



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 775

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad proveniente de estudios observacionales y modelos matemáticos sugiere que las intervenciones no farmacológicas de salud pública, ya sea de contención (como pruebas de detección, aislamiento de casos o rastreo de contactos), de mitigación (como distanciamiento social), o de supresión (como clausuras, aislamiento social o restricciones en la movilidad), ya sea solas o combinadas, son efectivas para reducir la transmisión del virus, atrasar el pico epidémico, reducir la ocupación de camas de terapia intensiva, el número de nuevos casos y muertes por COVID-19. Las medidas de supresión mostraron los mejores resultados en términos de reducción de la transmisibilidad viral, obteniendo el aislamiento social solo o combinado con otras estrategias reducciones del 46% de la misma y un número de reproducción de entre 0,97 a 1,43; mientras que la restricción de la movilidad, un número de reproducción de 1,05. Le siguieron en efectividad las medidas de contención con pruebas de detección, aislamientos de casos y rastreo de contactos con un número de reproducción del 1,7 al 2,5. Sin embargo, el grado de efectividad varía entre las diferentes intervenciones o combinaciones de intervenciones, siendo la estimación precisa de este efecto dificultosa debido a que dependen en gran medida del acatamiento social y del momento de la epidemia en que son implementadas.

Organismos internacionales y entidades de salud pública de diferentes países relevados recomiendan enfáticamente la adopción temprana de intervenciones no farmacológicas de salud pública para contener el impacto de la pandemia ya que son, hasta el momento, las medidas más eficaces en la reducción de la propagación del virus, del número de nuevos casos y de la mortalidad asociada a COVID-19, si bien varían en cuanto al tipo de políticas priorizadas y la intensidad de su aplicación.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Donato M, Perelli L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Intervenciones no farmacológicas de salud pública en la pandemia por COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 775, Buenos Aires, Argentina. 14 de Mayo de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés Coronavirus Disease 2019) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 17 de mayo su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 4,801,875 casos y la muerte 316,671 personas.²

El período de incubación de la infección por 2019-nCoV es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.³ La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³ El departamento de medicina interna del Hospital de Brigham de la escuela de medicina de Harvard ha postulado una clasificación clínico-terapéutica de la enfermedad que divide el curso de la misma en diferentes etapas y a su vez identifica dos subconjuntos patológicos superpuestos pero diferentes entre sí, desencadenados el primero de ellos por el virus y el segundo por la respuesta del huésped al virus.⁴

Las etapas a su vez son las siguientes:

Etapas I (leve), infección temprana: La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el virus se multiplica, principalmente en el sistema respiratorio. El diagnóstico en esta etapa incluye PCR (su sigla del inglés *Polymerase Chain Reaction*) de muestras respiratorias, junto con imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anormalidades significativas. El tratamiento en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. En pacientes que no evolucionan clínicamente a otras etapas de la enfermedad, el pronóstico y la recuperación son excelentes. Es en esta etapa donde se contemplaría el uso de tratamientos específicos que tendrían por objeto reducir la carga viral del paciente.

Etapas II compromiso pulmonar: En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO₂/FiO₂ de <300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan una linfopenia profunda, junto con elevación de las transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no en forma marcada. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de sostén debido a que no se ha establecido aún un tratamiento antiviral específico, aunque sería en esta etapa donde teóricamente mostrarían un mayor grado de eficacia.

Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica: Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados. La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras. Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores como la interleucina (IL)-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral-

α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La Troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) también se puede elevar. Existen terapias en investigación para el estadio III que consisten en el uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte en una disfunción multiorgánica irreversible. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre.⁴

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo.³ La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). En una serie de 138 casos tratados en China, la mediana de estadía hospitalaria entre los pacientes egresados vivos fue de 10 días.⁵ Esta serie de casos, reportó que el 26% de los mismos requirió ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y que el 4,3% había fallecido. Otro reporte en cambio, sobre 41 casos reportó que el 32% había ingresado a UTI y el 15% de éstos había fallecido. Debido a que la epidemia se encuentra en curso, aún existe incertidumbre acerca del real valor de la tasa de letalidad del COVID-19.^{5,6}

Debido a que no existe un fármaco o vacuna específica, actualmente la mejor estrategia poblacional para lidiar con la pandemia es la prevención de la infección con medidas no farmacológicas.^{3,7,8} Estas intervenciones fueron componentes esenciales de la salud públicas en epidemias anteriores para frenar la transmisión e incluyen medidas como aislar a las personas enfermas, localizar contactos, cierres y cancelación de eventos masivos, medidas de distanciamiento social, reducción del transporte, etc.⁹ Estas medidas apuntan a reducir la transmisión, retrasando el tiempo y reduciendo el tamaño del pico epidémico, ganando tiempo para preparar adecuadamente el sistema de salud, como también dar tiempo para el potencial desarrollo de vacunas y medicamentos específicos.⁹

Inicialmente el cierre de la ciudad de Wuhan, epicentro de la pandemia, junto con restricciones de viaje entre ciudades durante las vacaciones del año nuevo chino fue la primer medida para ralentizar la propagación del COVID-19. También a estas medidas China sumó mejoras en el rastreo, búsqueda de contactos, pruebas de detección, aislamiento y la notificación de sospechas de enfermedad, como las principales medidas; sin embargo no lograron contener la propagación del virus transformándose rápidamente en una pandemia.⁹ Las estrategias para mitigar la propagación son recomendadas y actualizadas periódicamente por la OMS través su Grupo Asesor Científico y Técnico para Riesgos Infecciosos (STAG-IH, su sigla del inglés *Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards*) sobre la base de evaluaciones diarias a medida que se obtiene información del brote a nivel mundial.¹⁰

En este documento se pretende evaluar la eficacia de las medidas no farmacológicas de salud pública a nivel mundial para la prevención y control de la pandemia por COVID-19.

