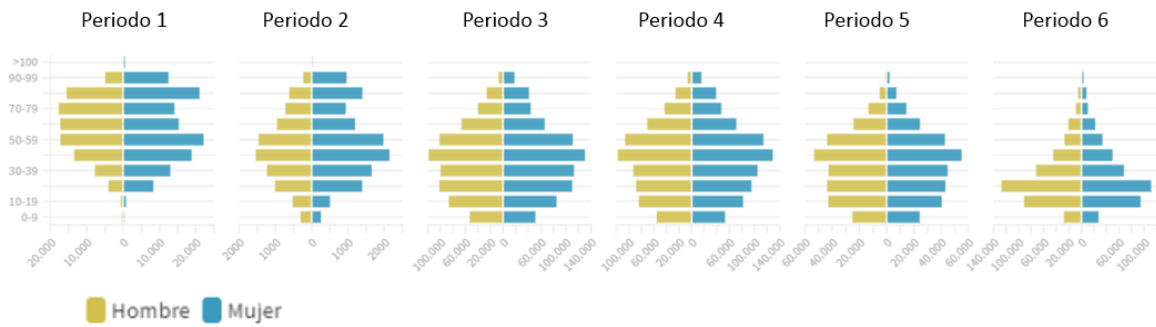
7. Distribución por edad y sexo

Desde el 22 de junio de 2020 se han notificado a la RENAVE 4.287.021 casos de COVID-19 en España, el 51,5% son mujeres, y la mediana de edad de los casos es de 38 años, siendo mayor en mujeres que en hombres (39 vs 37 años). El grupo de 20-29 años el más representado, con un 16,4% de los casos, seguido del grupo de 40 a 49, con un 16,1%. El porcentaje de hospitalizaciones y defunciones, entre el total de casos COVID-19, aumenta con la edad, alcanzando un 33,3% y 13,5% en el grupo de 80 a 89 años, respectivamente, y un 33,9% y 21,1% en mayores de 89 años, respectivamente. El porcentaje de ingreso en UCI también aumenta con la edad a partir de 20 años. Los hombres presentan un mayor porcentaje de hospitalización (a partir de 40 años) y de ingreso en UCI (a partir de 10 años), que las mujeres. Ese mismo patrón por sexo se observa en la letalidad entre casos y entre hospitalizados, a partir de 60 años. Por grupos de edad, la letalidad aumenta desde los 60 años, entre el total de casos, y a partir de los 50 años, entre los casos hospitalizados (50).

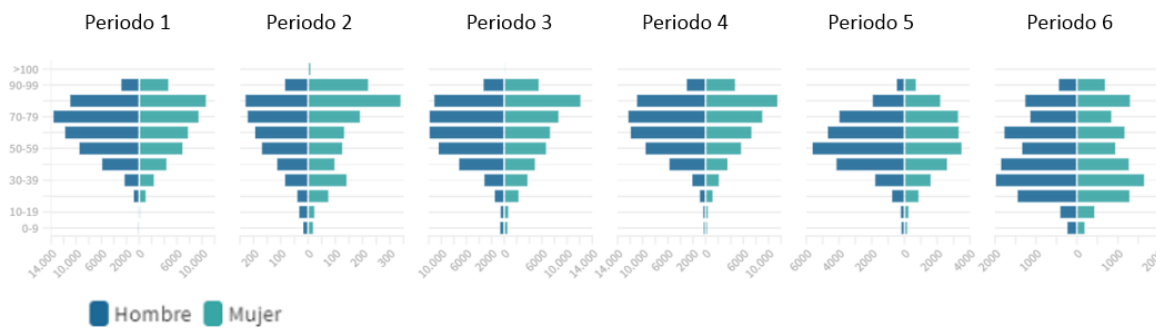
La vacunación ha sido un factor definitivo en los últimos meses, para el cambio de la distribución por edades. A partir de marzo 2021 se observa un cambio claro en la incidencia de casos, hacia edades más jóvenes. En el verano 2021, las menores coberturas de vacunación, junto con la relajación de las medidas, pueden explicar el desplazamiento de los casos hacia edades jóvenes, sobre todo en el rango entre 12 y 29 años (Figuras 7, 8 y 9)

Figura 7. Distribución por sexo y edad de los casos por fecha de diagnóstico, hospitalizados, ingresados en UCI y fallecidos en los diferentes periodos de la pandemia

