

Medidas de prevención y control de infecciones: el caso del SARS-CoV-2

Infection prevention and control measures: the case of SARS-CoV-2

Antonio Pareja Bezares, Jaume Giménez Durán, Antonio Nicolau Riutort, Catalina Bosch Isabel, Mercedes Caffaro Rovira, Antònia Garí Bibiloni, Gemma Lorente Fernández, Catalina Núñez Jiménez, Margarita Portell Arbona, Magdalena Salom Castell, Joana María Servera Puigserver, Elena Tejera Rife, Joana Vanrell Berga

Servei d'Epidemiologia. Direcció General de Salut Pública i Participació. Conselleria de Salut i Consum

Correspondencia

Antonio Pareja

Conselleria de Salut i Consum

Direcció General de Salut Pública i Participació

Servei d'Epidemiologia

E-mail: tpareja.bezares@gmail.com

Recibido: 14 -IX - 2020

Aceptado: 4 - XI - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.04.88

Resumen

La enfermedad COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. En ausencia de una vacuna eficaz y segura para proteger a las personas de adquirir y desarrollar la COVID-19, la implementación de medidas, generales y específicas, de prevención y control de infecciones son las intervenciones de salud pública más eficaces contra el SARS-CoV-2. En la mayoría de las situaciones, se deben implementar varias medidas de prevención y control de infecciones simultáneamente para maximizar la efectividad de las mismas. Entre las medidas preventivas generales hay que destacar: distancia física, higiene respiratoria e higiene de manos, limpieza del medio ambiente, aislamiento de casos, cuarentena de contactos estrechos y atención a poblaciones vulnerables incluyendo residentes en centros de larga estancia. En los cuidados sanitarios aplicar las precauciones para transmisión de contacto y por gotas, además de precauciones por aire cuando se realicen técnicas que generen aerosoles. Hay más de 100 vacunas en investigación, de ellas más de 50 vacunas se están ensayando en humanos. Para contener este virus y otros virus nuevos, no hay opción para el error o la relajación de los más altos estándares de todos los componentes de la vigilancia, prevención y control de infecciones.

Palabras clave: COVID-19, prevención, control, vacunas.

Abstract

COVID-19 disease is an emerging infectious disease caused by a new coronavirus, SARS-CoV-2. In the absence of an effective and safe vaccine to protect people from acquiring and developing COVID-19, the implementation of general and specific infection prevention and control measures are the most effective public health interventions against SARS-CoV-2. In most situations, multiple infection prevention and control measures must be implemented simultaneously to maximize their effectiveness. Among the general preventive measures, we must highlight: physical distance, respiratory hygiene and hand hygiene, cleanliness of the environment, isolation of cases, quarantine of close contacts and care for vulnerable populations including residents in long-stay centers. In health care, apply precautions for contact and droplet transmission, in addition to precautions by air when performing techniques that generate aerosols. There are more than 100 vaccines under investigation, of which more than 50 vaccines are being tested in humans. To contain this virus and other new viruses, there is no option for error or relaxation of the highest standards of all components of infection surveillance, prevention and control.

Keywords: COVID-19, prevention, control, vaccines.

Medidas de prevención y control de infecciones: el caso del SARS-CoV-2

La enfermedad COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente causada por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Este virus es filogenéticamente distinto de los coronavirus humanos y animales previamente conocidos, pero muy próximo al virus del SARS. El virus SARS-CoV-2 se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan, Hubei, China, en diciembre de 2019. Parece ser que surgió en el sur de China en noviembre de 2019 y de aquel pequeño brote inicial se ha llegado a esta pandemia.

En ausencia de una vacuna eficaz y segura para proteger a las personas de adquirir y desarrollar la COVID-19, la implementación de medidas, generales y específicas, de prevención y control de infecciones son las intervenciones de salud pública más eficaces contra el SARS-CoV-2. En la mayoría de las situaciones, se deben implementar varias medidas de prevención y control de infecciones simultáneamente para maximizar la efectividad de las mismas.

Hay medidas de prevención y control de infecciones, como el cierre de escuelas y negocios, restricciones de viaje, limitaciones de actividades de la vida diaria y otras, que tienen como objetivo prevenir la difusión del virus, pero que tienen graves consecuencias personales, sociales y económicas. Por tanto, estas repercusiones deben preverse y, siempre que sea posible, abordarse antes y durante la implementación de las medidas de prevención y control de infecciones. Lograr un cumplimiento público generalizado y sostenido de cualquiera de estas medidas es fundamental para su eficacia. Es por ello que, cualquier plan de implementación de medidas de prevención y control de infecciones debe ir acompañado de una estrategia de comunicación sólida.

Además, hay datos que indican que la imposición de medidas restrictivas y de prohibición durante la primera fase de la pandemia de COVID-19 en Europa se asoció con un aumento de los niveles de estrés, los síntomas de depresión y de la soledad de las personas en general¹. La incertidumbre sobre la duración probable de las medidas, así como la pérdida real o potencial de ingresos durante este período, se han identificado como factores determinantes clave de estas condiciones^{2,3}. También ha habido informes de que el distanciamiento físico dentro de los hogares donde un miembro de la familia está enfermo puede considerarse socialmente muy difícil y no siempre factible⁴.

Para esta revisión, las medidas de prevención y control de infecciones frente al SARS-CoV-2 se han agrupado en tres grandes apartados. El primero desarrolla las medidas generales para la prevención y control de infecciones dirigidas al medio ambiente, las personas y la comunidad. Un segundo apartado propone medidas

de prevención y control dirigidas a cuando se presta atención sanitaria y sociosanitaria, tanto a nivel de Atención Primaria y Comunitaria como a nivel de centros hospitalarios. Y, por último, en el tercer apartado, se aporta información de como están las fases de investigación y desarrollo de las diferentes vacunas que se están probando en humanos fundamentalmente.

Medidas generales para la prevención y el control de infecciones

Las medidas generales de prevención y control de infecciones se resumen en las que van dirigidas a las Personas, las dirigidas al Medio Ambiente y las dirigidas a la Comunidad. Para la elaboración de este apartado se ha utilizado como referencia y guía, tanto en forma como en contenido, el documento elaborado por el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) "Guidelines for the implementation of non-pharmaceutical interventions against COVID-19" y que se publicó el 24 de septiembre⁵.

A. Medidas Generales de Prevención y Control de Infecciones dirigidas a las Personas

A.1. Distancia física o social

Evitar el contacto físico y mantener una distancia física de entre 1 y 2 metros se considera una medida preventiva y de control clave y se ha promovido ampliamente a nivel mundial. La relación entre la proximidad a una persona infecciosa y el riesgo de transmisión del virus está en continua revisión. Además, el riesgo de transmisión está influenciado por varios factores que hacen que cada situación de contacto sea única. Los factores que influyen en el riesgo de transmisión son el entorno (en interiores o al aire libre), si la persona infectada está tosiendo, estornudando o hablando en el momento del contacto, la duración de la exposición y las condiciones ambientales como temperatura, humedad y tipo de flujo de aire. El riesgo de transmisión también está relacionado con otros factores como la concentración de partículas virales en las gotículas respiratorias y la cantidad de gotículas producidas^{6,7}. Además de garantizar una distancia adecuada, se pueden utilizar barreras físicas, como pantallas transparentes, para reducir la exposición a gotas infecciosas, especialmente en entornos donde hay múltiples interacciones y no es posible el distanciamiento físico (por ejemplo, personal de cajas en centros comerciales). Se puede utilizar cartelería como recordatorio para mantener una distancia física, especialmente en lugares que tienden a estar abarrotados. Las marcas en suelo espaciadas a la distancia recomendada, las marcas de los asientos y la reordenación de los muebles también pueden facilitar la implementación de la medida en los lugares donde la gente se reúne, como tiendas, transporte público y restaurantes.

A.2. Higiene respiratoria

La higiene respiratoria se refiere a cubrirse la boca y la nariz al toser y estornudar (por ejemplo, utilizando un pañuelo de papel) con el objetivo de reducir la transmisión de persona a persona a través de gotículas respiratorias, que son un modo conocido de transmisión de los coronavirus. Se recomienda ampliamente en las pautas de salud pública para todos los entornos comunitarios (hogar, escuelas, lugares de trabajo, entornos de atención sanitaria, cuidados, etc.) en todo momento para todos los virus respiratorios incluido el SARS-CoV-2. Es necesario suministrar los materiales adecuados (por ejemplo, pañuelos de papel, cubos de basura con pedal, etc.). Es importante que los pañuelos desechados se eliminen correctamente y de forma inmediata después de su uso y luego se debe hacer higiene de manos, ya sea con solución hidroalcohólica o con agua y jabón.

A.3. Higiene de manos

La higiene de manos se refiere al lavado de manos frecuente y adecuado con agua y jabón o la limpieza de manos con soluciones hidroalcohólicas. Las manos deben lavarse regularmente con agua y jabón durante 40-60 segundos y 20-30 segundos si es con soluciones hidroalcohólicas. Si las manos están visiblemente sucias utilizar siempre el lavado con agua y jabón⁸. La higiene de las manos se recomienda como una medida clave en múltiples entornos (entornos sanitarios y comunitarios) para la prevención de la COVID-19, según la evidencia de estudios sobre la gripe y otras infecciones víricas respiratorias y la capacidad del SARS-CoV-2 para sobrevivir en superficies y objetos ambientales⁹⁻¹¹. Se recomienda repetidamente el cumplimiento de las medidas adecuadas de higiene de las manos durante el transcurso de la pandemia de la COVID-19 y como una buena práctica para la prevención de todas las enfermedades infecciosas transmitidas por contacto directo o a través de las secreciones respiratorias. La higiene de las manos es un problema conductual complejo y el cumplimiento ha sido errático, incluso entre los trabajadores sanitarios¹². Factores como el conocimiento, las percepciones, la aceptabilidad social y las señales de comportamiento juegan un papel clave en la adherencia y deben abordarse mediante campañas de información y educación específicas. La disponibilidad generalizada de instalaciones para hacer higiene de manos, con agua y jabón y/o soluciones hidroalcohólicas es fundamental y debe garantizarse.

A.4. Mascarillas

Una mascarilla quirúrgica es un dispositivo sanitario que cubre la boca, la nariz y el mentón y que proporciona una barrera que limita la transmisión de un agente infeccioso entre el personal sanitario y los pacientes. El personal sanitario utiliza las mascarillas quirúrgicas para evitar que las gotículas respiratorias grandes y las salpicaduras lleguen a su boca y nariz y al mismo tiempo para ayudar

a reducir y/o controlar la propagación de dichas gotículas en su origen, actuando como barrera. Las mascarillas quirúrgicas cumplen con los requisitos definidos en la norma europea EN14683:2014. Las mascarillas no quirúrgicas (mascarillas comunitarias) incluyen varias formas de máscaras comerciales o de fabricación propia y cubiertas faciales de tela y otros materiales, como papel. No están estandarizados y no están diseñadas para su uso en entornos sanitarios o por profesionales sanitarios.