2. Tecnología

Las intervenciones no farmacológicas pueden clasificarse, según fases progresivas, en intervenciones de contención, mitigación, o supresión.^{11,12} Las intervenciones de **contención** son las que se implementan cuando se identifican los primeros casos con el propósito de interrumpir la transmisión de la enfermedad y prevenir su expansión. Generalmente, incluyen medidas de identificación de los casos y rastreos de los contactos. Las intervenciones de **mitigación** se emplean cuando el número de casos aumenta y existe una escasa posibilidad de encontrar una relación entre los mismos. Estas intentan reducir o aplanar el pico epidémico para dejar con capacidad de respuesta al sistema de salud

e incluyen medidas relacionadas al distanciamiento individual, como el aislamiento de casos sospechosos en sus hogares, cuarentena para contactos estrechos de los casos sospechosos, distanciamientos social de las personas con mayor riesgo, etc.^{11,12} Las intervenciones de **supresión** tienen como objetivo detener la epidemia y mantener el número de casos en niveles bajos de manera indefinida mediante la reducción del número efectivo de reproducción (R_t) de la infección. Este representa el número promedio de infecciones en el momento t por caso de infección sobre el curso de una epidemia. Si el R_t es mayor que 1 significa que las infecciones aumentarán, cuanto mayor a 1 sea más rápidamente crecerá, hasta que la epidemia alcance su punto máximo y eventualmente disminuya debido a la adquisición de la inmunidad colectiva.¹³ Las intervenciones de supresión necesariamente combinan medidas poblacionales, como el distanciamiento de comunidades y el cierre de colegios, guarderías y universidades, con distanciamiento individual.^{11,14} La mayor dificultad con las medidas de supresión es que al finalizarlas se puede generar un segundo pico de infección, por lo que es aconsejable que se mantengan hasta la aparición de una vacuna y que siempre se levanten de forma gradual.¹⁴

Las medidas no farmacológicas para la prevención y control de la pandemia por COVID-19 pueden variar a gran escala entre países o jurisdicciones, y deben ir acompañadas de medidas de educación e higiene de la población.¹⁵

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Tabla 1. Resumen de las intervenciones no farmacológicas consideradas^{11,15}

Intervención	Descripción
Aislamiento social	Consiste en el confinamiento de la población general a sus hogares. Habitualmente implementada en la fase de supresión .
Clausuras	Clausura de escuelas públicas, de universidades, de iglesias y otros centros de culto religioso, de bares y otros centros sociales, de negocios no esenciales, de reuniones masivas, etc. Habitualmente implementada en la fase de supresión .
Restricciones en la movilidad	Prohibición de viajes no esenciales internacional, restricciones de entrada para visitantes de ciertos países, clausura de fronteras o ciudades. Habitualmente implementada en la fase de supresión .
Distanciamiento social	Distanciamiento social de personas de la tercera edad u otras poblaciones vulnerables, o población general. La OMS (Organización Mundial de la Salud) recomienda tener una distancia mayor a un metro con cualquier persona, en especial si éstas tienen síntomas respiratorios. Medida que suele iniciarse en la fase de mitigación y se mantiene en la fase de supresión .
Pruebas de detección, aislamiento de casos y rastreo de contactos.	Pruebas intensivas a la población en general, sistemas de monitoreo (muertes y enfermedades sospechosas), aplicaciones móviles para rastreo de interacciones, rastreo estricto de contactos, detección de temperatura y estado de salud en los aeropuertos, estaciones, etc. El aislamiento de casos sintomáticos y el rastreo de contactos como una medida temprana de contención. Medida que suele iniciarse en la fase de contención y se mantiene en las fases siguientes.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y recomendaciones de organismos internacionales de las intervenciones no farmacológicas de salud pública en la pandemia por COVID-19.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas y guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en *medRxiv* en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 2. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Población general
Intervención	Intervenciones no farmacológicas de salud pública solas o en combinación (distanciamiento social, aislamiento social y/o selectivo, suspensión del transporte, higiene personal, limpieza, testeo masivo, etc)
Comparador	No hacer nada
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: reducción de la tasa de mortalidad, de la tasa de infección, de ingresos hospitalarios, del ingreso a unidad de cuidados intensivos, del requerimientos de tratamiento farmacológico específico, del requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, del tiempo de estadía hospitalaria, del número de reproducción (R). Seguridad: número de muertos asociados a la intervención, número de infecciones asociados con la intervención, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, datos o parámetros utilizados por modelos matemáticos, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de de salud públicas.

5. Resultados

Se incluyeron dos RS, ocho modelos matemáticos, dos ETS y diez documentos de políticas de salud públicas en la pandemia de COVID-19. En la Tabla 3 se resumen los resultados de eficacia de los estudios incluidos.