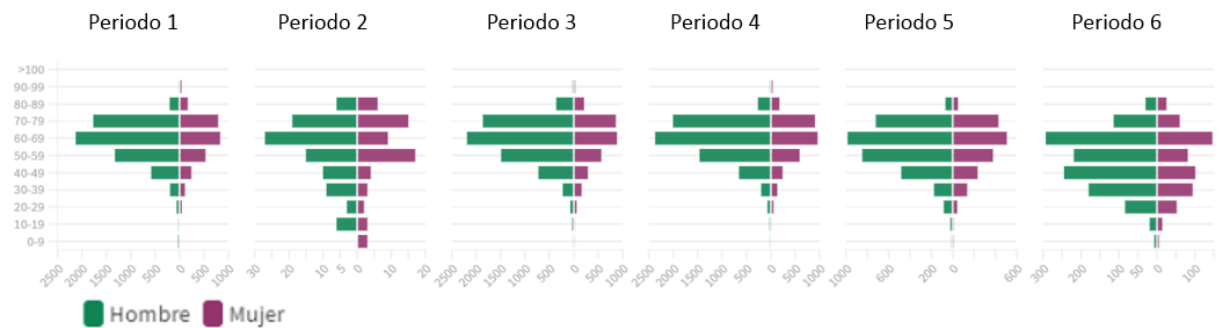
Casos



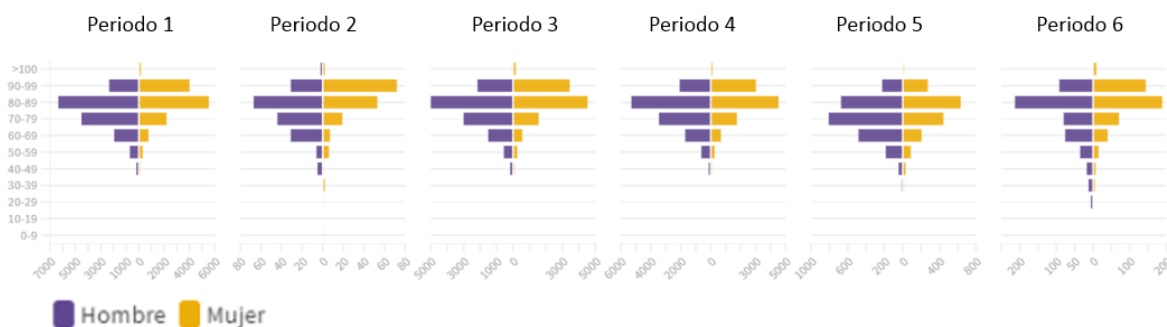
Hospitalizados



Ingresados en UCI



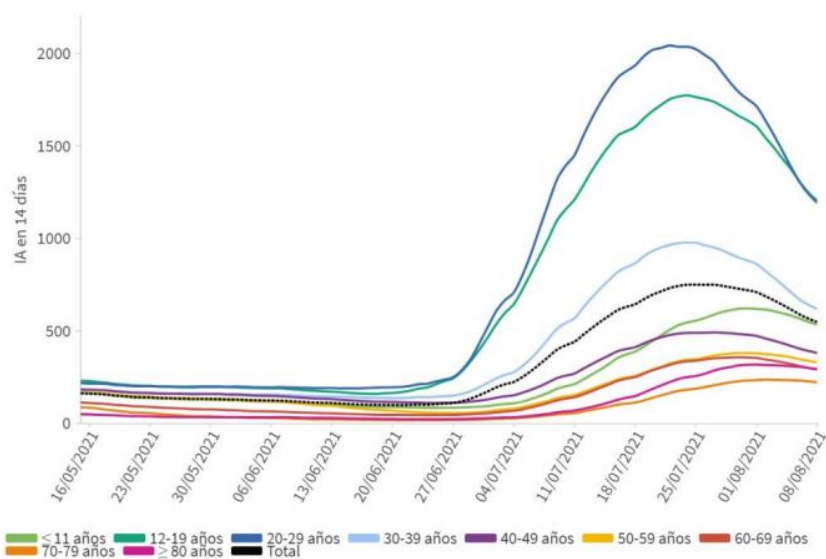
Fallecidos



Periodo 1: 1 de enero a 10 mayo de 2020; Periodo 2: 11 de mayo a 26 de junio 2020; Periodo 3: 27 de junio a 6 de diciembre 2020; Periodo 4: 7 de diciembre 2020 a 7 marzo 2021; periodo 5: 8 de marzo a 20 de junio 2021; Periodo 6: 21 de junio a 10 de agosto 2021.

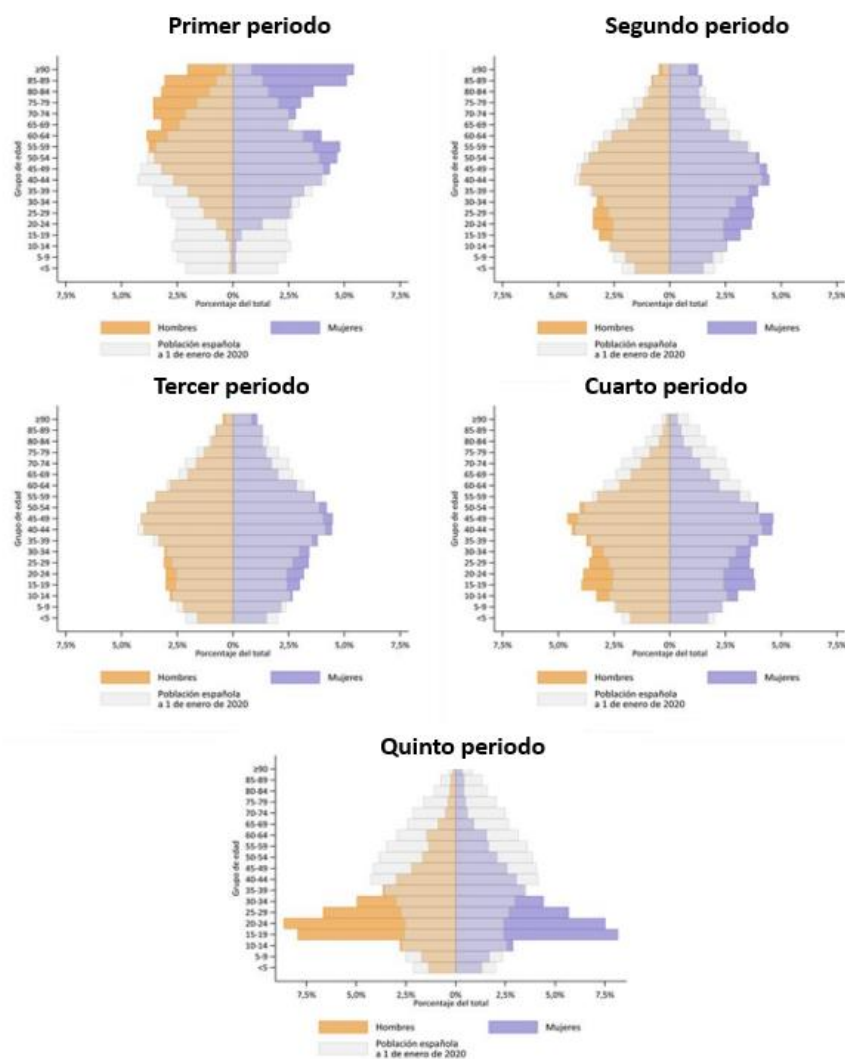
Fuente: Ministerio de Sanidad con datos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 10 de agosto 2021*
 * Estos datos pueden tener pequeñas discrepancias con los datos diarios publicados por el Ministerio de Sanidad debido a información incompleta en las variables analizadas (sexo, edad, fecha de diagnóstico).