Una mascarilla filtrante (o FFP por sus iniciales en inglés) está diseñada para proteger al usuario de la exposición a contaminantes en el aire (por ejemplo, agentes infecciosos inhalados como gotículas grandes o pequeñas) y se consideran como equipo de protección personal (EPP). Los trabajadores sanitarios utilizan principalmente mascarillas filtrantes para protegerse, fundamentalmente durante los procedimientos que generan aerosoles^{13,14}.

Existe evidencia que muestra el efecto protector de las mascarillas en la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2. Dicha evidencia muestra que las mascarillas no solo son efectivas para reducir la liberación de secreciones respiratorias (control de la fuente)¹⁵, sino también para proteger de infecciones a las personas que las usan correctamente (autoprotección)¹⁶.

Uso de mascarillas en la comunidad

Es importante considerar la implementación del uso de mascarillas en la comunidad, en lugares con transmisión comunitaria de la COVID-19, cuando no se pueda garantizar la distancia física, tanto en interiores (por ejemplo, supermercados, tiendas y transporte público) como en entornos al aire libre muy concurridos y abarrotados. Según la base de datos de medidas de respuesta del ECDC, 25 países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (EU/EEA) y el Reino Unido han implementado recomendaciones nacionales para el uso de mascarillas. En la mayoría de los países, el uso de mascarillas es obligatorio en espacios públicos cerrados o en el transporte público.

Estudios recientes sugieren que las mascarillas comunitarias (no quirúrgicas) hechas de algodón y materiales sintéticos tienen propiedades de filtrado favorables que podrían compararse a las mascarillas quirúrgicas¹⁷⁻²³. Sin embargo, todo va a depender del material y la confección de la mascarilla, incluyendo las capas (3 a 16 capas)²⁴ y la combinación de materiales. Aunque hay que dejar claro que, hasta ahora, ningún estudio ha evaluado directamente el efecto de las mascarillas comunitarias no quirúrgicas sobre la transmisión del SARS-CoV-2.

El uso adecuado de las mascarillas en general es la clave de la efectividad y puede mejorarse mediante una orientación clara y campañas de comunicación y

educación adecuadas. La decisión de introducir el uso obligatorio de mascarillas en entornos comunitarios debe tener en cuenta el contexto local, la disponibilidad de las mismas para la población general y los recursos disponibles para supervisar su correcta implementación. El uso de mascarillas en la comunidad debe considerarse como una medida complementaria y no como un reemplazo de las otras medidas preventivas que se recomiendan para reducir la transmisión comunitaria²⁵. El cumplimiento del uso de mascarillas se ve afectado por varios factores, como la disponibilidad, el sexo, la edad y las percepciones de vulnerabilidad y gravedad de la enfermedad. Las mujeres y los ancianos están más dispuestos a usar mascarillas que los hombres y los jóvenes²⁶.

Otro elemento que se debe considerar son las posibles implicaciones ambientales del uso generalizado de mascarillas. La producción y eliminación de grandes cantidades de mascarillas comunitarias hechas de materiales sintéticos puede tener un impacto dañino en el medio ambiente, si no se gestiona adecuadamente²⁷.

El efecto del uso de mascarillas depende de la frecuencia de la enfermedad en la comunidad y habría que acentuar su uso en entornos con transmisión comunitaria generalizada. En lugares sin una transmisión comunitaria significativa, los daños y costos potenciales pueden superar el beneficio^{27,28}.

A.5. Pantallas faciales y gafas

Las pantallas faciales (viseras) y las gafas protectoras se utilizan en el cuidado de la salud en combinación con las mascarillas para evitar que las gotúculas infecciosas lleguen a los ojos. Una revisión sistemática de las pruebas del SARS, MERS y COVID-19 en entornos sanitarios ha demostrado que la protección ocular es eficaz para prevenir infecciones²⁹. Sin embargo, debido a la falta de evidencia de la efectividad de las pantallas faciales en la comunidad y la preocupación sobre la protección óptima contra aerosoles, solo se recomienda su utilización en combinación con mascarillas.

A.6. Guantes

El uso de guantes para la prevención de la transmisión del SARS-CoV-2 se considera ineficaz. No existe una transmisión documentada del SARS-CoV-2 por contacto directo a través de la piel. Para evitar llevar material infeccioso de objetos y superficies a la boca, la nariz o los ojos, la estrategia más eficaz es cumplir una correcta y estricta higiene de manos estricta, además de higiene respiratoria³⁰. Por lo tanto, no se recomiendan los guantes como medida de protección personal contra la COVID-19 en la comunidad. Los guantes no confieren un beneficio adicional y pueden provocar una higiene de manos inadecuada y una mayor contaminación de las superficies³⁰.

B. Medidas Generales de Prevención y Control de Infecciones dirigidas al Medio Ambiente

B.1. Limpieza del medio ambiente

El SARS-CoV-2 puede sobrevivir en el medio ambiente⁸ y se ha identificado en superficies de contacto frecuente en centros sanitarios y sociosanitarios^{10,30}. Al igual que con otros virus respiratorios, se supone que tocar superficies contaminadas y luego llevar el virus a la nariz, la boca o los ojos a través de las manos es una forma de transmisión. Por eso, se recomienda la limpieza ambiental para disminuir la propagación del virus por esta vía.

El SARS-CoV-2 es un virus ARN envuelto y, por lo tanto, es sensible a los detergentes y desinfectantes comunes eficaces contra los virus. En situaciones en las que existe transmisión comunitaria generalizada, se recomienda la limpieza y desinfección periódicas de las superficies de los espacios públicos³¹. Siempre limpiando previamente a la desinfección. La desinfección sin limpieza no tiene valor.

Se pueden usar detergentes estándar para limpiar superficies que se tocan con frecuencia. En entornos donde hay pacientes con COVID-19 (ámbito socio-sanitario o domicilios), se recomienda la descontaminación de las superficies con lejía doméstica diluida u otros desinfectantes activos contra virus después de una limpieza regular con detergente estándar³¹.

Otros métodos de desinfección de superficies, como la pulverización (también llamada fumigación) de desinfectantes al aire libre o en grandes superficies interiores (salas, aulas o edificios), o el uso de radiación de luz ultravioleta, no se recomiendan en la comunidad debido a la falta de efectividad, posibles daños al medio ambiente y posible exposición de las personas a sustancias químicas irritantes³².

B.2. Ventilación

Los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado pueden desempeñar un papel complementario en la disminución de la transmisión en los espacios cerrados (incluidos los medios de transporte) al aumentar la tasa de renovaciones de aire, disminuir la recirculación de aire y aumentar el uso de aire exterior. En todo momento debe garantizarse el número mínimo de renovaciones de aire por hora, de acuerdo con la normativa de construcción aplicable. Por tanto, incrementar el número de renovaciones de aire por hora reducirá el riesgo de transmisión en espacios cerrados. Esto puede lograrse mediante ventilación natural o mecánica, dependiendo del entorno^{32,33}. Debe evitarse siempre que sea posible el uso de aire recirculado sin filtración³⁴.

La mala ventilación en espacios cerrados se asocia con una mayor transmisión de infecciones respiratorias³⁵. Varias investigaciones de brotes han demostrado que la transmisión de COVID-19

es particularmente eficaz en espacios cerrados y abarrotados. No hay ninguna evidencia sobre la eficacia de los métodos de descontaminación del aire (por ejemplo, irradiación con luz ultravioleta) para su uso en entornos comunitarios.

Asegurar el cumplimiento de una ventilación óptima adaptada a cada entorno interior particular podría ser fundamental para prevenir brotes y eventos de amplificación de la transmisión.

C. Medidas Generales de Prevención y Control de Infecciones dirigidas a la Comunidad

C.1. Limitar las interacciones físicas interpersonales cercanas

C.1.1. Aislamiento de casos sintomáticos no hospitalizados

Esta medida se refiere al aislamiento de casos confirmados o sospechosos de COVID-19 manejados en domicilios o instalaciones de aislamiento dedicadas a tal fin durante un período de tiempo definido. Aunque todas las personas sintomáticas deben someterse a una prueba diagnóstica (por ejemplo, RT-PCR) para SARS-CoV-2³⁶, en situaciones de transmisión comunitaria generalizada o cuando la capacidad de los laboratorios no es suficiente, se puede dar una recomendación general para que las personas con síntomas compatibles con la COVID-19 se queden en casa. El objetivo de la medida es reducir la posibilidad de que individuos posiblemente infecciosos entren en contacto con otros. La identificación temprana de casos para asegurar un rápido aislamiento y rastreo de contactos es de suma importancia para prevenir una mayor propagación del virus en la comunidad³⁷.

Se ha informado de zonas con transmisión local muy intensa de SARS-CoV-2 en Europa y en otros lugares^{38,39}. Estas áreas a menudo tenían una alta densidad de población y las cadenas iniciales de transmisión no se detectaron hasta que se produjo una transmisión generalizada. En tales situaciones, las estrategias de hacer cribados masivos de toda la población (testar a todos los individuos, independientemente de los síntomas) pueden ser apropiadas. Este enfoque permitiría a las autoridades de salud pública identificar la mayoría de los casos infecciosos de COVID-19 en un momento dado (incluyendo casos presintomáticos, paucisintomáticos y asintomáticos), lo que permitiría su rápido aislamiento e interrupción de las cadenas de transmisión. Esta estrategia, dependiendo del tamaño y la densidad de población del área afectada, y la capacidad de detectar, testar y aislar, así como de rastrear y poner en cuarentena los contactos de los casos, podría ser más rentable que introducir y garantizar el cumplimiento a largo plazo de medidas de salud pública más estrictas. Sin embargo, la

efectividad/rentabilidad de este enfoque sigue siendo desconocida y la estrategia del cribado masivo no debe comprometer la accesibilidad de las pruebas para aquellos que son sintomáticos. Sin un análisis y una notificación oportunos para aislar los casos, el cribado masivo poblacional por sí solo no sería eficaz para reducir la transmisión.