5.1 Eficacia y seguridad

Aislamiento social solo o combinado con otras estrategias

Nussbaumer-Streit y cols. publicaron el 8 de abril del 2020 una RS Cochrane con el objetivo de evaluar las medidas de aislamientos social solo o combinado con otras estrategias en individuos que tuvieron contacto con casos confirmados de COVID-19, que viajaron desde países con un brote declarado o que viven en regiones con alta transmisión de la enfermedad.¹⁶ Se incluyeron 29 estudios de cuales diez estudios eran modelos matemáticos en COVID-19, cuatro eran estudios observacionales y 15 estudios de modelos matemáticos basados en las epidemias por SARS y MERS. Para la evaluación de la combinación de las medidas de aislamiento con otras estrategias (distanciamiento social, aislamiento individual, cierre de escuelas, restricciones en el transporte, etc) para controlar el COVID-19 se incluyeron siete modelos. Un modelo fue realizado en Reino Unido (Ferguson 2020) basado en simulaciones centradas en los individuos y seis modelos SEIR (Susceptibles-Expuestos-Infectados-Recuperados) China y Corea del Sur.¹¹ Para modelo de Reino Unido con un R basal de 2,4 se estimó que medidas combinadas solo en individuos reducirían en un 49% de las muertes, tendría una reducción en la ocupación de camas de terapia intensiva en un 67%; mientras que si se realizaran medidas colectivas se alcanzarían un R_t cercano a 1. Para Corea del Sur un estudio simuló que habría

casi cinco millones de casos de COVID-19 sin implementar ninguna medida, y que al implementar medidas de prevención y control que puedan reducir la tasa de transmisión en un 90% a 99%, el número de casos sería de 25.000 a 20.000. Para China un estudio estimó que el efecto de la cuarentena comunitaria redujeron el pico de transmisiones en 45,7%. Finalmente no se halló evidencia del efecto del aislamiento de los viajeros de un país con un brote declarado por COVID-19, sin embargo evidencia indirecta basada en infecciones por SARS y MERS demostraron una pequeña reducción de la incidencia de casos y muertes para esta intervención.

Hunter y cols. publicaron el 6 de mayo del 2020 un estudio cuasi experimental con el objetivo de evaluar el impacto de las intervenciones no farmacológicas en el control de la pandemia de COVID-19 en 30 países de Europa.¹⁷ Se realizó un análisis primario utilizando modelos mixtos aditivos generalizados bayesianos (GAMM, su sigla del inglés *Generalised Additive Mixed Models*). Respecto al estado basal, el aislamiento social solo (permitiendo solo contacto con personas del mismo hogar y ejercicio al aire libre) obtendría un incremento del riesgo relativo de casos de 1,47 si se implementara de uno a siete días después del inicio de la epidemia y un pico a los 22 a 28 días con un riesgo incremental de 2,58. La estimación del número de muertes obtuvo un aumento del riesgo de 1,30 si se implementara de uno a siete días después, obteniendo un pico de 2,23 de 15 a 21 días después. Esta intervención sola no se asoció con ningún impacto adicional sobre la incidencia de casos y muertes.

Flaxman y cols. publicaron el 30 de marzo del 2020 el reporte número 13 de un modelo matemático del Colegio Imperial de Londres con el objetivo de estimar el impacto de las intervenciones no farmacológicas en el control de la pandemia de COVID-19 en once países europeos (Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Noruega, España, Suecia, Suiza y Reino Unido).¹³ Los datos utilizados fueron hasta el 28 de marzo, donde la mayoría de estas intervenciones habían comenzado del 12 al 14 de marzo en los países incluidos. La media del número de reproducción inicial (R_0) estimado entre los países incluidos fue de 3,87 (IC 95%: 3,01 a 4,66), mientras que las estimaciones actuales (luego de tomar las medidas de cierre de ciudades, prohibición de eventos públicos, cierre de escuelas, auto aislamiento y distanciamiento social) la media del R_t fue de 1,43 (desde 0,97 para Noruega a una media de 2,64 para Suecia) con una reducción del 64% de casos en comparación con los valores previos a las intervenciones. Al comparar las muertes predichas bajo el modelo sin intervención con las muertes predichas por este modelo con la intervención, se estimó un total de 59.000 (IC 95%: 21.000 a 120.000) muertes evitadas debido a las intervenciones al 31 de marzo para los once países. Siendo para Italia y España de 38.000 (IC 95%: 13.000 a 84.000) y de 16.000 (IC 95%: 5.400 a 35.000) muertes evitadas, respectivamente. El modelo también analizó cinco intervenciones (cierre de ciudades, prohibición de eventos públicos, cierre de escuelas, auto aislamiento y distanciamiento social) ajustadas por si fueron realizadas por el gobierno en respuesta a COVID-19 o fue posterior a otras intervenciones, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Chen y col. publicaron el 27 de abril del 2020 un modelo matemático de regresión lineal pre impreso con el objetivo de evaluar la efectividad de las medidas no farmacológicas para el control del COVID-19 en 16 países de los cinco continentes, que incluye a la Argentina.¹⁸ La tasa general de reproducción media ajustada en los últimos días desde que se confirmó el caso número 100 (R_t) para todos los países fue de 0,96 (IC 95% 0,94 a 0,98). Argentina ($R_d=0,97$) junto a China, Corea del Sur y Australia fueron los países con intervenciones más efectivas sobre el control de la pandemia; mientras que Estados Unidos y el Reino Unido fueron los más ineficientes. Argentina también estuvo entre los países con el menor número de casos acumulados, tanto observados como estimados.