Figura 8. Evolución de la incidencia acumulada/100.000 habitantes en 14 días en España, por grupos de edad, desde el 15 de mayo al 8 de agosto de 2021



Fuente: Ministerio de Sanidad (51)

Figura 9. Distribución por edad y sexo. Casos de COVID-19 notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica desde el inicio de la pandemia



Primer periodo: enero-junio 2020; segundo periodo: julio-noviembre 2020; tercer periodo: diciembre 2020 a marzo 2021; cuarto periodo: abril a junio 2021; quinto periodo: julio 2021; Barras naranjas: hombres; barras lila: mujeres; barras grises: población española a 1 de enero de 2020

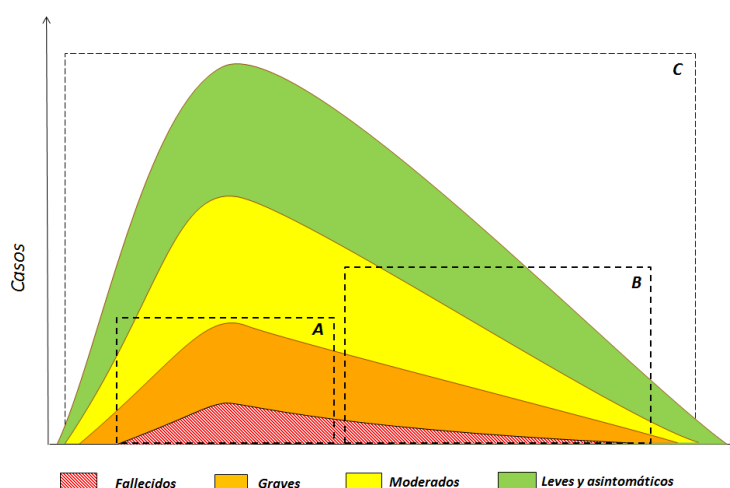
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (51).

8. Gravedad

La gravedad de una enfermedad depende de diferentes factores: por una parte factores intrínsecos de la persona (susceptibilidad) y del agente causal (virulencia) y por otra parte de otros factores extrínsecos que podrían modificar la historia natural, de forma especial la efectividad vacunal. La medición de la gravedad depende de los criterios que se establezcan para cada enfermedad y de los sistemas de vigilancia epidemiológica y su capacidad para detectar

casos. La definición de gravedad es variable en función, entre otras cosas, del conocimiento de la enfermedad y de la experiencia previa. Ante una enfermedad desconocida, como COVID-19, los criterios de gravedad no estaban definidos al principio de la epidemia ni homogeneizados. Un criterio comúnmente utilizado es la necesidad de ingreso hospitalario y/o en UCI. En enfermedades emergentes, los primeros casos detectados son, generalmente, aquellos que contactan con el sistema sanitario debido a su curso grave y por tanto, el primer conocimiento de la enfermedad da una visión de mayor gravedad. Así, en la serie hospitalaria de Wuhan con los primeros 99 pacientes ingresados, el 31% precisaron cuidados intensivos, mientras que posteriormente, con 1.099 casos ingresados, sólo fue del 5%, lo que ejemplifica el efecto descrito (2,52). A medida que se multiplican los casos, en un contexto de alta transmisión y se produce una saturación del sistema asistencial hospitalario, se puede favorecer otro tipo de asistencia, como el manejo extra-hospitalario, en domicilios o en áreas paramédicas, y por tanto estos casos pueden ser clasificados como no graves en función de los criterios adoptados y los recursos disponibles. Al mismo tiempo, cuando el sistema se va recuperando, se añaden los diagnósticos de los casos más leves, lo que modifica de nuevo la percepción de la gravedad (Figura 9).

Figura 9. Estimación de la gravedad y la letalidad en distintos momentos de la primera ola de la epidemia: febrero a mayo de 2020

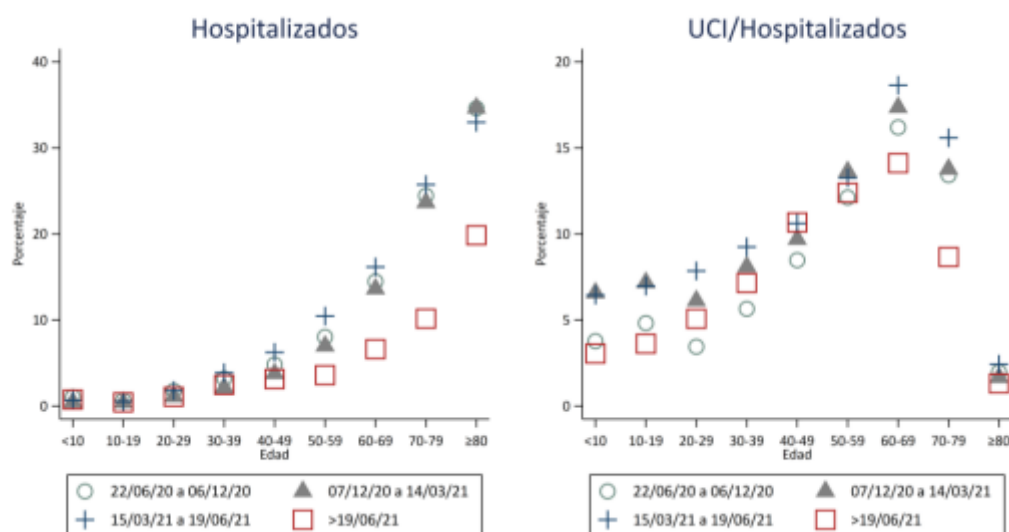


A: estimación en la fase inicial y el pico de la epidemia sobre casos observados mayoritariamente graves; **A + B:** estimación en una fase posterior al pico de la epidemia con la realización de pruebas diagnósticas progresivamente a casos más leves o asintomáticos; **C:** estimaciones teniendo en cuenta al conjunto de la población mediante estudios de seroprevalencia.