Se sugiere que el autoaislamiento de las personas con síntomas de una infección respiratoria puede reducir la transmisión de la enfermedad y limitar la propagación del virus en la comunidad durante una epidemia, como se observa durante las epidemias y pandemias de gripe⁴⁰. Durante la pandemia de COVID-19 hasta el momento, la mayoría de las intervenciones se han implementado en paralelo o en rápida sucesión en la mayoría de los países, por lo que es difícil separar y cuantificar el efecto individual de cada intervención. No obstante, la evidencia de la pandemia de la COVID-19 sugiere que el aislamiento es una medida eficaz para reducir la transmisión⁴¹. Un estudio con modelos matemáticos estimó que una alta proporción de casos necesitaría autoaislarse y una alta proporción de sus contactos estrechos necesitarían ser rastreados y puestos en cuarentena con éxito, para mantener el número de reproducción efectiva por debajo de uno en ausencia de otras medidas⁴². Otro estudio sugiere que la detección temprana, el autoaislamiento, la higiene adecuada de las manos y la cuarentena domiciliaria serán probablemente más eficaces que las restricciones de viaje y otras restricciones generales para mitigar esta pandemia⁴³.

C.1.2. Cuarentena de los contactos

La cuarentena de contactos se refiere a la segregación de personas sanas que han tenido una exposición de alto riesgo a un caso confirmado de COVID-19. La recomendación suele ser la autocuarentena en casa o en una instalación dedicada a tal efecto y el autocontrol para detectar la aparición de síntomas compatibles con la COVID-19. Las autoridades de salud pública pueden llamar a la persona de contacto durante el período de cuarentena para monitorizar activamente los síntomas. El objetivo es la detección precoz de casos y la separación de otras personas sanas para evitar la transmisión si se desarrolla la enfermedad, incluso durante las fases asintomáticas, presintomáticas o subclínicas de la enfermedad.

La evidencia reciente de la pandemia de COVID-19 sugiere que la cuarentena puede ser efectiva para reducir la transmisión y prevenir nuevos casos o muertes por COVID-19, si se implementa precozmente y en combinación con otras medidas de salud pública^{44,45}. Los datos relacionados con las pandemias de gripe también indica que poner en cuarentena a las personas expuestas puede retrasar el pico de una epidemia local durante las primeras etapas, ayudando así a reducir la carga de la enfermedad y retrasar una mayor propagación⁴⁰.

El cumplimiento y la aceptabilidad pueden variar. La experiencia de pandemias anteriores y la epidemia de SARS mostró que el cumplimiento era subóptimo en comunidades con similitudes culturales con Europa^{46,47}. Cuando se implementan medidas de cuarentena, se deben tener en cuenta las leyes y regulaciones nacionales. En general, la cuarentena puede reducir el número de casos y retrasar el pico de transmisión y la eficacia de esta medida aumenta cuando se implementa en combinación con otras medidas.

C.1.3. Protección de poblaciones vulnerables

Estas recomendaciones se refieren a intervenciones que tienen como objetivo específico proteger a las personas vulnerables desde el punto de vista sanitario y social.

Las personas sanitariamente vulnerables son aquellas con un riesgo elevado de enfermedad grave y muerte debido a la COVID-19. Se incluyen, entre otros, personas mayores de 65 años, personas que viven en centros de atención de larga estancia y personas con problemas de salud crónicos añadidos, como obesidad, diabetes e hipertensión arterial⁴⁸.

Los grupos socialmente vulnerables incluyen a las personas que están más expuestas a sufrir las consecuencias de las medidas restrictivas y prohibitivas impuestas (sentimientos de abandono, soledad), y que al mismo tiempo son menos capaces de cumplirlas debido a sus condiciones de vida^{49,50}. Estos grupos incluyen personas con discapacidades físicas, mentales, intelectuales o sensoriales de larga evolución, personas sin hogar, personas que viven en entornos domésticos con abusos, personas trabajadoras sexuales y otros^{48,51}. Estos grupos también tienen más probabilidades de vivir en entornos donde el riesgo de brotes de SARS-CoV-2 es mayor.

C.1.4. Recomendar “grupos burbuja” o “burbujas sociales”

Un enfoque para reducir la intensidad del distanciamiento físico implica crear las “burbujas sociales”^{50,52}. Reunirse constantemente con las mismas personas, ya sean amigos o compañeros de trabajo, puede permitir un mayor grado de contacto, al tiempo que minimiza el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 y los brotes asociados.

Este enfoque se ha utilizado en varios países (por ejemplo, Nueva Zelanda, Bélgica y el Reino Unido) para mitigar el efecto negativo del aislamiento social al permitir un aumento de los contactos sociales y limitar el riesgo de transmisión⁵³.

Parece ser que ningún estudio ha evaluado, hasta el momento, el efecto específico de las “burbujas sociales” en los datos de la vida real. El efecto de la medida se ha demostrado en datos simulados mediante estudios de modelos matemáticos⁵⁴.

C.1.5. Centros de larga estancia, incluyendo Residencias

Los países europeos han informado de muertes atribuidas a COVID-19 entre el 5-6% de todos los residentes actuales en Centros de Larga Estancia (CLE), además han notificado que hasta el 66% de todos los casos mortales han ocurrido entre residentes de CLE^{54,55}. Es por ello que este tipo de instituciones requieren de una atención específica.

El entorno cerrado de los CLE facilita la propagación de enfermedades infecciosas entre los residentes. Además, los residentes suelen ser médicamente y/o socialmente vulnerables, y necesitan supervisión constante y cuidados de enfermería altamente calificados^{56,57}. La rápida propagación del SARS-CoV-2 dentro y entre CLE está impulsada por la dinámica de transmisión de COVID-19; el potencial de transmisión asintomática entre el personal y los residentes, la disponibilidad relativamente baja de pruebas periódicas para el personal y los residentes, en particular al (re) ingreso, y la tendencia del personal a trabajar en más de un CLE a la vez^{55,58}.

Los factores que han obstaculizado la respuesta al COVID-19 en los CLE incluyen la disponibilidad insuficiente de EPP y recursos humanos; capacitación insuficiente en prevención y control de infecciones, incluido el uso de EPP y manejo de casos, y la tasa relativamente baja de ingresos hospitalarios desde CLE⁵⁸⁻⁶¹.

Se recomienda que, en áreas con transmisión comunitaria, el personal de CLE que brindan atención a las personas residentes o tienen contacto con ellas o áreas comunes deberían considerar el uso de mascarillas quirúrgicas en todo momento, además de realizar una meticulosa higiene de manos de manera frecuente. También se recomienda mejorar la higiene de las manos y el distanciamiento físico entre, los visitantes y las personas residentes e incluso restringir las visitas y actividades no esenciales en áreas con transmisión comunitaria generalizada. Aunque todo ello debe hacerse de una manera equilibrada entre lo que son las necesidades de atención e interacción social de las personas residentes⁶².

Las consideraciones pertinentes para los CLE, además de la prevención y el control de enfermedades infecciosas, están contenidas en el informe de política de la OMS “Prevención y manejo de la COVID-19 en los servicios de atención a largo plazo”⁶³ y la guía de trabajo técnico “Fortalecimiento de la respuesta del sistema de salud: prevención y manejo la pandemia de la COVID-19 en los servicios de atención a largo plazo en la Región de Europa de la OMS”⁶⁴. Estas consideraciones incluyen los impactos psicológicos que resultan de las medidas que limitan las interacciones interpersonales; el impacto en la salud de un acceso reducido a una atención médica externa adecuada y de una atención potencialmente reducida debido a la

escasez de personal; los requisitos de salud mental para el personal, para las personas residentes y los familiares y el requisito de garantizar el acceso a servicios de cuidados paliativos dignos durante esta pandemia.

C.1.6. Limitar el tamaño de las reuniones

Limitar el tamaño de las reuniones en interiores y exteriores es una medida para reducir la probabilidad de que el SARS-CoV-2 se propague a un gran número de personas. Esta intervención se recomienda cuando hay transmisión comunitaria, sean cuales sean los niveles de incidencia. Independientemente del número de personas a las que se les permita reunirse, siempre deben existir medidas de distanciamiento interpersonal, junto con recomendaciones sobre medidas personales, como higiene de manos e higiene respiratoria y el uso de mascarillas comunitarias. Se deben considerar medidas organizativas adicionales, como la cancelación, el aplazamiento o la reorganización de eventos, según la situación epidemiológica que se esté produciendo.

Las reuniones masivas aumentan el número de contactos cercanos entre personas durante largos períodos, a veces en espacios cerrados. Por lo tanto, las reuniones masivas pueden llevar a la introducción del virus en la comunidad que alberga el evento y/o facilitar la transmisión y propagación del virus. El papel potencial de las concentraciones masivas en la propagación del SARS-CoV-2 se ha documentado durante el curso de la pandemia de la COVID-19⁶⁵. Las personas vulnerables pertenecientes a grupos de alto riesgo deben abstenerse de asistir a reuniones masivas cuando haya transmisión comunitaria del SARS-CoV2.

Medidas específicas de prevención y control de infecciones durante la atención sanitaria y cuidados

A continuación, se presentan medidas específicas de prevención y control de infecciones durante la atención sanitaria y cuidados a casos sospechosos o confirmados de la COVID-19.

A. Cribado y triaje para identificar de forma precoz las personas con sospecha de COVID-19 y la rápida aplicación de las medidas de prevención y control de las fuentes de infección.

Para posibilitar la detección rápida y el inmediato aislamiento o separación de los casos en quienes se sospeche la COVID-19 es esencial cribar a todas las personas en el primer punto de contacto con el centro sanitario, sin por ello olvidar a los pacientes que ya están ingresados.

La prevención del contagio de la COVID-19 en los centros sanitarios exige, además, la rápida detección de los pacientes ya ingresados que puedan estar contagiados, bien por no haber sido detectados durante el proceso

de cribado y triaje, bien por haberse infectado en el propio centro. Esto puede resultar bastante difícil, dado el gran número de infecciones respiratorias agudas que se atienden de ordinario y los cuadros clínicos atípicos que presenta la COVID-19⁶⁶.

B. Aplicación de las precauciones estándar a todos los pacientes

El objetivo de las precauciones estándar es impedir el contagio de patógenos que se transmiten por vía sanguínea u otras vías, de fuentes tanto conocidas como desconocidas. Se trata del nivel básico de precaución para hacer frente a las infecciones que se debe aplicar, como mínimo, al atender a cualquier tipo de paciente. Las precauciones estándar son, entre otras, la higiene de manos, la higiene respiratoria, el uso del equipo de protección personal (EPP) adecuado conforme al riesgo evaluado⁶⁷, la limpieza del entorno y la gestión segura de los residuos. Aunque en el primer apartado de la revisión "Medidas generales para la prevención y el control de infecciones" se ha hablado de algunos aspectos que aquí vuelven a aparecer, hay que distinguir que las recomendaciones no son las mismas, van dirigidas al ámbito sanitario y sociosanitario y además no se aplican igual.

