



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

## INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCI (GACC-ISCI)

### FACTORES DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD POR SARS-CoV-2 (COVID-19)

*\* Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado si surgen nuevas evidencias*

#### RESUMEN DIVULGATIVO

El coronavirus SARS-CoV-2 [no afecta a todos por igual](#). De forma generalizada, las personas mayores sufren más la enfermedad y muestran una peor evolución, mientras que también se ha comprobado que la COVID-19 afecta más a los hombres que a las mujeres, y que en niños y jóvenes la enfermedad se da de manera más leve o asintomática. El [estudio de los factores de riesgo relacionados con la COVID-19](#) lleva ocupando a la comunidad científica y sanitaria desde el inicio de la pandemia.

Además, la incidencia y gravedad se puede relacionar con la presencia de enfermedades crónicas. Las comorbilidades (existencia de otras enfermedades y síndromes previos) pueden explicar buena parte de estas diferencias por edad y sexo, ya que las personas mayores suelen tener más patologías y la incidencia de muchas enfermedades varía entre hombres y mujeres.

Por otro lado, existe la hipótesis de que las divergencias por sexo [podrían relacionarse con diferencias en la expresión de un receptor celular denominado ACE2](#), que es el que permite que el virus entre en las células humanas.

También hay que tener en cuenta otros posibles factores, como el tabaquismo, la obesidad, el funcionamiento del sistema inmunológico o la genética, y que [la población socialmente más vulnerable puede verse más afectada](#).

Entre los posibles factores de riesgo que definen cómo afecta la enfermedad a las personas pueden citarse los siguientes, cuya relación con la COVID-19 aún debe demostrarse y/o estudiarse más en profundidad:

- Enfermedades cardiovasculares (cardiopatías, hipertensión...)
- Diabetes
- Enfermedades respiratorias crónicas (EPOC)
- Enfermedades renales
- Cáncer
- Inmunosupresión (pacientes oncológicos, trasplantados...)
- Enfermedades renales
- Enfermedades neurológicas (Alzheimer)
- Sobrepeso/obesidad
- Tabaquismo

## INFORME COMPLETO

Existe gran interés en la sociedad y en la comunidad científica por conocer qué condicionantes o características de los individuos aumentan o disminuyen su riesgo de padecer COVID-19. Ante una misma exposición al virus, dos personas pueden desarrollar cuadros clínicos muy diferentes, desde la ausencia total de síntomas a situaciones que requieran cuidados críticos. Determinar qué rasgos de base diferencian a estos pacientes es la vía para conocer los factores de riesgo más importantes.

Se ha observado, tanto en España como en otros países -de distintos continentes-, que hay un mayor número de casos confirmados de COVID-19 entre las mujeres que entre los hombres (1-4). De forma generalizada, los hombres tienen una peor evolución de la enfermedad que las mujeres (mayor frecuencia de neumonías, mayor gravedad de los síntomas, mayor necesidad de procedimientos invasivos y tratamientos...) (5-8), y más riesgo de fallecer (5,9). Los [datos disponibles para España](#) también apuntan en esa dirección.

Una explicación posible a estas diferencias es la mayor presencia de comorbilidades, especialmente las cardiovasculares, pero también las respiratorias, la obesidad o el tabaquismo, que podrían contribuir a que su peor evolución. Por otro lado, en algunos contextos -en especial en momentos en los que ha habido poca capacidad de diagnosticar casos-, parte de estas diferencias podrían estar influidas por la mayor proporción de mujeres en el sector sanitario, más expuesto al virus que la población general.

También hay autores que plantean, [como hipótesis alternativa](#), a que las diferencias por sexo pueden estar relacionadas con diferencias en la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), puerta de entrada del SARS-CoV-2 en las células humanas (10).

Por edad, en los niños y jóvenes, la enfermedad parece cursar con más frecuencia de manera asintomática o leve (1), mientras que los cuadros de COVID-19 clínicamente detectables se presentan especialmente a la gente de mayor edad. El número de casos confirmados en menores de 30 años es reducido, y las personas ancianas tienen un riesgo mayor de desarrollar neumonía, así como de fallecer (1,5,11-14). Es plausible que esto, en parte, se deba también a la mayor frecuencia de comorbilidades que favorezcan la progresión de la enfermedad.

Además de la edad y el sexo, como estábamos comentando, se ha visto que en los casos de COVID-19 hay mayor prevalencia de enfermedades crónicas que en la población general. Estas enfermedades son principalmente patologías que afectan al sistema cardiovascular, como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria o la diabetes mellitus (DM) (15).