Fuente: elaboración propia

COVID-19 incide con mayor virulencia sobre los grupos etarios más vulnerables, los más mayores. Las diferencias observadas por grupos etarios en cuanto a tasas de hospitalización e ingreso en UCI, se han mantenido constantes a lo largo de la pandemia, con un punto claro de inflexión a partir de la vacunación, que ha reducido drásticamente estas tasas en los grupos etarios con altas coberturas vacuantes (Figura 10).

Figura 10. Tasas de hospitalización, ingresos en UCI entre los hospitalizados, por grupos de edad, en distintos periodos de la pandemia, a partir de casos notificados desde el 22 de junio 2020.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (51).

9. Letalidad

La misma situación explicada para la gravedad puede observarse en la estimación de la letalidad, la cual se calcula a partir de los fallecimientos producidos entre los casos confirmados de una enfermedad y por tanto se ve influenciada no sólo por la capacidad del sistema de detectar aquellos casos que fallecen (numerador) sino por la capacidad de confirmar y detectar todos los casos de enfermedad (denominador). En cuanto a aquellas circunstancias que pueden afectar a la determinación del numerador hay que tener en cuenta que el fallecimiento es un evento único, sólido y que queda siempre recogido dentro del sistema jurídico (no sólo sanitario). Sin embargo, atribuir la defunción a una causa única y concreta es una labor compleja que ha de basarse en criterios clínicos y epidemiológicos que requieren una investigación cuidadosa e individualizada. En una situación de emergencia como la producida ante COVID-19, esta investigación minuciosa resultó inviable en los inicios de la pandemia. La demanda de datos inmediatos, favorece los criterios sensibles para facilitar la detección y notificación del mayor número de casos, lo que va en detrimento de la mayor especificidad del dato. Por ejemplo, se podría considerar a cualquier fallecido con una prueba diagnóstica positiva, independientemente de la causa de defunción e incluso defunciones por sintomatología compatible (casos sospechosos o probables), que no llegaron a tener una prueba confirmatoria de laboratorio. En el cálculo de la letalidad con estos datos, lógicamente incluiríamos los verdaderos fallecidos por la enfermedad, pero también personas fallecidas por otras causas. El principal factor que determina el denominador es la capacidad diagnóstica y de detección de los sistemas de vigilancia, que puede verse afectada por la escasez de recursos para realizar pruebas diagnósticas, la saturación del sistema sanitario y de los servicios de salud pública que investigan y validan la notificación de los casos. Como se ha

mencionado previamente, al principio o durante el periodo de mayor presión del curso de una epidemia pueden detectarse sólo los casos más graves, por lo que la letalidad estimada se calculará sobre los casos hospitalizados, siendo muy superior a la letalidad real. En esta pandemia, causada por un patógeno emergente, la comunidad científica ha desarrollado métodos diagnósticos a una velocidad sin precedentes; no obstante, al inicio de la epidemia, la disponibilidad de estos medios aún era insuficiente en la mayoría de los países, por lo que fue necesario priorizar los casos más graves y los más vulnerables por su elevado riesgo o exposición (los trabajadores sanitarios). Esto supuso una sobreestimación de la letalidad, que, en los primeros momentos, en España, se calculaba por encima del 15% y a 1 de mayo de 2020 se calculaba en 8%. Este dato, al principio de una epidemia o durante el periodo de mayor intensidad debe interpretarse con cautela, ya que la situación que se pretende medir está sujeta a numerosos cambios y modificaciones como lo está la propia naturaleza del evento en curso. Durante los meses de abril y mayo se realizó una encuesta de seroprevalencia poblacional, lo que permitió estimar el número de casos totales (incluyendo aquellos casos leves y asintomáticos no detectados durante el período de mayor intensidad y presión sobre el sistema sanitario) y así recalculer con mayor precisión la letalidad global, por territorios y por diferentes grupos de edad (Tabla 1). Del mismo modo que en España puede haber dificultades para comparar parámetros obtenidos en diferentes momentos de la epidemia, a nivel mundial, las comparaciones entre países pueden resultar en grandes diferencias de gravedad y letalidad que no tienen por qué significar una diferencia “real” sino diferencias en otros muchos factores como ya se ha explicado.

Tabla 1. Letalidad observada y estimada y mortalidad estimada a partir de los resultados del estudio de seroprevalencia en España el día 1 de mayo de 2020

Edad	Casos notificados	Fallecidos notificados*	Letalidad observada*	Casos estimados**	Letalidad estimada
< 10	871	2	0,23%	110.406	0,002%
10 - 19	1.619	5	0,31%	185.416	0,003%
20 - 49	13.439	23	0,17%	926.676	0,002%
50 -69	57.818	263	0,45%	724.151	0,04%
> 70	88.094	16559	19%	403.548	4,1%
TOTAL	239095	19155	8%	2350198	0,8%

*Actualización nº 105. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 14.05.2020, Ministerio de Sanidad. Se han excluido los casos en los que en la notificación no figuraba el dato de la edad.