B.1. Higiene de las manos

La higiene de las manos constituye una de las medidas más eficaces para impedir la propagación de la COVID-19 y de otras enfermedades infecciosas. Para que sea óptima, el personal sanitario debe cumplir los siguientes principios^{68,69}:

- Aplicar las medidas de higiene de las manos conforme a las indicaciones recogidas en el documento de la OMS *Sus cinco momentos para la higiene de las manos*, en los cinco momentos siguientes: antes de tocar al paciente, antes de realizar una tarea limpia o aséptica, después del riesgo de exposición a líquidos biológicos, después tocar al paciente y después del contacto con el entorno del paciente;
- La higiene de las manos consiste en lavárselas con un gel hidroalcohólico específico para ese fin que contenga al menos un 70% de alcohol, o bien con agua y jabón y secarse con toallitas desechables;
- Cuando las manos no estén visiblemente sucias es preferible lavarlas con el gel hidroalcohólico;
- Cuando estén visiblemente sucias es conveniente lavarlas con agua y jabón y secarlas con toallitas desechables;
- La higiene de las manos debe hacerse con la técnica adecuada y durante el tiempo indicado (20 a 30 segundos con gel hidroalcohólico y 40-60 segundos con agua y jabón).

B.2. Higiene respiratoria

Se deben aplicar las siguientes medidas de higiene respiratoria:

Tabla I: Ejemplo de elementos del equipo de protección personal (EPP) que se recomienda utilizar en el contexto de la COVID-19, en función del entorno, el personal implicado y el tipo de actividad*.

Entorno	Personal que debe usar el EPP	Actividad	Tipo de EPP o de procedimiento
Sala o habitación del paciente	Personal de salud	Atender directamente a enfermos COVID-19 sin realizar procedimientos que generen aerosoles	<ul style="list-style-type: none"> • Mascarilla quirúrgica • Bata • Guantes • Protección ocular • Aplicar medidas higiene de manos
	Personal de salud	Atender directamente a enfermos COVID-19 en lugares donde se realicen con frecuencia procedimientos que generan aerosoles**	<ul style="list-style-type: none"> • Mascarilla autofiltrante que cumpla la norma tipo FFP2/FFP3, o equivalente • Bata • Guantes • Protección ocular • Delantal • Aplicar medidas higiene de manos
	Personal de limpieza	Entrar en una habitación que aloje a pacientes COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Mascarilla quirúrgica • Bata • Guantes de alta resistencia • Protección ocular (si se prevén salpicaduras de material orgánico o productos químicos) • Calzado de trabajo cerrado • Aplicar medidas de higiene de manos
Espacio de consulta (tanto para Atención Primaria y Comunitaria como para Atención Hospitalaria)	Personal de salud	Exploración física a pacientes con síntomas indicativos de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Mascarilla quirúrgica • Bata • Guantes • Protección ocular • Aplicar medidas de higiene de manos
	Personal de salud	Exploración física a pacientes sin síntomas indicativos de COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de EPP, de acuerdo con las precauciones estándar y la evaluación del riesgo • Aplicar medidas de higiene de manos

* Además de utilizar el EPP apropiado, es necesario realizar con frecuencia medidas de higiene de manos y aplicar las precauciones pertinentes al toser y estornudar. Después de usar el EPP, este se debe desechar en un contenedor de residuos apropiado. Asimismo, se deben aplicar medidas de higiene de manos antes de ponerse el EPP y después de quitárselo.

** Intubación endotraqueal, ventilación no invasiva, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual previa a la intubación, broncoscopia.

- Mostrar información gráfica que indique la necesidad de cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo desechable o, en su defecto, con el pliegue interior del codo al toser o estornudar;
- Realizar higiene de manos si se entra en contacto con secreciones respiratorias o con objetos que puedan estar contaminados con secreciones respiratorias;
- Facilitar una mascarilla quirúrgica a los pacientes presuntamente infectados por el SARS-CoV-2.

B.3. Uso del Equipo de Protección Personal

El uso racional y correcto del EPP reduce la exposición a los agentes patógenos. Igual de contraproducente es, porque aumenta el riesgo de contagio, la falta de EPP adecuado como el exceso de material (doble mascarilla, protección ocular doble con gafas y pantalla facial completa), o el utilizar elementos protectores no indicados (gorros, o cubre zapatos). Ver la **tabla I**. La eficacia del EPP depende directamente de que:

- El personal haya sido instruido sobre cómo colocarse y quitarse correctamente el equipo⁷⁰;
- Haya acceso rápido y en cantidad suficiente de material a reponer;
- Se realice correctamente la higiene de las manos^{68,69};
- El personal cumpla las medidas previstas⁷¹;
- El personal de prevención y control de infecciones lleve a cabo una supervisión periódica y realice observaciones correctoras^{68,71,72}.

B.4. Limpieza del entorno

Hay que procurar que los procedimientos de limpieza y desinfección se apliquen de manera correcta y sistemática. Todas las superficies de las instalaciones sanitarias deben limpiarse y desinfectarse de forma metódica, sobre todo las que se toquen mucho, y siempre que se aprecie que están visiblemente sucias o queden contaminadas con líquidos biológicos⁷³. En aquellos entornos en que se admitan pacientes con COVID-19 sospechosos o confirmados, la frecuencia de la limpieza dependerá del tipo de zona asistencial y de las superficies. La OMS dispone de orientaciones detalladas sobre la limpieza y desinfección del entorno en el marco de la COVID-19⁷⁴. Los aparatos y equipos médicos, la ropa sanitaria, los utensilios de cocina y los residuos sanitarios deben ser manipulados de acuerdo con los procedimientos rutinarios de bioseguridad⁷³⁻⁷⁷.

B.5. Gestión de los residuos

Los residuos sanitarios que se produzcan durante la atención a los pacientes con COVID-19, sospechosos o confirmados se considerarán infecciosos y serán recogidos de forma segura en contenedores con bolsa plástica y en recipientes para objetos corto-punzantes claramente señalizados⁷⁷.

C. Aplicación de precauciones complementarias

Las evidencias actualmente disponibles indican que la COVID-19 puede transmitirse de persona a persona

por varias vías diferentes. La infección se transmite principalmente a través de gotículas respiratorias (superiores a 5 µm) que contienen el virus SARS-CoV-2 y por contacto directo⁷⁸⁻⁸². La transmisión indirecta a través de fómites que han sido contaminados por secreciones respiratorias también se considera posible, aunque hasta ahora no se ha documentado la transmisión a través de fómites. Como tampoco se ha documentado el papel de otras vías de transmisión (por ejemplo, fecal-oral o sanguínea).

La transmisión aérea difiere de la transmisión por gotículas en que el vehículo de propagación son núcleos goticulares (en general partículas de un diámetro inferior a 5 µm) y que también albergan virus en su interior. Estos núcleos goticulares se consideran que permanecen en el aire más tiempo y llegan a viajar distancias superiores a un metro. La transmisión aérea del virus de la COVID-19 es posible en determinadas circunstancias. La transmisión a través de aerosoles probablemente se produce en espacios cerrados (aerosoles de corto alcance), donde muchas personas permanecen durante períodos muy prolongados de tiempo. También se sabe que ocurre en entornos sanitarios durante la realización de procedimientos que generan aerosoles (por ejemplo, intubación). Aunque se han encontrado partículas virales, en muestras de aire tomadas en habitaciones de pacientes con la COVID-19 que no habían sido sometidos a ningún procedimiento que generase aerosoles, no se ha podido cultivar nunca este coronavirus a partir de esas partículas víricas aéreas, y que sería un paso esencial para determinar la infectividad de dichos elementos^{10,83,84}.

La transmisión de personas asintomáticas es difícil de cuantificar. Los datos disponibles, derivados principalmente de estudios observacionales, varían en calidad y parece que tienden al sesgo de publicación^{85,86}. Los estudios con modelos matemáticos (no revisados por pares) han sugerido que las personas asintomáticas podrían ser las principales "impulsoras" del crecimiento de la pandemia de COVID-19^{87,88}.

C.1. Aislamiento de pacientes con sospecha de la COVID-19 o confirmada

Se hará aislamiento de los pacientes con sospecha de la COVID-19 o confirmada en habitaciones individuales o, de no ser esto posible, agrupados en una misma habitación o sala.

C.2. Precauciones frente a la transmisión por contacto y por gotículas respiratorias

Además de las precauciones estándar, todas las personas, ya sean familiares, visitantes o personal sanitario, deberán tomar precauciones frente a la transmisión por contacto y por gotículas respiratorias antes de entrar en las habitaciones de pacientes con la COVID-19 o sospecha de la misma.

C.3. Precauciones frente a la transmisión por vía aérea

Algunos procedimientos realizados durante la atención sanitaria o los cuidados, que generan aerosoles, están asociados a un aumento del riesgo de transmisión de coronavirus (SARS, MERS-CoV y SARS-CoV-2)⁸⁹⁻⁹¹. Entre las que se encuentran: intubación traqueal, ventilación no invasiva (BiPAP, CPAP, etc.), traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual antes de una intubación, broncoscopia, inducción de esputo con nebulización de solución salina hipertónica y autopsias. No está claro si los aerosoles generados durante la administración de tratamientos nebulizados o la oxigenoterapia de alto flujo son infecciosos, pues los datos sobre este aspecto son por el momento insuficientes.

El personal responsable de realizar los procedimientos que generen aerosoles o que estén presentes en el entorno donde se les practiquen a los pacientes con sospecha de la COVID-19 o confirmada deberán:

- Usar un EPP adecuado: una mascarilla autofiltrante FFP2 o FFP3 o equivalente^{92,93}. Los demás elementos del EPP consisten en un protector ocular (gafas de seguridad o protección facial), bata de manga larga y guantes. Si la bata no es de tejido hidrófugo, el personal que lleve a cabo los procedimientos generadores de aerosoles usará un delantal impermeable cuando se prevea la proyección de grandes salpicaduras, que podrían atravesar la bata.

C.4. Duración de las precauciones complementarias

Siempre deben aplicarse las precauciones estándar. Las precauciones para evitar la transmisión por contacto o por gotículas respiratorias solo se suspenderán previa consulta con el personal médico y teniendo en cuenta si se ha resuelto el cuadro clínico o el número de días transcurridos desde el resultado positivo del análisis molecular de una muestra de las vías respiratorias altas. En pacientes sintomáticos, estas precauciones adicionales pueden suspenderse 10 días después de la aparición de los síntomas, siempre y cuando no hayan tenido fiebre ni síntomas respiratorios durante al menos tres días previos de forma consecutiva. En el caso de los pacientes asintomáticos, se puede poner fin al aislamiento 10 días después de la primera RT-PCR positiva⁹⁴. Aunque algunos pacientes han dado positivo en la prueba molecular de la COVID-19 varios días después de que desaparecieran sus síntomas, de momento se desconoce si pueden transmitir el virus, ya que solo se han detectado fragmentos de ARN vírico⁹⁵.