### **Enfermedades cardiovasculares (ECV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM)**

Los pacientes que tienen alguna enfermedad cardiovascular crónica suelen presentar una peor evolución de sus parámetros respiratorios (es decir, sus pulmones requieren mayor cantidad de oxígeno y de soporte respiratorio para contrarrestar los efectos del virus) (7,16,17). En este grupo son más frecuentes el desarrollo de neumonía y la muerte (1). Los pacientes hipertensos están incluidos en este grupo de casos; se ha observado cómo la hipertensión arterial agrava el

curso de la enfermedad (6,7,17). Lo mismo puede decirse de los pacientes diabéticos, que requieren más frecuentemente ingreso en UCI debido a su evolución clínica (7,14,16), y que tienen más probabilidad de morir (11,14).

Gran parte de los fundamentos biológicos de estos factores de riesgo observados versan sobre el ya mencionado receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) y sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona en su conjunto. A respecto de esto, se ha mencionado la sobreexpresión de ECA-2 en los pacientes con **hipertensión arterial o diabetes mellitus** para justificar el riesgo aumentado en estos pacientes (18). Igualmente, la presencia de receptores de ECA-2 en miocardio o endotelio explica el daño miocárdico por el virus y la mayor susceptibilidad de los pacientes con cardiopatías (19).

### **Enfermedades respiratorias crónicas**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está también sobrerrepresentada en los casos graves (15). Es decir, los pacientes que presentan enfermedades respiratorias crónicas suelen tener una peor progresión de la infección por SARS-CoV-2 (16,17,20,21), que además tiene en estos casos más probabilidad de ser mortal (11). También en España, los pacientes de COVID19 con patologías respiratorias tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía y de fallecer (1).

Además de reiterar aspectos biológicos compatibles con factores anteriores, algunos autores han postulado que la clínica respiratoria del COVID-19 podría ser en ocasiones indistinguible de otras exacerbaciones de estos pacientes, lo que llevaría al retraso diagnóstico y a una peor evolución (22).

### **Enfermedades renales**

El riñón ha sido considerado desde el inicio de la pandemia como un órgano potencialmente afectado en la enfermedad COVID-19. Este órgano tiene receptores para ECA-2 y es el principal implicado en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, un sistema fisiológico que regula, entre otros fenómenos, la presión arterial. Por ello, es factible que una función renal disminuida de base (como ocurre en los pacientes con enfermedad renal crónica) empeore el pronóstico de los pacientes.

Los datos que se disponen en España no encuentran una prevalencia de enfermedad renal crónica preexistente mayor entre los casos de COVID-19 que en la población general (15), aunque el fallo renal agudo (la alteración severa de la función renal en horas o días), que es una de las complicaciones graves más frecuentes en la COVID-19 (23), se da en un 5,2% de los casos registrados, principalmente en hombres (1). Este hecho ha sido corroborado en estudios recientes, que observan mayor letalidad tanto en pacientes con peor función renal al ingreso como en aquellos que presentan fallo renal agudo durante la evolución (24).

### **Cáncer**

En relación con el cáncer también parece haber más mortalidad por COVID-19 en estos enfermos que en la población general (15). Se ha encontrado una sobrerrepresentación de pacientes oncológicos entre los hospitalizados por COVID-19 en China; estos pacientes además presentaban una peor evolución -definida como ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o fallecimiento-, especialmente en aquellos con cirugía o quimioterapia reciente (25).

No obstante, algunos autores han juzgado estos hallazgos como insuficientes para postular que el cáncer agrava la infección por SARS-CoV-2, en parte por el bajo número de pacientes analizados (26). En un estudio que sólo incluía pacientes con tumores hematológicos se observó una mayor letalidad por COVID-19 en éstos respecto a un grupo control de profesionales sanitarios hospitalizados (27). Aunque los autores encontraron que ambos grupos eran comparables para algunas variables basales, es posible que puedan existir otras diferencias de salud de partida entre un paciente con un tumor hematológico y una persona en edad y condiciones para trabajar que no hayan considerado.

### **Enfermedades neurológicas**

En los datos nacionales se observa una sobrerrepresentación de los enfermos de Alzheimer entre los fallecidos (15). Esto podría explicarse por qué las personas con Alzheimer son generalmente sujetos de edad avanzada, y la propia edad ya aumenta el riesgo de padecer COVID-19. Por otra parte, la enfermedad cerebrovascular, como otras que afectan al sistema cardiovascular, se ha descrito como factor de riesgo independiente de la progresión del COVID-19 (los casos que han padecido un ictus en el pasado tienen más dificultad para superar la enfermedad) (16).

No existe demasiada evidencia sobre el riesgo que otras enfermedades neurológicas suponen. No obstante, algunos autores han aportado algunas ideas en base al conocimiento previo sobre estas patologías, como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Parkinson (28).