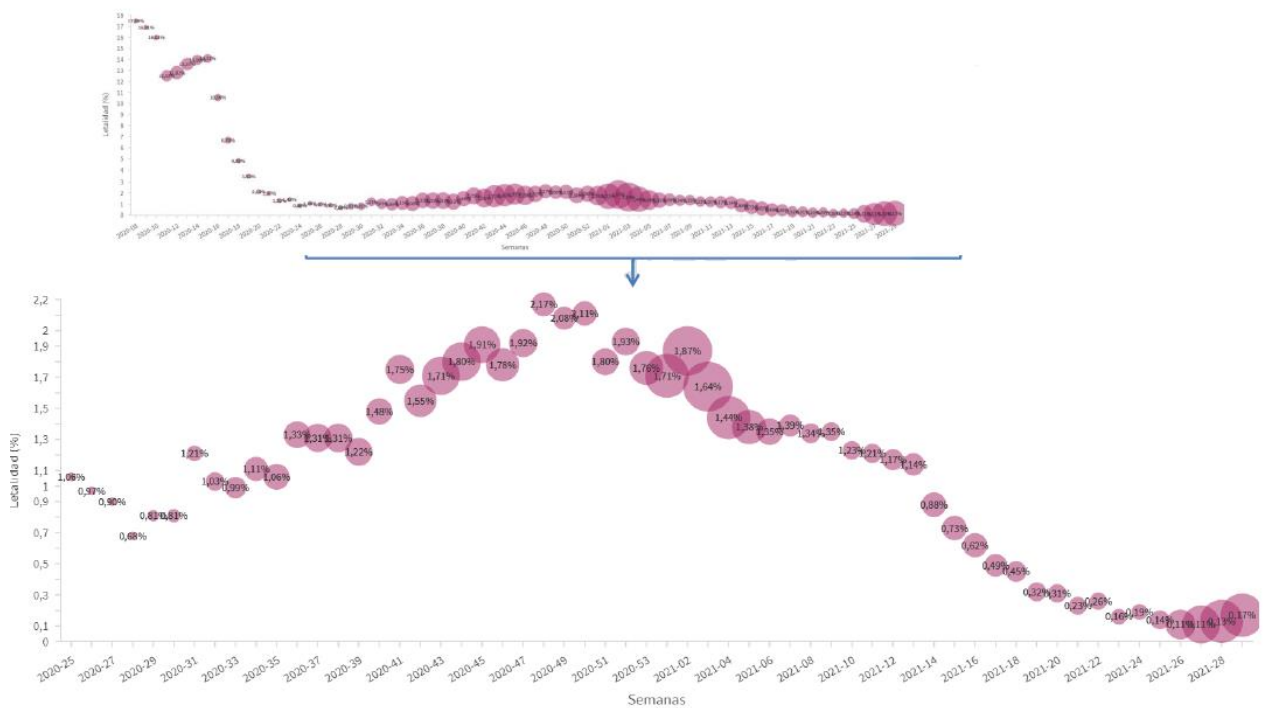
**a partir de los resultados de la encuesta de seroprevalencia tras ponderar por los grupos de población

Fuente: elaboración propia con datos de notificación diaria de las CCAA al Ministerio de Sanidad y la encuesta de seroprevalencia del Instituto Carlos III (53).

A medida que disminuyó la presión sobre el sistema asistencial y de salud pública, en la primavera de 2020, se fue ampliando la cobertura de pruebas diagnósticas (realizadas en Atención Primaria y

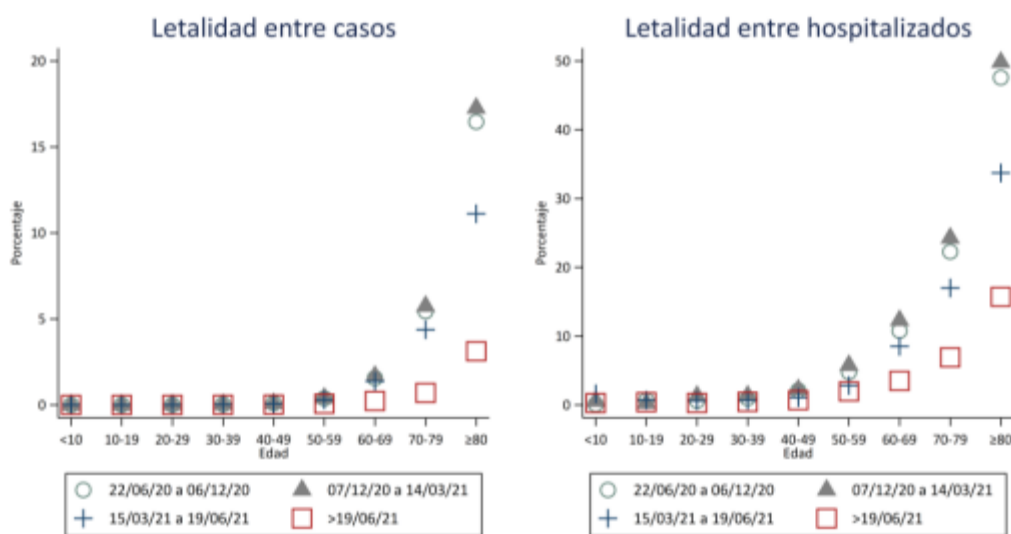
cribados). Al aumentar el número de personas diagnosticadas, incluyendo los casos más leves o asintomáticos, el cálculo de la letalidad se redujo de forma considerable, permaneciendo en torno al 1-2%. La vacunación ha impactado de forma muy importante en la letalidad, de forma que a partir del mes de marzo 2021, en el que se alcanzaron coberturas vacunales por encima del 80% en mayores de 80 años, se observa una clara disminución de la letalidad, que se hace mucho más patente en los meses subsiguientes (Figura 11). El impacto de la vacunación sobre los grupos etarios más vulnerables se observa tanto en casos no hospitalizados como casos hospitalizados (Figura 12).

Figura 11. Evolución de la letalidad en España entre los casos confirmados de COVID-19 recogidos por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica durante las semanas epidemiológicas 8 de 2020 a la semana 27 de 2021.



Fuente: Ministerio de Sanidad Con Datos de SiViEs.

Figura 12. Letalidad entre los casos y las personas hospitalizadas, por grupos de edad, en distintos periodos de la pandemia, a partir de casos notificados desde el 22 de junio 2020.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (51).

10. Influencia de las variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto en la salud pública sobre los parámetros epidemiológicos

Las diferentes mutaciones presentes en las variantes pueden atribuirles un mayor impacto potencial en la salud pública a través de varios aspectos:

- Aumento en la transmisibilidad: puede suponer un aumento en el número de casos y por lo tanto en la presión sobre el sistema asistencial.
- Aumento en la gravedad y/o letalidad
- Escape a la respuesta inmune (adquirida tras infección natural o generada por ~~las~~ vacunas y respuesta a anticuerpos monoclonales)
- Disminución en la sensibilidad de los métodos de diagnóstico microbiológico
- Disminución a la respuesta al tratamiento.