Medidas para la prevención y el control de infecciones: Vacunas

Con frecuencia se afirma que se necesita un promedio de 17 años para que la evidencia de investigación llegue a la

práctica clínica⁹⁸. La situación epidémica mundial está haciendo que ese tiempo promedio para el desarrollo de una vacuna frente a la COVID-19 se intente acortar al máximo, y como plantean Stephen R. Hanney y cols “¿por qué podrían tardar 17 meses y no 17 años?”⁹⁹.

Las vacunas generalmente requieren años de investigación y pruebas antes de llegar a su utilización clínica, pero los científicos se están apresurando e intentan producir una vacuna segura y eficaz contra el coronavirus SARS-CoV-2 para el próximo año. En el momento de redactar esta revisión se están probando más de 50 vacunas en ensayos clínicos en humanos y más de 100 vacunas preclínicas están bajo investigación activa en animales. El trabajo comenzó en enero con la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2. Los primeros ensayos de seguridad de vacunas en humanos se iniciaron en marzo, pero el camino por recorrer sigue siendo largo e incierto. Bastantes pruebas fracasarán y otras pueden terminar sin un resultado claro. Pero tal vez alguna pueda tener éxito en estimular el sistema inmunológico para producir anticuerpos efectivos contra este virus.

Características especiales del virus SARS-CoV-2

Desde el punto de vista del diseño de estrategias defensivas frente a infecciones virales como la originada por el SARS-Cov-2, dependemos del conocimiento detallado de la interacción del virus con las células infectadas y de la regulación que ejerce sobre la maquinaria celular para favorecer la propagación de la progenie viral.

Los datos genéticos y clínicos sugieren fuertes similitudes con dos coronavirus humanos altamente patógenos, ya conocidos, el SARS-CoV y el MERS-CoV. Las evidencias indican que el SARS-CoV-2 comparte aproximadamente 79% y 50% de identidad de secuencia respectivamente con el SARS-CoV y el MERS-CoV. La principal especificidad del SARS-CoV-2 frente a otros coronavirus mortales de la misma familia es su capacidad para infectar a una persona sin que aparezcan síntomas y además con una carga viral tan alta como la de una persona muy enferma, lo que ha hecho tremendamente difícil su control. Aunque la comunidad científica está todavía entendiendo estas diferencias, varios estudios prueban características especiales en el SARS-Cov-2 y en sus mecanismos de propagación de la enfermedad¹⁰⁰.

La comprensión de la inmunidad adaptativa al SARS-CoV-2 es importante para el desarrollo de la vacuna, la interpretación de la patogénesis de la enfermedad y la calibración de las medidas de control de la pandemia. Actualmente, existe un conocimiento todavía limitado de la respuesta inmune del huésped al SARS-CoV-2. En general, por los conocimientos que hoy tenemos parece que la inmunidad al SARS-CoV-2 puede ser

duradera pero no óptima. Los anticuerpos son solo una parte fácilmente medible de la inmunidad. Son la parte humoral, que neutralizan a las partículas virales circulantes, pero quien los produce, que son los linfocitos B, y a largo plazo los linfocitos B de memoria (que son como las unidades de élite ya entrenadas, pero no muy numerosas), sí que son de más larga duración y se reactivan y se ponen a trabajar produciendo nuevos anticuerpos si se encuentran una re-infección. Además, cada vez hay más evidencias de la importancia en esta enfermedad de la inmunidad celular, los linfocitos T, que se ocupan de destruir las células infectadas, las fábricas de virus, y que complementan a la inmunidad humoral, también con su correspondiente versión de linfocitos T de memoria de más larga duración. Esta es la inmunidad inducida por la infección natural, pero sin duda, las vacunas pueden hacerlo mejor.

El ciclo de desarrollo de una vacuna, del laboratorio a la clínica es el siguiente:

Pruebas preclínicas: Los científicos prueban una nueva vacuna en células y luego se la administran a animales como ratones o monos para ver si produce una respuesta inmune. Hemos confirmado 93 vacunas preclínicas en desarrollo activo.

Pruebas de seguridad FASE 1: Los científicos administran la vacuna a un pequeño número de personas para probar la seguridad y la dosis, así como para confirmar que estimula el sistema inmunológico.

Ensayos ampliados FASE 2: Los científicos administran la vacuna a cientos de personas divididas en grupos, como niños y ancianos, para ver si la vacuna actúa de manera diferente en ellos. Estos ensayos prueban aún más la seguridad y la capacidad de la vacuna para estimular el sistema inmunológico.

Ensayos de eficacia FASE 3: Los científicos administran la vacuna a miles de personas y esperan ver cuántos se infectan, en comparación con los voluntarios que recibieron un placebo. Estos ensayos pueden determinar si la vacuna protege contra el coronavirus. En junio, la Food and Drug Administration (FDA) dijo que una vacuna contra el coronavirus tendría que proteger al menos al 50% de las personas vacunadas para que se considere eficaz. Además, los ensayos de fase 3 son lo suficientemente grandes como para revelar evidencia de efectos secundarios relativamente raros que podrían pasarse por alto en estudios anteriores.

Ensayos de seguimiento FASE 4: Examinan los efectos a largo plazo una vez el fármaco ha sido comercializado. Este tipo de estudios sirven para monitorizar la efectividad de la intervención, recoger información sobre posibles efectos adversos asociados con su uso generalizado o si ofrece beneficios adicionales.

Aprobación anticipada o limitada: China y Rusia han aprobado vacunas sin esperar los resultados de los ensayos de fase 3. Los expertos dicen que el proceso apresurado tiene serios riesgos.

Aprobación: Los reguladores de cada país revisan los resultados del ensayo y deciden si aprueban o no la vacuna. Durante una pandemia, una vacuna puede recibir una autorización de uso de emergencia antes de obtener una aprobación formal. Una vez que se autoriza una vacuna, los investigadores continúan monitoreando a las personas que la reciben para asegurarse de que sea segura y efectiva.

Fases combinadas: Una forma de acelerar el desarrollo de vacunas es combinar fases. Algunas vacunas contra el coronavirus se encuentran ahora en ensayos de fase 1/2, por ejemplo, en los que se prueban por primera vez en cientos de personas.

A continuación, se describen brevemente una serie de vacunas que se están probando en humanos y que están en diferentes fases de desarrollo. Se ha agrupado en vacunas genéticas, vacunas con vectores virales, vacunas basadas en proteínas y vacunas inactivadas o atenuadas.

VACUNAS GENÉTICAS

Vacunas que transportan uno o más genes propios del coronavirus a nuestras células para provocar una respuesta inmunitaria¹⁰¹. Los esfuerzos de la vacuna frente a la COVID-19 marcan el primer uso de vacunas de tipo ARNm jamás evaluado¹⁰².

Moderna e Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos. Fase 3

El laboratorio Moderna desarrolla vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm). En enero, comenzaron a desarrollar una vacuna frente al coronavirus. En marzo, la compañía puso la primera vacuna frente al SARS-CoV-2 en ensayos en humanos, que arrojó resultados prometedores. La vacuna ha pasado a la fase 3, que comenzó el 27 de julio. La prueba final se está ensayando en 30.000 personas sanas en 89 lugares de Estados Unidos. Calculan que hasta finales de 2020 o principios de 2021 no alcanzará las cifras necesarias para tener resultados completos. Se aplicará vía intramuscular (IM) en dos dosis. Los datos preclínicos publicados muestran la inducción de anticuerpos neutralizantes y células T CD8, así como protección, en modelos de ratón. Los datos clínico publicados muestran seguridad, pero la dosis más alta causa efectos adversos graves en el 20% de los vacunados; induce la producción de anticuerpos neutralizantes en el 100% de los vacunados y respuestas de células T CD4 en algunos de ellos^{103,104}.

BioNTech, Laboratorio Pfizer y Fosun Pharma Fases 2/3 - Fases Combinadas

La empresa alemana BioNTech inició una colaboración

con Pfizer y el fabricante de medicamentos chino Fosun Pharma para desarrollar una vacuna de ARNm que se administrará vía IM en dos dosis. El 27 de julio, las empresas anunciaron el inicio de un ensayo fases 2/3 con 30.000 voluntarios en Estados Unidos y otros países, incluidos Argentina, Brasil y Alemania. En un estudio intermedio, las empresas informaron que después de recibir la primera dosis, los voluntarios experimentan principalmente efectos secundarios leves a moderados. El 12 de septiembre, Pfizer y BioNTech anunciaron que buscarían aumentar su prueba en Estados Unidos a 43.000 participantes. Datos preclínicos publicados muestran fuertes respuestas de anticuerpos y células T en modelos de ratón. Los datos clínicos indican seguridad títulos altos de anticuerpos neutralizantes y respuestas de linfocitos T CD4 y CD8¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Zydyus Cadila. Fase 2

En julio, el fabricante de vacunas indio Zydyus Cadila comenzó a probar una vacuna basada en ADN. Se administra vía intradérmica en tres dosis. Iniciaron un ensayo Fase 2 el pasado 6 de agosto. Información preclínica parece indicar respuesta inmunitaria en varias especies animales.

CureVac. Fase 2

En junio, la compañía inició un ensayo fase 1 de su vacuna de ARNm y en agosto registró un ensayo fase 2. Se administrará vía IM en dos dosis. Datos preclínicos sugieren protección en modelos animales CureVac ha colaborado con la compañía Tesla de Elon Musk en la creación de "micro-fábricas" de ARNm, que potencialmente podría implementarse en todo el mundo para producir miles de millones de dosis de la vacuna.

Imperial College de Londres y Morningside Ventures

Fases 1/2 - Fases Combinadas

Los investigadores del Imperial College de Londres han desarrollado una vacuna de ARN "autoamplificadora", que aumenta la producción de una proteína viral para estimular el sistema inmunológico. Se administrará vía IM en dos dosis. Los datos muestran que se inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y respuestas de células T en modelos de ratón. Comenzaron los ensayos fases 1/2 el 15 de junio y se han asociado con Morningside Ventures para fabricar y distribuir la vacuna a través de una nueva empresa llamada VacEquity Global Health¹⁰⁸.

AnGes, Universidad de Osaka y Takara Bio Fases 1/2 - Fases Combinadas

El 30 de junio, la empresa de biotecnología japonesa AnGes anunció que había comenzado los ensayos fase 1 de una vacuna basada en ADN, desarrollada en asociación con la Universidad de Osaka y Takara Bio. Comenzaron a reclutar personas para el ensayo fase 2 a finales de agosto. Se administrará vía IM en dos dosis.