Leung y cols. publicaron el 8 de abril del 2020 un modelo matemático SEIR con el objetivo de evaluar la efectividad de las medidas no farmacológicas para el control del COVID-19 y estimar el impacto de la flexibilización de las mismas en China.¹⁹ Para esto se evaluó el efecto de flexibilizar las intervenciones

no farmacológicas y de distanciamiento social después de que la infección se haya controlado inicialmente pero no eliminado en distintas regiones de China distintas a Hubei. El estudio definió cuatro etapas para su simulación, etapa 1 donde se implementaron intervenciones ($R_t=1$), etapa 2 donde las intervenciones fueron flexibilizadas ($R_t=R_2>1$), etapa 3 donde las intervenciones de la etapa 1 se implementaron nuevamente ($R_t=1$) y la etapa 4 donde se implementaron intervenciones más agresivas que las de las etapas 1 y 3 ($R_t=R_4<1$) para volver a la prevalencia de la enfermedad al nivel previo a la flexibilización. El ejercicio de simulación estimó que un aumento en la transmisibilidad ($R_t>1$) que podría dar la flexibilización de estas medidas aún cuando el tamaño de la epidemia todavía fuera pequeño probablemente incurriría en pérdidas de salud y económicas, incluso si las nuevas intervenciones pudieran llevar la prevalencia de casos nuevamente al nivel previo a la relajación.

Banholzer y cols publicaron el 28 de abril del 2020 un estudio no revisado por pares donde estimaron empíricamente la reducción relativa del número de nuevos casos atribuidos a cada intervención no farmacológica destinada a controlar la pandemia.²⁰ Realizaron un análisis entre países utilizando casos documentados hasta el 15 de abril de 2020 incluyendo datos de 20 países (Estados Unidos, Canadá, Australia, quince países de la Unión Europea, Noruega y Suiza). A partir de este modelo cuantificaron la reducción relativa del número de nuevos casos atribuibles a cada intervención, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido hasta que las medidas se hicieron efectivas, los efectos potenciales a partir del día de la semana en que fueron aplicadas y las diferencias en la velocidad de propagación de la enfermedad de un país a otro. Consideraron un intervalo de siete días entre la aplicación de las medidas y su potencial impacto. Dentro de las medidas de aislamiento social solo o combinado con otras estrategias este estudio estimó que la prohibición de las reuniones sociales se asociaría a una reducción del número de nuevos casos en un 34 % (IC 95%: 21 a 45 %).

Clausuras

Flaxman y cols. publicaron el 30 de marzo del 2020 el reporte número 13 de un modelo matemático bayesiano del Colegio Imperial de Londres, ya mencionado en el presente informe, con el objetivo de estimar el impacto de las intervenciones no farmacológicas en el control de la pandemia de COVID-19 en once países europeos (Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Noruega, España, Suecia, Suiza y Reino Unido).¹³ Para las intervenciones de cierre de ciudades, prohibición de eventos públicos, cierre de escuelas el modelo estimó una reducción media del R_t de aproximadamente del 50, 13 y 20%, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando estas intervenciones se analizaron ajustadas según si fueron realizadas por el gobierno en respuesta a COVID-19 o fue posterior a otras intervenciones.

Hunter y cols. publicaron el 6 de mayo del 2020 un estudio cuasi experimental, ya descrito en el presente informe, con el objetivo de evaluar el impacto de las intervenciones no farmacológicas en el control de la pandemia de COVID-19 en 30 países de Europa.¹⁷ Las intervenciones individuales consistentes en la restricción de reuniones masivas, cierre de escuelas y cierre de servicios no esenciales se asociaron a la reducción de la incidencia de casos y muertes, sin embargo el cierre de comercios (bares, restaurantes, ect) no se asoció con con estas variables. Respecto al estado basal, la restricción de reuniones masivas obtuvo un aumento del riesgo medio con pico de nuevos casos de 1,32 rápidamente en la primer semana desde el inicio de la epidemia cayendo a 0,66 a los 36 días después; mientras que para la incidencia de muertes, este obtuvo una disminución del riesgo de 0,76 y 0,49, respectivamente. Para el cierre de escuelas se estimó un pico del riesgo de nuevos casos de 1,47 en la primer semana desde el inicio de la epidemia y de 0,14 a los 36 días después; mientras que para la incidencia de muertes se obtuvo un riesgo de 3,14 en la segunda semana y 0,55 a los 36 días. Para el cierre de servicios no esenciales el pico de riesgo para nuevos casos fue de 1,15 en la segunda semana desde el inicio de la epidemia cayendo a 0,76 a los 36 días después; mientras que para la

indidencia de muertes este fue de 1,44 en la cuarta semana y 0,77 a los 36 días. Finalmente, el cierre inicial de comercios obtuvo el pico de riesgo para nuevos casos de 1,18 en la primer semana desde el inicio de la epidemia disminuyendo a 0,32 a los 36 días después; mientras que para la incidencia de muertes este fue de 1,07 en las primeras dos semanas y 0,37 a los 36 días.

Viner y cols. publicaron el 1 de mayo del 2020 una RS con el objetivo de evaluar el cierre de escuelas y otras prácticas de distanciamiento social en las escuelas en control de la pandemia por coronavirus.²¹ Se incluyeron 16 estudios, donde uno de ellos incluía los coronavirus 229E, NL63, OC43 y HKU1; cinco estudios aún no publicados y un informe se referían a la pandemia de COVID-19; y nueve por SARS. Este estudio no halló datos sobre la contribución relativa del cierre de escuelas al control de la transmisión del SARS-CoV-2. Datos provenientes del brote de SARS en China, Hong Kong y Singapur sugieren que el cierre de escuelas no contribuyó al control de la epidemia, ya que los estudios de modelado del SARS produjeron resultados contradictorios.