La Influencia de las variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto en la salud pública, denominadas de preocupación (VOC) o de interés (VOI) sobre los parámetros epidemiológicos, respecto a las variantes que circulaban previamente, se resumen en la Tabla 2.

La información microbiológica sobre variantes se actualiza en la sección de Microbiología de este informe:

<https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>

La detección de variantes de preocupación (VOC) o de interés (VOI) en España se puede consultar en los informes semanales que realiza el Ministerio de Sanidad con la información aportada por las CCAA:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

La evaluación de riesgo para España de las distintas variantes VOC y VOI se actualiza de forma periódica y está disponible en la web del Ministerio de Sanidad:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>

Tabla 2. Influencia de las variantes de SARS-CoV-2 de mayor impacto en la salud pública sobre los parámetros epidemiológicos, respecto a las variantes que circulaban previamente.

	Alfa	Beta	Gamma	Delta
	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
Periodo de incubación	=	=	=	=/R
Duración de la enfermedad	=	=	=	=
Número de reproducción	A	=	=	A
Tasa ataque secundario	A	=	=	A
Periodo infeccioso	PA	=	=	=
Distribución edad y sexo	=	=	=	=
Gravedad	A	=	=	=
Letalidad	A	=	=	=

= sin cambios; A aumento; PA probable aumento; R reducción

11. Influencia de la vacunación sobre los parámetros epidemiológicos

Las vacunas disponibles actualmente frente a COVID-19 han demostrado eficacia en la reducción del riesgo de infección con síntomas, la infección asintomática y de la carga viral en el caso de producirse una infección asintomática. Algunos estudios han demostrado una reducción de infección del 67,6% con la vacuna AstraZeneca (54), un 92% con la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)(55) o de un 86% en un estudio en trabajadores sanitarios (56). En un estudio realizado en España se estimó una reducción entre un 85% y 96% de infección en trabajadores sanitarios (57). En sanitarios de un hospital madrileño que habían recibido una dosis de vacuna, las nuevas infecciones por SARS-CoV-2 decayeron en un 62% a las 2-4 semanas tras la primera dosis y

desaparecieron, virtualmente, tras la segunda dosis, y todo ello en el contexto de una cobertura mínima de vacunación en la comunidad (58). En Estados Unidos, un estudio observó una reducción de infección asintomática del 90% (59). Dado que muchos de los estudios de eficacia de la vacuna se desarrollaron antes de la emergencia de las nuevas variantes de importancia para la salud pública (VOC), la evidencia disponible sobre eficacia vacunal en relación a éstas es limitada. Según la evidencia disponible, por tanto, podemos afirmar que la eficacia de las vacunas aprobadas en la actualidad es alta y, por tanto, el riesgo de infección tras la exposición al virus es muy bajo.

Aunque la efectividad vacunal está siendo muy alta en personas mayores, hay que tener en cuenta que la respuesta inmune puede ser menor en personas de mayor edad. En los mayores, al igual que en el resto de la población, influyen, además, en la efectividad vacunal otros factores como el estado inmune previo, el tipo de vacuna o el tiempo transcurrido desde la vacunación. Un estudio prospectivo de cohortes llevado a cabo en Cataluña mostró que dos dosis de vacuna se asociaron a una reducción de las infecciones -sintomáticas o asintomáticas- entre el 88% y el 95% para los que vivían en residencias de mayores, el personal de las mismas y en sanitarios. Adicionalmente, la pauta completa de vacunación dio lugar a una reducción en las hospitalizaciones y mortalidad de los internos en residencias superior al 95% (57). Un estudio de cohortes en internos de residencias de mayores de 65 años evaluó la efectividad directa e indirecta de la vacuna. Una pauta completa de vacunación redujo un 81,2% la infección en los institucionalizados. (60). Debido a que, como se puede observar, la efectividad vacunal de ninguna vacuna es del 100% y ninguna vacuna ha logrado lo que se denomina inmunidad estéril, (ausencia de la replicación del virus en la mucosa de las vías respiratorias superiores del sujeto), se abre la posibilidad de que las personas vacunadas infectadas, aunque no desarrollen síntomas, puedan transmitir la infección a otros. En el momento actual, se han identificado numerosos brotes en centros socio- sanitarios de mayores, donde la mayoría de residentes y trabajadores habían sido vacunados, prevaleciendo la ausencia de síntomas y la enfermedad leve entre los infectados.

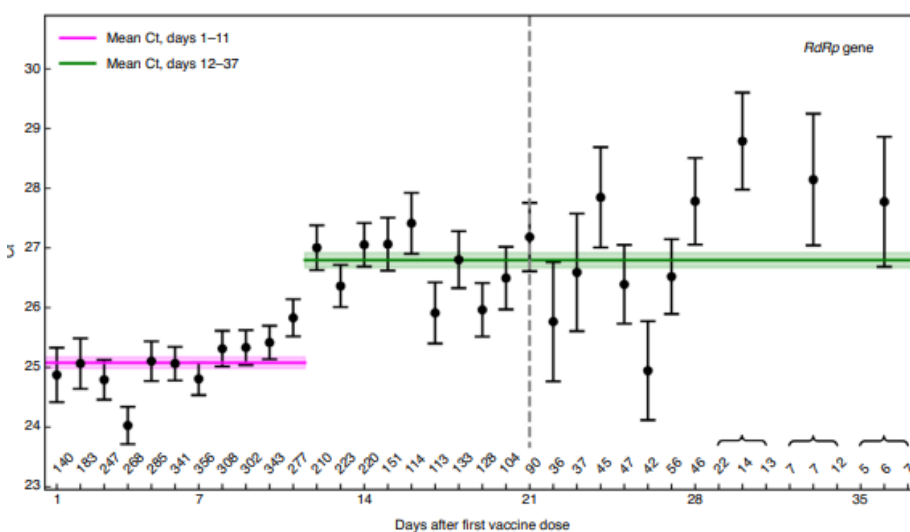
La carga viral de la infección postvacunal, correlacionada con la transmisibilidad, también ha sido analizada a través de diferentes estudios. Un estudio observacional de casos pareados ha analizado los Ct de 4.938 casos que tuvieron una PCR positiva para SARS-CoV-2 después de haber recibido una dosis de vacuna BNT162b2, y encontraron una reducción significativa en la carga viral entre el día 12 y 37 post vacuna. Las diferencias calculadas entre las medias de Cts entre los dos periodos estudiados fue $1,7 \pm 0,2$ para RdRp, $1,6 \pm 0,2$ para el gen E y $1,4 \pm 0,2$ para el gen N. Aun así, en el periodo estudiado, la carga viral media de los vacunados fue de 27 Ct, la cual se puede considerar suficiente para generar casos secundarios (Figura 9) (61). En otro estudio similar en Israel se estimó que la vacunación reducía la carga vírica en el tracto respiratorio superior de 1,6 a 20 veces en individuos vacunados con una dosis que resultaron positivos a la PCR (62).