Arcturus Therapeutics y Duke-NUS Medical School Fases 1/2 - Fases Combinadas

La empresa Arcturus Therapeutics, con sede en California, y la Escuela de Medicina Duke-NUS de Singapur, han desarrollado una vacuna de ARNm. Tiene un diseño "autorreplicante" que conduce a una mayor producción de proteínas virales. Se administrará vía IM en una dosis. Las pruebas en animales mostraron protección. En agosto, Arcturus Therapeutics inició un ensayo de fase 1/2 en el Hospital General de Singapur y parece indicar que se producen niveles altos de anticuerpos neutralizantes después de una sola inyección.

Inovio. Fase 1

La empresa estadounidense Inovio ha desarrollado vacunas basadas en ADN que se administran en la piel con pulsos eléctricos desde un dispositivo manual. Tienen vacunas en ensayos clínicos para una serie de enfermedades, y en junio anunciaron datos provisionales de un ensayo fase 1 sobre la Covid-19¹⁰⁹. Se administrarán dos dosis repetidas de inyección intradérmica mediante electroporación. No encontraron efectos adversos graves y midieron la respuesta inmunitaria en 34 de los 36 voluntarios. Sin embargo, Inovio aún no ha publicado los resultados detallados de estos estudios. El 28 de septiembre, la F.D.A. anunció que había puesto la vacuna en suspensión clínica parcial debido a dudas sobre el dispositivo de administración.

Genexine. Fase 1

La empresa coreana Genexine comenzó a probar la seguridad de una vacuna basada en ADN en junio. Estiman pasar a los ensayos Fase 2 en el otoño. Se administrará vía IM en dos dosis.

Academia de Ciencias Médicas Militares, Suzhou Abogen Biosciences y Walvax Biotechnology - Fase 1

En junio, investigadores chinos de la Academia de Ciencias Médicas Militares, Suzhou Abogen Biosciences y Walvax Biotechnology anunciaron que comenzarían los primeros ensayos de seguridad de su país con una vacuna basada en ARNm, llamada ARCoV. Los datos sugieren que se induce producción de anticuerpos neutralizantes en ratones. Está sin confirmar, pero parece que se administrará vía IM en dos dosis.

VACUNAS CON VECTORES VIRALES

Son vacunas que contienen virus diseñados para transportar genes de coronavirus. Algunas vacunas de vectores virales entran en las células y hacen que produzcan proteínas virales. Otros vectores virales se replican lentamente, transportando proteínas de coronavirus en su superficie.

CanSino Biologics y Academia de Ciencias Médicas Militares

Fase 3 - Aprobada para uso limitado

La empresa china CanSino Biologics desarrolló una

vacuna basada en un adenovirus llamado Ad5, en asociación con el Instituto de Biología de la Academia de Ciencias Médicas Militares de ese país. Se administrará en dosis única IM. En mayo, publicaron resultados prometedores de un ensayo de seguridad Fase 1¹¹⁰, y en julio informaron que sus ensayos Fase 2 mostraron que la vacuna producía una fuerte respuesta inmunitaria. En una parte importante de los participantes del ensayo se produjo inmunidad vectorial preexistente¹¹¹. En un movimiento sin precedentes, el ejército chino aprobó la vacuna el 25 de junio por un año como un "medicamento especialmente necesario". A partir de agosto, CanSino comenzó a ejecutar ensayos de fase 3 en varios países, incluidos Arabia Saudita, Pakistán y Rusia.

Instituto de Investigación Gamaleya Fase 3 - Aprobada para uso anticipado

El Instituto de Investigación Gamaleya, que forma parte del Ministerio de Salud de Rusia, lanzó ensayos clínicos en junio de una vacuna que llamaron Gam-Covid-Vac. Es una combinación de dos adenovirus, Ad5 y Ad26, ambos diseñados con un gen de coronavirus, que se administrará en dosis única IM, pero no descartan utilizar una segunda dosis como recuerdo. El 11 de agosto se anunció que un regulador de salud ruso había aprobado la vacuna, rebautizada como Sputnik V, incluso antes de que comenzaran los ensayos de Fase 3. Los expertos en vacunas condenaron la medida como arriesgada, y Rusia luego se retractó del anuncio, diciendo que la aprobación era un "certificado de registro condicional", que dependería de los resultados positivos de los ensayos Fase 3. Esos ensayos, inicialmente planeados para solo 2,000 voluntarios, se expandieron a 40.000. En un pequeño estudio, encontraron que Sputnik producía anticuerpos contra el coronavirus y efectos secundarios leves.

Johnson & Johnson. Fase 3

Johnson & Johnson desarrolló vacunas para el Ébola y otras enfermedades con Ad26 y ahora ha creado una para el coronavirus. Se administrará en dosis única IM. La vacuna ha proporcionado protección en experimentos con monos¹¹². La compañía comenzó los ensayos fase 1/2 en julio e inició los ensayos fase 3 en septiembre con 60.000 participantes. El 12 de octubre paralizó este último ensayo por la aparición de una "enfermedad inexplicable" en un participante.

AstraZeneca y Universidad de Oxford Fases 2/3 - Fases Combinadas

Es una vacuna en desarrollo por la empresa británico-sueca AstraZeneca y la Universidad de Oxford basada en un adenovirus de chimpancé llamado ChAdOx1. Se administrará en dosis única IM. Datos muestran que previene la neumonía, pero no la transmisión en monos¹¹³. En su ensayo fase 1/2, los desarrolladores de vacunas no detectaron efectos secundarios graves. Se dispone de información que muestra seguridad y buena inducción de anticuerpos neutralizantes y activación

de células T en más del 90% de los vacunados¹¹⁴. La vacuna comenzó los ensayos fase 2/3 en Inglaterra e India, así como los ensayos fase 3 en Brasil, Sudáfrica y Estados Unidos. El 6 de septiembre, AstraZeneca detuvo los ensayos globales de la vacuna para investigar a un voluntario, que desarrolló una forma de inflamación llamada mielitis transversa.

Merck e IAVI Preclínico

Es una vacuna de vector viral que emplea virus de la estomatitis vesicular, el mismo enfoque que Merck utilizó con éxito para producir la primera vacuna aprobada para el Ébola. Merck e IAVI están planificando un ensayo Fase 1 que se espera que comience a fines de 2020.

VACUNAS BASADAS EN PROTEÍNAS

Vacunas que contienen proteínas de coronavirus, pero no material genético. Algunas vacunas contienen proteínas completas y otras contienen fragmentos de ellas.

Novavax. Fase 3

Novavax fabrica vacunas uniendo proteínas a partículas microscópicas. Ha utilizado esta tecnología para diferentes enfermedades, su vacuna contra la gripe finalizó el ensayo Fase 3 en marzo. La compañía inició ensayos para una vacuna Covid-19 en mayo. Se administrará vía IM en dos dosis. Después de obtener resultados prometedores de estudios preliminares en monos y humanos, con producción de altos niveles de anticuerpos neutralizantes, Novavax lanzó un ensayo fase 2 en Sudáfrica en agosto en 2.900 personas. En septiembre Novavax inició un ensayo fase 3 en el que se inscribieron hasta 10.000 voluntarios en el Reino Unido. Probablemente tendrán resultados a principios de 2021. Se está diseñando un ensayo Fase 3 más grande que se iniciará en octubre en los Estados Unidos.

Instituto de Biología Médica de la Academia China de Ciencias Médicas y Anhui Zhifei Longcom Fase 2

En julio, la empresa china Anhui Zhifei Longcom inició los ensayos fase 2 de una vacuna que es una combinación de proteínas virales y un adyuvante que estimula el sistema inmunológico. Se administrará vía IM en dos o tres dosis. La compañía es parte de Chongqing Zhifei Biological Products y se ha asociado con la Academia China de Ciencias Médicas.

Clover Biopharmaceuticals, GSK y Dynavax Fase 1

Clover Biopharmaceuticals ha desarrollado una vacuna que contiene proteínas de espículas de los coronavirus. Para estimular aún más el sistema inmunológico, la vacuna se administra junto con los llamados adyuvantes fabricados por la farmacéutica británica GSK y la compañía estadounidense Dynavax. Se administrará vía IM en dos dosis. Clover inició un ensayo fase 1 en junio. Los datos

sugieren la inducción en la producción de anticuerpos neutralizantes en modelos animales. En septiembre, la compañía anunció que estaba ampliando el ensayo y anticipó que iniciará un ensayo fase 2 para finales de 2020.

Vaxine. Fase 1

La empresa australiana Vaxine ha desarrollado una vacuna que combina proteínas virales con un adyuvante que estimula el sistema inmunológico. Se administrará vía IM en dosis única. Los ensayos fase 1 comenzaron durante el verano y se espera que los ensayos de fase 2 se inicien a finales de año.

Medicago, GSK y Dynavax. Fase 1

Medicago, con sede en Canadá, financiada en parte por el fabricante de cigarrillos Philip Morris, utiliza una especie de tabaco para fabricar vacunas. Liberan genes de virus en las hojas de tabaco y las células vegetales crean capas de proteínas que imitan a los virus. En julio, Medicago inició ensayos fase 1 sobre una vacuna Covid-19 a base de plantas en combinación con adyuvantes de GSK y Dynavax. Se administrará vía IM en dos dosis. Parece que hay respuesta de anticuerpos en ratones. Han planificado iniciar los ensayos Fase 2/3 en octubre.

Universidad de Queensland y CSL. Fase 1

Una vacuna de la Universidad de Queensland (Australia) administra proteínas virales alteradas para generar una respuesta inmune más fuerte. Los experimentos con modelos animales mostraron que la vacuna producía anticuerpos neutralizantes. La Universidad inició ensayos Fase 1 en julio, combinando las proteínas con un adyuvante elaborado por CSL. Se administrará vía IM en dos dosis. Si los resultados son positivos, CSL avanzará en los ensayos clínicos de última etapa para finales de 2020.

Kentucky BioProcessing. Fase 1

Se está desarrollando una segunda vacuna a base de tabaco en Kentucky BioProcessing, una subsidiaria estadounidense de British American Tobacco, el fabricante de Lucky Strike y otros cigarrillos. Al igual que Medicago, Kentucky BioProcessing diseña una especie de tabaco llamada *Nicotiana benthamiana* para producir proteínas virales. La compañía utilizó anteriormente esta técnica para fabricar un medicamento llamado Zmapp para el Ébola. Después de las pruebas preclínicas en la primavera, registraron un ensayo fase 1 para su vacuna contra el coronavirus en julio. Se administrará vía IM en dos dosis.

Medigen y Dynavax. Fase 1

El fabricante de vacunas Medigen está fabricando una vacuna hecha de una combinación de proteínas de espículas y un adyuvante de Dynavax. La información preclínica indica que hay producción de anticuerpos neutralizantes y células T. Se administrará vía IM en dos dosis. Han registrado un ensayo Fase 1 que comenzará en septiembre.