Banholzer y cols., ya mencionado en el presente informe, el cierre de los locales comerciales se asoció a una reducción del número de nuevos casos en un 36% (IC 95%: 20 a 48%), los cierres de fronteras con una reducción del 31% (IC 95%: 19 a 42 %) y las prohibiciones de trabajo en actividades comerciales no esenciales en un 31 % (IC 95%: 16 a 44 %).²⁰ Las prohibiciones de eventos masivos se asociaron a una reducción del 23% (IC95%: 8 a 35 %) y los cierres de escuelas con una reducción del 8% (IC95%: 0 a 23 %) en el número de nuevos casos, siendo ésta última una de las medidas con menor impacto.

Restricciones en la movilidad

Kucharsky y cols. publicaron el 11 de marzo del 2020 un modelo dinámico de transmisión estocástico SEIR con el objetivo de determinar el R_t en Wuhan y a nivel mundial.²² El estudio estimó que el R_t en Wuhan disminuyó, una semana luego de introducir las restricciones de viaje el día 23 de enero, de 2,35 (IC 95%: 1,15 a 4,77) a 1,05 (IC 95%: 0,41 a 2,39). Estos resultados se corresponden con el modelo de Kraemer y cols. publicado el 1 de mayo del 2020 donde también concluye que a partir de las medidas drásticas tomadas en Wuhan, principalmente en las restricciones en el transporte a partir del 23 de enero, éstas ayudaron a disminuir la tasa de transmisión y la incidencia de contagios en China.²³

Chinazzi y cols. publicaron el 6 de marzo del 2020 un modelo global de transmisión de enfermedades por metapoblación que evaluó el efecto de las restricciones en transporte, especialmente el cierre de aeropuertos, en China el control del COVID-19.²⁴ Para modelar la propagación internacional utilizaron un Modelo Global de Epidemia y Movilidad (GLEAM, su sigla del inglés *Global Epidemic and Mobility Model*), un modelo epidémico espacial, estocástico y basado en el individuo; y diviendo en subgrupos de individuos que ocupaban los estados SEIR. El modelo estimó que con diferentes tasas de reducción del transporte y R_0 para el 23 de enero desde y hacia Wuhan (media de casos 117.584; IC 90%: 62.468 a 199.581) tendría un impacto moderado en la incidencia de nuevos casos para las demas regiones de China continental, aunque si lo tendría a nivel internacional con el cierre total del transporte en Wuhan con una reducción del 77% de los casos. Solo la combinación de la reducción en el flujo del transporte y de la transmisibilidad en un 50% ($R_0=0,5$) en China demostró ser la estrategia que mas fuertemente reduciría los nuevos casos a nivel mundial. El modelo también demostró que una reducción del transporte en China en solitario no lograría bajar el pico de contagios (solo lo atrasaría), mostrandose este pico mas dependiente de la tasa transmisibilidad usada.

En el previamente citado estudio de Banholzer y cols la restricción en la movilidad fue asociada a una reducción del 5 % (IC95%: 0 a 14 %) en el número de nuevos casos y fue, junto con los cierres de escuelas, una de las medidas menos eficaces entre las intervenciones de salud pública consideradas en este análisis.²⁰

Pruebas de detección, aislamiento de casos y rastreo de contactos

Nussbaumer-Streit y cols. publicaron el 8 de abril del 2020 una RS Cochrane ya descrita en el presente informe con el objetivo de evaluar las medidas de aislamientos social solo o combinado con otras estrategias en individuos que tuvieron contacto con casos confirmados de COVID-19, que viajaron desde países con un brote declarado o que viven en regiones con alta transmisión de la enfermedad.¹⁶ Para evaluar la efectividad del aislamiento de individuos que estuvieron en contacto con un caso COVID-19 confirmado se incluyeron cuatro modelos matemáticos donde uno estaba basado en simulaciones centradas en los individuos de Reino Unido, y tres modelos SEIR en China y datos epidemiológicos del comportamiento del COVID-19 de una población en un crucero. Estas simulaciones demostraron que las medidas de aislamiento en personas expuestas a casos confirmados o sospechosos evitó del 44% al 67% de nuevos casos y el 31% al 34% de de las muertes en comparación con ninguna medida basados en diferentes escenarios, mientras que número de R_t disminuirían a 2,4 para Reino Unido y a 1,78 para la población del crucero.

Kucharski y cols. publicaron un 29 de abril del 2020 un estudio de modelo matemático aún no publicado, ya descrito en el presente informe, con el objetivo de evaluar la efectividad del aislamiento, distanciamiento social, pruebas de detección y rastreo individual de posibles contagios para el control del COVID-19 en diferentes escenarios de Reino Unido.²⁵ Las estrategias de autoaislamiento de casos, combinadas con pruebas de rastreo y seguimiento individual (manuales o por aplicaciones) reducirían significativamente la transmisión del virus respecto al no control en un 44 a 65%; mientras que en el caso del autoaislamiento y las pruebas masivas por separados, esa reducción sería del 2 al 32%; mientras que el autoaislamiento combinado con el seguimiento individual sería del 44 al 61%. La estrategia de rastreo masivo sola arrojó el peor pronóstico, con un R_t de 2,5 y una reducción del 2,2% respecto a no tomar ninguna medida. Por otra parte para el autoaislamiento solo, se estimó un R_t de 1,7 y una reducción del 32%, mientras que cuando se combina con seguimiento individual el R_t fue del 1 al 1,4 respecto a no tomar ninguna medida.