En personas con infección tras la vacunación, además de la reducción de la carga viral, también podría estar reducido el tiempo de eliminación del virus. Así en un estudio con la vacuna de Astra-

Zeneca, el tiempo de aclaramiento del virus fue de 1 semana en vacunados frente a 2 semanas en no vacunados, sin diferencias entre la variante B.1.1.7 y otras (63).

Más allá de la observación de la reducción de las cargas virales y del tiempo de eliminación del virus, es importante determinar si las personas infectadas tras la vacunación son capaces de generar casos secundarios. En un estudio realizado en Escocia con 144.525 trabajadores sanitarios y 94.362 convivientes se observó, que los convivientes de los trabajadores sanitarios vacunados infectados tenían un menor riesgo de infección que los convivientes de trabajadores sanitarios no vacunados a partir del día 14 post-vacunación (tasa por 100 personas-año: 9,40 versus 5,93; HR 0,70, IC 95% 0,63-0,78) (64). En este mismo sentido, en España se ha realizado un estudio en residentes de centros sociosanitarios que ha estimado una protección indirecta del 81,4% en los residentes no vacunados con 12,8 infecciones prevenidas por 10.000 personas-día (60). En otro estudio observacional en Inglaterra determinó que la probabilidad de una transmisión domiciliar del SARS-CoV-2 es un 40%-50% inferior en aquellos domicilios en los que el caso índice se vacunó -bien con Comirnaty o Vaxzetría- antes de los 21 días de resultar positivo a la PCR, al comparar con la ausencia de vacunación. Estos efectos fueron especialmente aparentes cuando el vacunado tenía menos de setenta años (65). Del mismo modo, en centros sociosanitarios de mayores, se observó el mismo efecto independientemente del tipo de vacuna utilizado (66).

Figura 13. Carga viral estimada mediante ciclos de termociclador (Ct) en casos de infección por SARS CoV-2 tras la administración de una dosis de vacuna BNT162b2, entre los días 1 y 37.



La línea discontinua del día 21 indica la administración de la segunda dosis. El número de pruebas positivas para el gen RdRp se indica en la parte inferior de la figura (total, n= 4,938). La línea magenta expresa la media de carga viral entre el día 1 y 11 y la verde la media entre el día 12 y 37. El intervalo de confianza al 95% se representa mediante líneas verticales. Entre los días 29 y 37, cada punto representa la media de tres días consecutivos.

Fuente: Levine-Tiefenbrun et al (61)

Los avances sobre vacunas se actualizan en el documento titulado “Información sobre la inmunidad y el desarrollo de vacunas frente a COVID-19”, que forma parte de este informe

científico-técnico:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>

La progresión en cuanto a la cobertura vacunal en España así como la estrategia de vacunación y sus actualizaciones se puede consultar:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>

Tabla 3. Influencia de las vacunas frente a SARS-CoV-2 sobre los parámetros epidemiológicos.

Parámetro	Variación en vacunados frente no vacunados
Periodo de incubación	=
Duración de la enfermedad	D
Número de reproducción	D
Tasa ataque secundario	D
Periodo infectivo	PD
Distribución edad y sexo	Mayor frecuencia en mayores
Gravedad	D (mayoría asintomáticos)
Letalidad	D

= sin cambios; D descenso; PD probable descenso

12. Bibliografía

1. 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>
2. 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>
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 10 de marzo de 2020;

4. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];10(8):e039652. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/8/e039652>
5. 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;
6. 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;
7. 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>
8. 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
9. 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)
10. 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;
11. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>
12. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. COVID-19 persistente. Encuesta [Internet]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf
13. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 8 de abril de 2020;
14. Hayes G. Revealed: the long-term severe effects of Covid-19 that could go on for months. *The Telegraph* [Internet]. 21 de mayo de 2020 [citado 12 de junio de 2020]; Disponible en: <https://www.telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/revealed-long-term-severe-effects-covid-19-can-go-months/>
15. Ma S, Zhang J, Zeng M, Yun Q, Guo W, Zheng Y, et al. Epidemiological parameters of coronavirus disease 2019: a pooled analysis of publicly reported individual data of 1155 cases from seven countries. *medRxiv* [Internet]. 24 de marzo de 2020 [citado 13 de abril de 2020];

- 2020];2020.03.21.20040329. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040329v1>
16. Transmission interval estimates suggest pre-symptomatic spread of COVID-19 | medRxiv [Internet]. [citado 13 de abril de 2020]. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20029983v1>
 17. 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*. 26 de 2020;382(13):1199-207.
 18. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 27 de abril de 2020 [citado 28 de abril de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30287-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30287-5/abstract)
 19. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 9 de febrero de 2021];20(8):920-8. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30314-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30314-5/abstract)
 20. Wu J, Huang Y, Tu C, Bi C, Chen Z, Luo L, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2, Zhuhai, China, 2020. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 11 de mayo de 2020 [citado 9 de febrero de 2021]; Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239243/>
 21. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 1 de mayo de 2020;
 22. Huang L, Zhang X, Zhang X, Wei Z, Zhang L. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. *The Journal of infection* [Internet]. junio de 2020 [citado 9 de febrero de 2021];80(6):e1-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283156/>
 23. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet Lond Engl*. 27 de febrero de 2020;
 24. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Roberts C h, Alemany A, Corbacho-Monné M, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2 de febrero de 2021 [citado 9 de febrero de 2021];0(0). Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30985-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30985-3/abstract)
 25. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: Summary of 2,370 Contact Investigations of the First 30 Cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect*. abril de 2020;11(2):81-4.