### **Sobrepeso/obesidad**

En un análisis de casos hospitalizados en China, las personas que requirieron cuidados críticos tenían un índice de masa corporal (IMC) significativamente mayor que los que no necesitaron ingresar en UCI (29). Resultados similares se han observado en la ciudad de Nueva York, donde la obesidad se ha asociado a un mayor riesgo de ser hospitalizado y de requerir ingreso en UCI, riesgo aún mayor en casos de obesidad grave (IMC superior a 35) (30), y en Francia, donde el efecto de la obesidad sobre la necesidad de recibir ventilación mecánica se mantiene al ajustar por edad, diabetes e hipertensión arterial (es decir, la mayor dificultad respiratoria se debe a la propia obesidad y no a otras enfermedades que con frecuencia la acompañan) (31).

El riesgo aumentado en los pacientes obesos se ha atribuido a por sus niveles aumentados de citoquinas pro-inflamatorias (que agravaría los fenómenos de hiperinflamación que se han asociado con el virus) y por su alteración basal de los volúmenes respiratorios debida a factores mecánicos (32).

## **Tabaquismo**

Existe controversia en relación a si los fumadores presentan una peor evolución de la infección por SARS-CoV-2. Se ha achacado la influencia del tabaquismo a su daño sobre la mucosa respiratoria y a que predispone a la aparición de infecciones (33). Una revisión sistemática muestra que los fumadores podrían tener más riesgo de ingreso en UCI o de necesidad de ventilación mecánica (33), mientras otra revisión, realizada con estudios muy similares, no encuentra asociación significativa estadísticamente (34). Sorprendentemente, algunos trabajos apuntan hacia una menor incidencia de la enfermedad (35).

Esta controversia refleja que el volumen de pacientes incluidos es pequeño y que el conocimiento de la enfermedad aún es limitado. A priori, el daño pulmonar causado por el tabaco podría empeorar la respuesta frente a la enfermedad en estos pacientes, pero, como se ha dicho, la cuestión aún necesita más investigaciones. La Sociedad Española de Epidemiología ha sacado recientemente un [comunicado](#) al respecto, en el que revisa las evidencias sobre esta polémica cuestión, desaconseja de nuevo el uso del tabaco y pide cautela con estos hallazgos contradictorios.

## **Inmunosupresión**

En la comunidad científica está suscitando gran interés el papel del sistema inmune en la infección por SARS-CoV-2, pues a la vulnerabilidad propia del paciente inmunodeprimido se contraponen la hiperactivación inmune, responsable frecuentemente del agravamiento de la enfermedad (36,37). Hasta el momento no se ha descrito un mayor riesgo en pacientes trasplantados (38,39). En un grupo de pacientes con COVID-19 y una enfermedad reumatológica de base tratada con inmunosupresores no se describió peor evolución que en la población general, aunque el número de pacientes estudiados era reducido (40).

Respecto a la inmunosupresión como factor de riesgo, cabe decir que engloba cuadros de muy diversos niveles de gravedad y de muy distinta etiología. Aunque no existe evidencia sólida que sustente un mayor riesgo en pacientes inmunodeprimidos, no puede concluirse que éste no exista. Además, el riesgo aumentado descrito para otras patologías podría tener relación con un estado de inmunosupresión secundario (por ejemplo, el comentado en referencia a los tumores hematológicos).

Por último, cabe remarcar que estos factores de riesgo son coherentes con los descritos en otras epidemias por otros tipos de coronavirus humanos (virus de estructura molecular similar al SARS-CoV-2). El sexo masculino y la edad se identificaron como factores de riesgo en la epidemia por SARS (41), y la diabetes, la enfermedad coronaria y el tabaquismo activo, en la provocada por MERS-CoV (42).

En todo caso, la aparición de la enfermedad COVID-19 es aún reciente, y queda mucho por saber. Futuros estudios permitirán conocer mejor qué más factores influyen en la evolución y pronóstico de esta patología.