Tabla 3. Resumen de la eficacia de las intervenciones

Intervención	Estudio	Transmisibilidad	Otros resultados
<i>Aislamiento social solo o combinado con otras estrategias</i>	Nussbaumer-Streit y cols. ¹⁶	Reino Unido: $R_0=2,4$ a un R_t aprox a 1. China: reducción del 45,7%.	Reino Unido: reducción del 49% de las muertes y 67% de la ocupación de camas de terapia intensiva. Corea del Sur: una reducción de la tasa de transmisión en un 90% o 99% representaría un número de casos del 0,5% y 0,4% respecto si no se tomaran medidas, respectivamente.
	Hunter y cols. ¹⁷	ND	Europa (30 países): retraso del pico epidemico (RRI=2,58) de casos a las cuatro semanas y de muertes (RRI=2,23) a las tres semanas.
	Flaxman y cols. ¹³	Europa (8 países): $R_0=3,87$, reducción media de R_t a 1,43.	Europa (8 países): reducción del 64% de casos y 59.000 muertes evitadas.
	Chen y col. ¹⁸	Argentina: $R_d=0,97$ desde que se confirmó el caso número 100.	ND

<i>Clausuras</i>	Banholzer y cols. ²⁰	ND	Reducción del número de nuevos casos del 34 % (IC 95%: 21 a 45 %)
	Flaxman y cols. ¹³	Europa (8 países): reducción del 50% para el cierre de ciudades, 13% para prohibición de eventos públicos y 20% para el cierre de escuelas.	ND
	Hunter y cols. ¹⁷	ND	Cierre de servicios no esenciales pico epidémico (RRI=1,15) a la segunda semana y de muerte (RRI=1,44) a la cuarta semana. Cierre de comercios pico epidémico (RRI=1,18) a la primera semana y de muerte (RRI=1,07) a la dos semana.
	Viner y cols. ²¹	Cierre de escuelas y otras medidas en las escuelas: ND	ND
	Banholzer y cols. ²⁰	ND	Cierre de los locales comerciales: reducción del número de nuevos casos de 36% (IC 95%: 20 a 48%). La prohibición de trabajo en actividades comerciales no esenciales 31% (IC 95%: 16 a 44 %) de reducción en el número de nuevos casos. Las prohibiciones de eventos masivos se asociaron a una reducción de 23 % (IC95%: 8 a 35%) Cierres de escuelas con una reducción del 8% (IC95%: 0 a 23%) Cierres de fronteras con una reducción del 31% (IC 95%: 19 a 42%)
<i>Restricciones en la movilidad</i>	Kucharsky y cols. ¹⁶	Wuhan: $R_t=1,05$	ND
	Chinazzi y cols. ²⁴	ND	China: Reducción el 77% de los casos a nivel mundial.
	Banholzer y cols. ²⁰	ND	Reducción del 5 % (IC95%: 0 a 14%) en el número de nuevos casos
<i>Pruebas de detección, aislamiento de casos y rastreo de contactos</i>	Nussbaumer-Streit y cols. ¹⁶	Aislamiento de casos y contactos. Reino Unido: $R_t=2,4$ Crucero: $R_t=1,78$	Aislamiento de casos y contactos del 44% al 67% de nuevos casos y el 31% al 34% de las muertes.
	Kucharsky y cols. ²⁵	Reino Unido: autoaislamiento de casos con rastreo y seguimiento, reducción del 44 a 65%. Autoaislamiento solo $R_t=1,7$ y reducción del 32%.	ND

	Pruebas de rastreo sola un R_t de 2,5 y reducción del 2,2%.	
--	---	--

ND=no disponible, RRI = riesgo relativo incremental.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó el primero de mayo del 2020 un documento de respuesta rápida donde se relevó la evidencia clínica y las GPC sobre la efectividad de las medidas de supresión consistente en el aislamiento comunitario u hogareño comparadas con el no aislamiento o el aislamiento hospitalario en pacientes con diagnóstico o sospecha de COVID-19.²⁶ El informe concluye que no se halló la evidencia que evalúe la efectividad de estas medidas para la prevención de la transmisión de COVID-19. La síntesis rápida de evidencia elaborada por la Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED) de la Universidad de Antioquia elaboró un documento donde evalúan intervenciones no farmacológicas para la contención, mitigación y supresión de la infección por COVID-19.¹⁴ En este documento concluyen que la efectividad aislada de cualquier intervención no farmacológica puede ser limitada; sin embargo, aplicadas en forma conjunta han mostrado generar un alto impacto en la reducción de la transmisión de la enfermedad, del empleo de los servicios de salud y la mortalidad. Si bien se sugieren el uso temprano de medidas combinadas y estrictas, elaboran un listado de las diferentes intervenciones no farmacológicas de acuerdo con la ponderación de su impacto.