26. 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)
27. Traini M, Caponi C, Ferrari R. A study of SARS-CoV-2 evolution in Italy: from early days to secondary effects after social distancing. *Infect Dis Lond*. 52(12):866-76.
28. Riccardo F, Ajelli M, Adrianou X, Bella A, Del Manso M, Fabiani M. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(49):2000790.
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. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA*. 10 de abril de 2020;
32. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 13 de 2020;27(2).
33. Park M, Cook AR, Lim J, Sun Y, Dickens B. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J Clin Med*. 2020;9(4):E967.
34. Adam DC, Wu P, Wong JY, Lau EHY, Tsang TK, Cauchemez S, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med* [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];1-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-1092-0>
35. Hasan A, Susanto H, Kasim MF, Nuraini N, Lestari B, Triany D, et al. Superspreading in early transmissions of COVID-19 in Indonesia. *Sci Rep* [Internet]. 28 de diciembre de 2020 [citado 29 de diciembre de 2020];10(1):1-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-79352-5>
36. Endo A, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. *Wellcome Open Res* [Internet]. 10 de julio de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];5:67. Disponible en: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-67/v3>
37. 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;

38. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 23 de marzo de 2020;
39. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 1 de abril de 2020;
40. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 27 de abril de 2020 [citado 28 de mayo de 2020];1-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185831/>
41. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 15 de abril de 2020;
42. 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;
43. Figueira M, Luczkowiak J, Lasala F, Pérez-Rivilla A, Delgado R. Prolonged SARS-CoV-2 cell culture replication in respiratory samples from patients with severe COVID-19. *Clin Microb Infect*. junio de 2021;27(6):886–891.
44. Kampen JJA van, Vijver DAMC van de, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*. 2021;12(267):2020.06.08.20125310.
45. Gupta S, Parker J, Smits S, Underwood J, Dolwani S. Persistent viral shedding of SARS-CoV-2 in faeces - a rapid review. *Colorectal disease*. junio de 2020;22(6):611-20.
46. 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>
47. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 27 de febrero de 2020;
48. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 3 de marzo de 2020;
49. CDC Korea. Findings from investigation and analysis of re-positive cases [Internet]. 2020 may. Disponible en: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=&bid=0030#>
50. Instituto de Salud Carlos III. Informe nº 90. Situación de COVID-19 en España. [Internet]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID->

19%202021/Informe%20n%C2%BA%2090%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2004%20de%20agosto%20de%202021.pdf

51. Ministerio Sanidad. Actualización nº 436. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). [Internet]. 2021 ago. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_436_COVID-19.pdf
52. 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;
53. Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID19: primera ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe preliminar. [Internet]. 2020 may. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/13.05130520204528614.pdf>
54. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 6 de marzo de 2021 [citado 17 de marzo de 2021];397(10277):881-91. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00432-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00432-3/abstract)
55. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 15 de abril de 2021;384(15):1412-23.
56. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study) [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 feb [citado 20 de abril de 2021]. Report No.: ID 3790399. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3790399>
57. Cabezas C, Coma E, Mora-Fernandez N, Li X, Martinez-Marcos M, Fina-Aviles F, et al. Effects of BNT162b2 mRNA Vaccination on COVID-19 Disease, Hospitalisation and Mortality in Nursing Homes and Healthcare Workers: A Prospective Cohort Study Including 28,594 Nursing Home Residents, 26,238 Nursing Home Staff, and 61,951 Healthcare Workers in Catalonia [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 abr [citado 20 de abril de 2021]. Report No.: ID 3815682. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3815682>
58. Guijarro C, Galán I, Martínez-Ponce D, Pérez-Fernández E, Goyanes MJ, Castilla V, et al. SARS-CoV-2 new infections among health-care workers after the first dose of the BNT162b mRNA COVID-19 vaccine. A hospital-wide cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 26 de marzo de 2021;29:S1198-743X(21)00347-5.
59. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021 |

- MMWR [Internet]. [citado 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7013e3.htm>
60. Monge S, Olmedo C, Alejos B, Lapeña MF, Sierra MJ, Limia A, et al. Direct and indirect effectiveness of mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection in long-term care facilities in Spain. *Emerg Infect Dis*. julio de 2021;27:2021.04.08.21255055.
 61. Levine-Tiefenbrun M, R K, Golan Z, Schreiber L, Wolf T. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine [Internet]. *Nature medicine*. 2021 [citado 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782619/>
 62. Initial real world evidence for lower viral load of individuals who have been vaccinated by BNT162b2 | medRxiv [Internet]. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251329v1>
 63. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus BJ, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7) [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 feb [citado 8 de febrero de 2021]. Report No.: ID 3779160. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3779160>
 64. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households | medRxiv [Internet]. [citado 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253275v1>
 65. Harris R, Hall J, Zaidi A. Impact of vaccination on household transmission of SARS-COV-2 in England. *New England Journal of Medicine*. 23 de junio de 2021;
 66. Shrotri M, Krutikov M, Palmer T, Giddings R, Azmi B, Subbarao S, et al. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. *Lancet*. 23 de junio de 2021;2021.03.26.21254391.