VACUNAS DE CORONAVIRUS INACTIVADAS O ATENUADAS

Son vacunas creadas a partir de coronavirus atenuados o que han sido inactivados con productos químicos.

Sinovac Biotech

Fase 3 - Aprobada para uso limitado

La empresa china Sinovac Biotech está probando una vacuna inactivada llamada CoronaVac. Se administrará vía IM en dos dosis. En junio, la compañía anunció que los ensayos fases 1/2 en 743 voluntarios no encontraron efectos adversos graves y produjeron una buena respuesta inmunitaria, es decir, seguridad e inmunogenicidad¹¹⁵. Posteriormente, en julio, Sinovac inició un ensayo fase 3 en Brasil seguido de otros en Indonesia y Turquía. El 16 de septiembre, registraron un ensayo fase 1/2 de la vacuna para niños. El gobierno chino dio a la vacuna Sinovac una aprobación de emergencia para uso limitado en julio.

Sinopharm y Wuhan

Fase 3 - Aprobada para uso limitado

El Instituto de Productos Biológicos de Wuhan desarrolló una vacuna de virus inactivado, que la empresa estatal china Sinopharm sometió a pruebas clínicas. Se administrará vía IM en dos dosis. El ensayo fases 1/2 mostró que la vacuna produjo anticuerpos en voluntarios, algunos de los cuales experimentaron fiebre y otros efectos secundarios. Iniciaron ensayos fase 3 en Emiratos Árabes Unidos en julio, y en Perú y Marruecos en agosto. El 14 de septiembre, Emiratos Árabes Unidos autorizó la aprobación de emergencia para que la vacuna de Sinopharm se use en trabajadores de la salud.

Sinopharm y Beijing

Fase 3 - Aprobada para uso limitado

Sinopharm también comenzó a probar una segunda vacuna de virus inactivado, esta desarrollada por

el Instituto de Productos Biológicos de Beijing. Se administrará vía IM en dos dosis. Los datos preclínicos muestran anticuerpos neutralizantes y protección en modelos animales¹¹⁶. Después de realizar los primeros ensayos clínicos en China, iniciaron ensayos fase 3 en los Emiratos Árabes Unidos y Argentina. Durante el verano, el gobierno chino le dio la aprobación para inyectar a cientos de miles de personas con sus dos vacunas experimentales. El 14 de septiembre, Emiratos Árabes Unidos dio la aprobación de emergencia para que la vacuna de Sinopharm se use en los trabajadores de la salud antes de que la propia compañía Sinopharm compartiera datos que indicasen que era segura y eficaz.

Instituto de Biología Médica de la Academia China de Ciencias Médicas.

Fase 2

Investigadores del Instituto de Biología Médica de la Academia China de Ciencias Médicas, que diseñaron vacunas para la poliomielitis y la hepatitis A, iniciaron un ensayo fase 2 de una vacuna de virus inactivado en junio. Se administrará vía IM en dos dosis.

Bharat Biotech, Consejo Indio de Investigación Médica e Instituto Nacional de Virología

Fase 2

En colaboración con el Consejo Indio de Investigación Médica y el Instituto Nacional de Virología, la empresa india Bharat Biotech diseñó una vacuna llamada Covaxin basada en una forma inactivada del coronavirus. Los estudios en modelos animales muestran protección. Se administrará vía IM en dos dosis.

Para contener este virus y otros virus nuevos, no hay lugar para el error o la relajación de los más altos estándares de todos los componentes de la vigilancia, prevención y control de infecciones.

Bibliografía

- Novotny JS, Gonzalez Rivas JP, Kunzova S, Skladana M, Pospisilova A, et al. Association between stress and depressive symptoms and the Covid-19 pandemic. medRxiv. 2020.07.28.20163113.
- Röhr S, Müller F, Jung F, Apfelbacher C, Seidler A, Riedel-Heller SG. Psychosocial Impact of Quarantine Measures During Serious Coronavirus Outbreaks: A Rapid Review. Psychiatr Prax. 2020 May;47:179-89.
- Charoensukmongkol P, Phungsoonthorn T. The effectiveness of supervisor support in lessening perceived uncertainties and emotional exhaustion of university employees during the COVID-19 crisis: the constraining role of organizational intransigence. J Gen Psychol. 2020. 21 Jul:1-20.
- Teasdale E, Santer M, Geraghty AW, Little P, Yardley L. Public perceptions of non-pharmaceutical interventions for reducing transmission of respiratory infection: systematic review and synthesis of qualitative studies. BMC Public Health. 2014. 11 Jun;14:589.
- Guidelines for non-pharmaceutical interventions to reduce the impact of COVID-19 in the EU/EEA and the UK. 24 September 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
- Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPU, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? BMJ. 2020 Aug 25;370:m3223.

7. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2020;395(10242):1973-87.
8. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge – clean care is safer care. Ginebra, World Health Organization; 2009 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44102>
9. Qualls N, Levitt A, Kanade N, Wright-Jegede N, Dopson S, Biggerstaff M, et al. Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza - United States, 2017. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and reports*. 2017;66(1):1-34.
10. van Doremalen N, 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. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382:1564-7.
11. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020;323:1610-2.
12. Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk Factors of Healthcare Workers With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China. *Clin Infect Dis*. 2020;17 Mar.
13. Yip L, Bixler D, Brooks DE, Clarke KR, Datta SD, Dudley S, et al. Serious Adverse Health Events, Including Death, Associated with Ingesting Alcohol-Based Hand Sanitizers Containing Methanol - Arizona and New Mexico, May-June 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69:1070-3.
14. Gormley NJ, Bronstein AC, Rasimas JJ, Pao M, Wratney AT, Sun J, et al. The rising incidence of intentional ingestion of ethanol-containing hand sanitizers. *Crit Care Med*. 2012;40:290-4.
15. Bandiera L, Pavar G, Pisetta G, Otomo S, Mangano E, Seckl JR, et al. Face Coverings and Respiratory Tract Droplet Dispersion. *medRxiv*. 2020.08.11.20145086.
16. MacIntyre CR, Chughtai AA. A rapid systematic review of the efficacy of face masks and respirators against coronaviruses and other respiratory transmissible viruses for the community, healthcare workers and sick patients. *Int J Nurs Stud*. 2020;108:103629.
17. Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. Masks Do More Than Protect Others During COVID-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer. *J Gen Intern Med*. 2020;Jul 31 :1-4.
18. Royal Society, British Academy. Face masks and coverings for the general public: Behavioural knowledge, effectiveness of cloth coverings and public messaging. London: The Royal Society; 202]. <https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/set-c/set-c-facemasks.pdf?la=en-GB&hash=A22A87CB28F7D6AD9BD93BBCBFC2BB24>
19. Fischer EP, Fischer MC, Grass D, Henrion I, Warren WS, Westman E. Low-cost measurement of facemask efficacy for filtering expelled droplets during speech. *Sci Adv*. 2020;2 Sep:6(36). <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd3083>
20. Zangmeister CD, Radney JG, Vicenzi EP, Weaver JL. Filtration Efficiencies of Nanoscale Aerosol by Cloth Mask Materials Used to Slow the Spread of SARS-CoV-2. *ACS Nano*. 2020;14(7):9188-200.
21. Konda A, Prakash A, Moss GA, Schmoltdt M, Grant GD, Guha S. Aerosol Filtration Efficiency of Common Fabrics Used in Respiratory Cloth Masks. *ACS Nano*. 2020;14(5):6339-47.
22. Lustig SR, Biswakarma JJH, Rana D, Tilford SH, Hu W, Su M, et al. Effectiveness of Common Fabrics to Block Aqueous Aerosols of Virus-like Nanoparticles. *ACS Nano*. 2020;14(6):7651-8.
23. Varallyay C, Li N, Case B, Wolf B. Material Suitability Testing for Nonmedical Grade Community Face Masks to Decrease Viral Transmission During a Pandemic. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020:1-7.
24. Aydin O, Emon B, Cheng S, Hong L, Chamorro LP, Saif MTA. Performance of fabrics for home-made masks against the spread of COVID-19 through droplets: A quantitative mechanistic study. *Extreme Mechanics Letters*. 2020;40:100924.
25. Schünemann HJ, Akl EA, Chou R, Chu DK, Loeb M, Lotfi T, et al. Use of facemasks during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):954-5.
26. Seale H, Dyer CEF, Abdi I, Rahman KM, Sun Y, Qureshi MO, et al. Improving the impact of non-pharmaceutical interventions during COVID-19: examining the factors that influence engagement and the impact on individuals. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):607.
27. Aragaw TA. Surgical face masks as a potential source for microplastic pollution in the COVID-19 scenario. *Mar Pollut Bull*. 2020;159:111517.
28. Chen Y-J, Qin G, Chen J, Xu J-L, Feng D-Y, Wu X-Y, et al. Comparison of Face-Touching Behaviors Before and During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2020;3(7).
29. Coia JE, Ritchie L, Adisesh A, Makison Booth C, Bradley C, Bunyan D, et al. Guidance on the use of respiratory and facial protection equipment. *J Hosp Infect*. 2013;85(3):170-82.
30. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Use of gloves in healthcare and non-healthcare settings in the context of the COVID 19 pandemic [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/gloves-healthcare-and-non-healthcare-settings-covid-19>
31. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Environmental-persistence-of-SARS-CoV-2-virus-Options-for-cleaning2020-03-26_0.pdf
32. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report-115. Geneva: WHO; 2020 [cited 14 September 2020]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200514-covid-19-sitrep-115.pdf?sfvrsn=3fce8d3c_6
33. World Health Organization (WHO). Natural ventilation for infection control in health-care settings [Internet]. Geneva: WHO; 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44167/9789241547857_eng.pdf?sequence=1
34. American Society of Heating, Refrigerating and Air Conditioning Engineers (ASHRAE). ASHRAE Position Document on Infectious Aerosols [Internet]. Atlanta: ASHRAE; 2020. https://www.ashrae.org/file%20library/about/position%20documents/pd_infectiousaerosols_2020.pdf
35. Federation of European Heating, Ventilation and Air Conditioning Associations (REHVA). REHVA COVID-19 guidance document, 3 April 2020. Brussels: REHVA; 2020. https://www.rehva.eu/fileadmin/user_upload/REHVA_COVID-19_guidance_document_ver2_20200403_1.pdf