5.3 Recomendaciones de países y de Organismos Internacionales

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó el 3 de abril del 2020 un documento para que se apliquen medidas de distanciamiento social y relacionadas con los viajes para disminuir la transmisión viral y aplanar la curva epidémica, tanto para aliviar el impacto sobre la utilización de servicios de salud como para ganar tiempo para cuando estén disponibles las medidas farmacéuticas específicas, actualmente objeto de investigación y desarrollo.²⁷ La organización recomienda que las medidas, solas o en combinación según el contexto, deberían implementarse lo antes posible después de la determinación del escenario de transmisión. Añade que la interrupción de las medidas debería seguir un abordaje escalonado y ser acorde con la situación de riesgo local y que la modificación de las medidas debería ser determinada por el monitoreo de la evolución de la pandemia. Para los grandes países, como Argentina, donde diferentes escenarios de transmisión pueden estar presentes simultáneamente en áreas geográficas no contiguas, la implementación de las medidas en todo el territorio del país en su conjunto debe ser determinada por el escenario correspondiente al de mayor intensidad de transmisión. Un enfoque diferenciado o escalonado que se aplica a nivel subnacional podría considerarse en países grandes y/o federales.^{2,27}

El gobierno nacional de Argentina, aduciendo que reduciendo el contacto se reducirán las posibilidades de contagio, decretó el aislamiento social, preventivo y obligatorio desde el 20 de marzo del 2020 por el que estableció que todas las personas que habitan en el país o se encuentren en él en forma temporaria deberán permanecer en sus domicilios habituales.²⁸ Al momento de realizar el presente documento, esta medida se extiende hasta el 24 de mayo y prohíbe de concurrir (salvo actividades exceptuadas) a lugares de trabajo, circular por rutas, vías y espacios públicos, y solo se podrá realizar desplazamientos mínimos e indispensables para aprovisionarse de artículos de limpieza, medicamentos y alimentos. Durante la vigencia del aislamiento también se prohibió la realización de eventos culturales, recreativos, deportivos, religiosos ni de ninguna otra índole que impliquen la

conurrencia de personas; se suspendió la apertura de locales, centros comerciales, establecimientos mayoristas y minoristas, y cualquier otro lugar que requiera la presencia de personas.²⁸

En Ministerio de Salud de Brasil, en relación a las medidas no farmacológicas, publicó en su página web recomendaciones sobre medidas de distancia social, “etiqueta respiratoria” (cubrirse nariz y boca con un pañuelo o estornudar sobre el codo y evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca con las manos sin lavar) higiene de manos como las medidas únicas y más eficientes en la lucha contra la pandemia.²⁹ Además, recomiendan mantener una distancia mínima de 2 metros de cualquier persona que tosa o estornude y evitar el contacto físico con otras personas, especialmente con ancianos y los enfermos crónicos, y mantenerse en su casa hasta la mejoría. En relación a medidas de distanciamiento social destacan que no impiden la transmisión, sino que tienen como objetivo principal reducir su velocidad. Dividen estas medidas según su intensidad en bloqueo total, distanciamiento social ampliado y distanciamiento selectivo. En estas descripciones destacan los perjuicios económicos asociados a la intensidad de estas medidas y remarcan que el distanciamiento social selectivo para grupos de riesgo posibilitaría la reanudación de la actividad laboral y económica, la creación gradual de la inmunidad de rebaño y la reducción de los traumas sociales debidos al desapego social.²⁹

El Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos publicó el 12 de marzo del 2020 un documento informativo relacionado a COVID-19, donde menciona las intervenciones no farmacológicas para detener la transmisión como estrategias en la fase de mitigación y destaca la importancia de estas estrategias hasta la llegada de un fármaco o una vacuna específicos.³⁰ Si bien no es taxativo en cuanto a las recomendaciones que elabora, menciona que las estrategias pueden variar según el nivel de transmisión, las características de su población y comunidad, de la capacidad local para aplicarlas, y que pueden ampliarse o reducirse en función de la evolución de la situación local. Dentro de las estrategias considera actividades mínimas, moderadas y sustanciales según el impacto de COVID-19 en cada comunidad y las divide según la locación o actividad a las que están destinadas (individuos y familias en casa, escuelas/cuidado de niños, geriátricos, lugares de trabajo, de culto religioso y centros de atención médica). Una medida de las que menciona es el distanciamiento social y elaboró una guía específica donde afirma que limitar el contacto cara a cara con los demás es la mejor manera de reducir la propagación de COVID-19 y aconseja mantener una distancia de al menos dos metros aproximadamente de otras personas, no reunirse en grupos y mantenerse alejado de lugares concurridos y evitar las reuniones masivas.³¹

El Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, del inglés *European Centre for Disease prevention and Control*) publicó el 23 de marzo del 2020 un informe que destaca las decisiones sobre cuándo y cómo aplicar las medidas de distanciamiento social, que deben estar siempre informadas, pero que raramente se basarán en la evidencia existente, por lo que consideraciones sociales y políticas deben ser abordadas adecuadamente.³² Añade que la incertidumbre alrededor de la detección de casos de COVID-19 y/o de muertes fuera de las cadenas de transmisión conocidas es una señal fuerte para que se considere tomar medidas de distanciamiento social, como el cierre de lugares de trabajo, escuelas, la cancelación de reuniones masivas y la cuarentena de las zonas afectadas ya que es probable que la aplicación temprana, decisiva, rápida, coordinada y exhaustiva de medidas sean más eficaces para frenar la propagación del virus. Es clave para el éxito de las medidas la consideración de factores sociales y políticos, así como la forma de comunicar las medidas. También subrayan la necesidad de velar por la protección de los derechos humanos y tomar medidas de apoyo económico como asegurar la provisión de productos y servicios.³²