*Madrid, 1 de junio de 2020*



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

*Informe realizado por César Pérez Romero (Escuela Nacional de Sanidad). Resumen divulgativo: José A. Plaza, revisado por Pampa Molina (Agencia SINC).*

*Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III.*

*Integran este grupo los Drs Mayte Coiras, Francisco Diez, Elena Primo, Cristina Bojo, Beatriz Pérez-Gómez, Francisco David Rodríguez, Esther García-Carpintero, Luis María Sánchez, José A. Plaza y Débora Álvarez. Está coordinado por el Dr José Alcamí.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Informes COVID-19 [Internet]. [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
2. Coronavirus: gender ratio in France 2020 [Internet]. Statista. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1102878/infections-coronavirus-sex-france/>
3. Sweden: coronavirus cases by gender 2020 [Internet]. Statista. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1107869/number-of-coronavirus-cases-in-sweden-by-gender/>
4. KCDC. KCDC [Internet]. KCDC. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.cdc.go.kr>
5. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 12 de abril de 2020 [citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152876/>
6. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. Crit Care. 18 de marzo de 2020;24(1):108.
7. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect [Internet]. 23 de abril de 2020 [citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320302346>
8. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. J Hepatol. abril de 2020;S0168827820302063.
9. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. Clin Microbiol Infect [Internet]. 15 de abril de 2020 [citado 30 de abril de 2020];0(0). Disponible en: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30217-2/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30217-2/abstract)

10. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 22 de abril de 2020;21(8):2948.
11. Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly.* 1 de febrero de 2020;2(8):113-22.
12. 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.* 28 de 2020;395(10229):1054-62.
13. Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med.* 23 de abril de 2020;
14. 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;
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Documentos técnicos para profesionales - Coronavirus [Internet]. [citado 30 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
16. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging [Internet].* 8 de abril de 2020 [citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <http://www.aging-us.com/article/103000/text>
17. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 12 de marzo de 2020;94:91-5.
18. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* abril de 2020;8(4):e21.
19. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 21 de marzo de 2020;CIRCULATIONAHA.120.046941.
20. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. *medRxiv.* 16 de marzo de 2020;2020.03.15.20035360.
21. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J [Internet].* 26 de marzo de 2020 [citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098485/>
22. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*

- [Internet]. 15 de abril de 2020 [citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25889>
23. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 9 de abril de 2020;1-3.
  24. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* mayo de 2020;97(5):829-38.
  25. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* marzo de 2020;21(3):335-7.
  26. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* 1 de abril de 2020;21(4):e180.
  27. He W, Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia.* 24 de abril de 2020;1-9.
  28. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 13 de abril de 2020;10.1212/WNL.00000000000009566.
  29. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2 de marzo de 2020;48(0):E004.
  30. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 9 de abril de 2020;
  31. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obes Silver Spring Md.* 9 de abril de 2020;
  32. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity.* 18 de abril de 2020;oby.22818.
  33. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis [Internet].* 20 de marzo de 2020 [citado 30 de abril de 2020];18(March). Disponible en: <http://www.journalssystem.com/tid/COVID-19-and-smoking-A-systematic-review-of-the-evidence,119324,0,2.html>
  34. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* mayo de 2020;75:107-8.
  35. Changeux J-P, Amoura Z, Rey F, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Qeios [Internet].* 21 de abril de 2020 [citado 21 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.qeios.com/read/FXGQSB>
  36. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl.* 28 de 2020;395(10229):1033-4.

37. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet Lond Engl.* 04 de 2020;395(10230):1111.
38. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl.* 24 de abril de 2020;lt.25756.
39. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant [Internet].* 12 de abril de 2020 [citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.15891>
40. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):667-8.
41. Organization WH. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2003 [citado 30 de abril de 2020]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70863>
42. Hui DS, Azhar EI, Kim Y-J, Memish ZA, Oh M-D, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(8):e217-27.

#### Otras referencias:

- El enigma del coronavirus: por qué unos lo sufren tanto y otros tan poco. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/El-enigma-del-coronavirus-por-que-unos-lo-sufren-tanto-y-otros-tan-poco>.
- ¿Por qué muchos pacientes se curan y especialmente los ancianos no? En The Conversation: <https://theconversation.com/por-que-muchos-pacientes-se-curan-y-especialmente-los-ancianos-no-134932>.
- Los pacientes de Wuhan revelan los factores de riesgo de morir por coronavirus. En Agencia SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Los-pacientes-de-Wuhan-revelan-los-factores-de-riesgo-de-morir-por-coronavirus>.
- ¿Por qué la COVID-19 puede llegar a ser mortal en unas personas y en otras no causar síntomas? En Next Ciencia: [https://www.vozpopuli.com/altavoz/next/COVID19-llegar-mortal-personas-sintomas\\_0\\_1348366661.html](https://www.vozpopuli.com/altavoz/next/COVID19-llegar-mortal-personas-sintomas_0_1348366661.html).
- ¿Puede una sola enzima explicar por qué el coronavirus mata a más hombres que a mujeres? En Materia Ciencia-El País: <https://elpais.com/ciencia/2020-05-17/puede-una-sola-enzima-explicar-por-que-el-coronavirus-mata-mas-a-hombres-que-a-mujeres.html>.