36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 testing strategies and objectives. 15 September 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing-strategies-and-objectives#no-link>
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19, 8 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation>
38. Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, Schmid D, Bustos N, Braeue T, et al. Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe – preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(26):2001214.
39. Martellucci CA, Sah R, Rabaan AA, Dhama K, Casalone C, Arteaga-Livias K, et al. Changes in the spatial distribution of COVID-19 incidence in Italy using GIS-based maps. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):30.
40. World Health Organization (WHO). Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza [Internet]. Geneva: WHO; 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329438/9789241516839-eng.pdf?ua=1>
41. Cowling BJ, Ali ST, Ng TWY, Tsang TK, Li JCM, Fong MW, et al. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*. 2020;5(5):e279-e88.
42. Kucharski AJ, Klepac P, Conlan AJK, Kissler SM, Tang ML, Fry H, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1151-1160.
43. Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, Gioannini C, Litvinova M, Merler S, et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*. 2020;368(6489):395-400.
44. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/contact-tracing-covid-19-evidence-scale-up-assessment-resources>
45. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;4(4):Cd013574.
46. Aleta A, Martín-Corral D, Pastore y Piontti A, Ajelli M, Litvinova M, Chinazzi M, et al. Modelling the impact of testing, contact tracing and household quarantine on second waves of COVID-19. *Nat Hum Behav*. 2020;4(9):964-971.
47. Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, Hayden F, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, national and community measures. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):88-94.
48. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eleventh update, 10 August 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-20200810.pdf>
49. Suarez-Gonzalez A. Detrimental effects of confinement and isolation in the cognitive and psychological health of people living with dementia during COVID-19: emerging evidence. London: International Long-Term Care Policy Network; 2020. <https://ltccovid.org/2020/07/01/detrimental-effects-of-confinement-and-isolation-on-the-cognitive-and-psychological-health-of-people-living-with-dementia-during-covid-19-emerging-evidence/>
50. Evandrou M, Falkingham J, Qin M, Vlachantoni A. Older and 'staying at home' during lockdown: analysis of informal care receipt during the COVID-19 pandemic amongst people aged 70 and over in the UK. *SocArXiv*. 2020.
51. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance on the provision of support for medically and socially vulnerable populations in EU/EEA countries and the UK during the COVID-19 pandemic, 3 July 2020. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Medically-and-socially-vulnerable-populations-COVID-19.pdf>
52. Block P, Hoffman M, Raabe IJ, Dowd JB, Rahal C, Kashyap R, et al. Social network-based distancing strategies to flatten the COVID-19 curve in a post-lockdown world. *Nat Hum Behav*. 2020;4(6):588-596.
53. United Kingdom, Department of Health and Social Care. Guidance. Meeting people from outside your household. London: Department of Health and Social Care; 2020. <https://www.gov.uk/guidance/meeting-people-from-outside-your-household-from-4-july>
54. Willem L, Abrams S, Petrof O, Coletti P, Kuylen E, Libin P, et al. The impact of contact tracing and household bubbles on deconfinement strategies for COVID-19: an individual-based modelling study. *medRxiv*. 2020.07.01.20144444.
55. Comas-Herrera A, Zalakaín J, Litwin C, Hsu AT, Lemmon E, Henderson D, et al. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence [Internet]. London: International Long-term Care Policy Network (ILPN) and Care Policy and Evaluation Centre (CPEC) at the London School of Economics and Political Science (LSE); 2020 [updated 26 June 2020]. <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/>
56. Team EPHE, Danis K, Fonteneau L, Georges S, Daniau C, Bernard-Stoecklin S, et al. High impact of COVID-19 in long-term care facilities, suggestion for monitoring in the EU/EEA, May 2020. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(22).
57. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections in long-term care facilities. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-long-term-care-facilities>
58. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(46):1800516.
59. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of COVID-19 at long-term care facilities in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-COVID-19-long-term-care-facilities-EU-EEA>
60. Medecins Sans Frontieres (MSF). Why protecting and supporting staff in care homes during COVID-19 is so vital. Geneva: MSF; 2020 [updated 24 April 2020]. <https://www.msf.org/why-protecting-staff-care-homes-during-covid-19-so-vital>

61. Medecins Sans Frontieres (MSF). Left behind in the times of COVID-19. Brussels: MSF; 2020. <https://www.msf.org/sites/msf.org/files/2020-07/Left%20behind%20-%20MSF%20care%20homes%20in%20Belgium%20report.pdf>
62. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pillar 6: Infection prevention and control. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/coronavirus/threats-and-outbreaks/covid-19/prevention-and-control/monitoring-4>
63. World Health Organization (WHO). Preventing and managing COVID-19 across long-term care services: Policy brief, 24 July 2020. Geneva: WHO; 2020. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Long-term_Care-2020.1
64. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Strengthening the Health Systems Response to COVID-19 - Technical guidance #6, 21 May 2020 (produced by the WHO European Region). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/pages/strengthening-the-health-system-response-to-covid-19/technical-guidance-and-checklists/strengthening-the-health-systems-response-to-covid-19-technical-guidance-6,-21-may-2020-produced-by-the-who-european-region>
65. Ebrahim SH, Memish ZA. COVID-19 – the role of mass gatherings. *Travel Med Infect Dis.* 2020; Mar-Apr;34.
66. Abobaker A, Raba AA, Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19 [publicado en línea antes de la impresión, 10 de junio de 2020]. *J Med Virol.* 2020;92:2458–64.
67. Uso racional del equipo de protección personal frente a la COVID-19 y aspectos que considerar en situaciones de escasez graves. Ginebra, World Health Organization; 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331810/WHO-2019-nCoV-IPC_PPE_use-2020.3-spa.pdf
68. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge – clean care is safer care. Ginebra, World Health Organization; 2009 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44102>
69. Hand Hygiene: Why, How & When? Ginebra, World Health Organization; 2009 https://www.who.int/gpsc/5may/Hand_Hygiene_Why_How_and_When_Brochure.pdf
70. How to put on and take off personal protective equipment (PPE). Ginebra, World Health Organization; 2020 <https://www.who.int/csr/resources/publications/putontakeoffPPE/en/>
71. Honda H, Iwata K. Personal protective equipment and improving compliance among healthcare workers in high-risk settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(4):400-406.
72. Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. Ginebra, World Health Organization; 2014 <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-prevencion-control-atencion-sanitaria.pdf>
73. CDC e ICAN. Best Practices for Environmental Cleaning in Healthcare Facilities in Resource-Limited Settings. Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, CDC; Ciudad del Cabo (Sudáfrica); 2019 <https://www.cdc.gov/hai/prevent/resource-limited/envi-ronmental-cleaning.html> <http://www.icanet-work.co.za/icanguideline2019/>
74. Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19. Ginebra, World Health Organization; 2020 <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1277966/retrieve>
75. Rutala, WA, Weber, DJ., 2019. Best practices for disinfection of noncritical environmental surfaces and equipment in health care facilities: A bundle approach. *Am J Infect Control* 47, A96–A105.
76. Decontamination and reprocessing of medical devices for health care facilities. Ginebra, World Health Organization; 2016 <https://www.who.int/infection-prevention/publications/decontamination/en/>,
77. Agua, saneamiento, higiene y gestión de desechos en relación con el virus de la COVID-19: orientaciones provisionales. Ginebra, World Health Organization; 2020 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331929/WHO-2019-nCoV-IPC_WASH-2020.3-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y,
78. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y et al. Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1320-1323.
79. Chan J, Yuan S, Kok K, To K, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-523.
80. 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* 2020;382(13):1199-1207.
81. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
82. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 — United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(9):245-246.
83. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, Ong SWX, Gum M, Lau SK, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun.* 2020; 11: 2800.
84. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW et al. Aerosol and Surface Transmission Potential of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.03.23.20039446; <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>
85. Health Information and Quality Authority (HIQA). Evidence summary for asymptomatic transmission of COVID-19. 21 April 2020. Dublin: HIQA; 2020. <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-04/Evidence-summary-for-asymptomatic-transmission-of-COVID-19.pdf>
86. Koh WC, Naing L, Rosledzana MA, Alikhan MF, Chaw L, Griffith M, et al. What do we know about SARS-CoV-2 transmission? A systematic review and meta-analysis of the secondary attack rate, serial interval, and asymptomatic infection. *medRxiv.* 2020.05.21.20108746.
87. Aguilar JB, Faust JS, Westafer LM, Gutierrez JB. A Model Describing COVID-19 Community Transmission Taking into Account Asymptomatic Carriers and Risk Mitigation. *medRxiv.* 2020.03.18.20037994.
88. Huang L-S, Li L, Dunn L, He M. Taking Account of Asymptomatic Infections in Modeling the Transmission Potential of the COVID-19 Outbreak on the Diamond Princess Cruise Ship. *medRxiv.* 2020.04.22.20074286.
89. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7:e35797.

90. Hui DS. Epidemic and emerging coronaviruses (severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome). *Clin Chest Med.* 2017;38:71-86.
91. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission of COVID-19 to health care personnel during exposures to a hospitalized patient — Solano County, California, febrero de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:472-476. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e5>
92. Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19. Ginebra, World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332657>
93. How to perform a particulate respirator seal check. Ginebra, World Health Organization; 2008. <http://www.who.int/csr/resources/publications/respiratorsealcheck/en/>
94. Manejo clínico de la COVID-19. Ginebra, World Health Organization; 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332638>
95. 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.* 2020;323:1502-3.
96. Community-based health care, including outreach and campaigns, in the context of the COVID-19 pandemic. WHO y UNICEF, 2020 <https://www.uni-csf.org/media/68811/file/Guidance-Community-based-Healthcare.pdf>
97. Telemedicine opportunities and development in member states. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2010 https://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf,
98. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med.* 2011;104:510-20.
99. Hanney SR, Wooding S, Sussex J, Grant J. From COVID-19 research to vaccine application: why might it take 17 months not 17 years and what are the wider lessons?. *Health Res Policy Sys.* 2020;18,61:1-10.
100. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581:465-9.
101. Beasley DWC. New international guidance on quality, safety and efficacy of DNA vaccines. *npj Vaccines.* 2020;5,53.
102. Haq EU, Yu J, Guo J. Frontiers in the COVID-19 vaccines development. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9,24.
103. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature.* 2020;5 Agos.
104. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;14 Jul.
105. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020;12 Agos 12.
106. Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. RNA-Based COVID-19 Vaccine BNT162b2 Selected for a Pivotal Efficacy Study. *medRxiv [Preprint].* 2020;20 Agos.
107. Laczko D, Hogan MJ, Toulmin SA, Hicks P, Lederer K, Gaudette BT, et al. single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in mice. *Immunity.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.019>.
108. McKay PF, Hu K, Blakney AK, Samnuan K, Brown JC, Penn R, et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nat Commun.* 2020;9 Jul;11(1):3523.
109. Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1).
110. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;13 Jun;395:1845-54.
111. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;15 Aug 15;396:479-88.
112. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* 2020;30 Jul.
113. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020;30 Jul.
114. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020; 15 Aug;396:467-478.
115. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CoV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020;6 Aug;182:713-21.
116. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020;3 Jul;369:77-81.