El Sistema Nacional de Salud de Reino Unido brinda recomendaciones acerca de las medidas de distanciamiento social como restricciones de salidas de los hogares solamente para la compra de artículos de primera necesidad, realizar ejercicio una vez al día, de cualquier necesidad médica, para

proporcionar atención o ayudar a una persona vulnerable.³³ En relación a las actividades laborales se permite viajar por motivos de trabajo, sólo cuando no es posible el teletrabajo. Incluso para las actividades permitidas se debe minimizar el tiempo fuera del hogar y asegurarse de estar a aproximadamente dos metros de cualquier persona ajena al hogar.³³ Mientras que el Gobierno Británico publicó una guía que brinda directrices acerca del cierre de comercios como bares, restaurantes, librerías, hoteles y gimnasios; permaneciendo quedar abiertos mercados de alimentos y ferreterías.³⁴ Dentro de las medidas tomadas se permite el ejercicio físico en exteriores con convivientes o con una persona no conviviente respetando el distanciamiento de dos metros, y agrega que si bien paulatinamente pueden flexibilizarse estas medidas, personas en grupos de riesgo deben minimizar todo contacto con el exterior, excepto para tratamiento médico o necesidades de urgencia.³⁴

La Agencia de Salud Pública de Canadá (PHAC, del inglés *Public Health Agency of Canada*), en colaboración con expertos en salud pública canadienses, elaboró un documento de orientación para las autoridades de salud pública federales con el fin de apoyar la gestión de los casos y contactos de COVID-19 dentro de sus jurisdicciones basada en la información científica disponible y en la opinión de expertos.³⁵ El mismo recomienda que las personas infectadas que no requieren atención hospitalaria convivan en un entorno adecuado en el que se pueda proporcionar un aislamiento efectivo y una vigilancia apropiada. El aislamiento en el hogar debe continuar por un mínimo de 10 días desde el inicio de los síntomas o según las indicaciones de la PHAC. Los criterios para interrumpir el aislamiento en el hogar incluyen: que hayan transcurrido al menos 10 días desde el inicio de los primeros síntomas o desde la confirmación por el laboratorio de un caso asintomático, que el caso no haya requerido hospitalización, que el caso sea afebril y que haya mejorado clínicamente. Se recomienda que el sistema de atención primaria de la salud proporcione una vigilancia activa diaria de los casos siempre que sea factible en función de los recursos disponibles.³⁵

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Infectología, Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, Sociedad Argentina de Hematología y a la Asociación Argentina de Hemoterapia Inmunoematología y Terapia Celular.

Informe de Respuesta Rápida

Intervenciones no farmacológicas de salud pública en la pandemia por COVID-19

Fecha de realización: 14 de Mayo del 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 14 de mayo del 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (Patient Isolation[Mesh] OR Quarantine[Mesh] OR Quarantine*[tiab] OR Patient Isolat*[tiab] OR Social Distan*[tiab] OR Social Isolat*[tiab] OR Early Diagnos*[tiab])

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2020.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2020. Accessed 14 april, 2020.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Published 2020. Accessed 16 april, 2020.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407.
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
6. Worldometer. Coronavirus Mortality Rate (COVID-19) - <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/#hfr>. Published 2020. Accessed 22 april, 2020.
7. Pan American Health Organization (PAHO/WHO). COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research. <https://www.paho.org/en/documents/covid-19-chloroquine-and-hydroxychloroquine-research>. . Published 2020. Accessed 22 april, 2020.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020.
9. Lai S, Ruktanonchai NW, Zhou L, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions for containing the COVID-19 outbreak in China. *medRxiv.* 2020:2020.2003.20029843.
10. Organization WH. Strategic and Technical Advisory Group for Infectious Hazards (STAG-IH). <https://www.who.int/emergencies/diseases/strategic-and-technical-advisory-group-for-infectious-hazards/en/>. Published 2020. Accessed 5 May, 2020.
11. Ferguson MN et al. Report 9 - Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College London, UK. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-9-impact-of-npis-on-covid-19/>. Published 2020. Accessed.
12. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020;27(2).
13. Flaxman S, et al. Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London, UK. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-13-europe-npi-impact/>. Published 2020. Accessed 5 May, 2020.
14. Universidad de Antioquia, Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones, Colombia Síntesis rápida. Intervenciones no farmacológicas para la contención, mitigación y supresión de la infección por COVID-19. http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1087642/udea-uned_sintesisrapida_covid19_ncov19_nofarmacologicas_rapid_gvdw72U.pdf. Published 2020. Accessed 5 May, 2020.
15. World Health Organization. *Considerations in adjusting public health and social measures in the context of COVID-19: interim guidance, 16 April 2020.* Geneva 2020 2020.
16. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4:CD013574.
17. Hunter PR, Colon-Gonzalez F, Brainard JS, Rushton S. Impact of non-pharmaceutical interventions against COVID-19 in Europe: a quasi-experimental study. *medRxiv.* 2020:2020.2005.2001.20088260.
18. Chen Y, Feng Y, Yan C, Zhang X, Gao C. Modeling COVID-19 Growing Trends to Reveal the Differences in the Effectiveness of Non-Pharmaceutical Interventions among Countries in the World. *medRxiv.* 2020:2020.2004.2022.20075846.
19. Leung K, Wu JT, Liu D, Leung GM. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. *Lancet.* 2020;395(10233):1382-1393.
20. Banholzer N, van Weenen E, Kratzwald B, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions on documented cases of COVID-19. *medRxiv.* 2020:2020.2004.2016.20062141.
21. Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2020;4(5):397-404.
22. Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, et al. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020;20(5):553-558.

23. Kraemer MUG, Yang C-H, Gutierrez B, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science*. 2020;368(6490):493-497.
24. Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*. 2020;368(6489):395-400.
25. Kucharski AJ, Klepac P, Conlan A, et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2023.20077024.
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Isolation measures to prevent COVID-19 transmission. Clinical evidence and guidelines. . <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/rb1489-isolation-covid-final.pdf>. Published 2020. Accessed 15 may, 2020.
27. Pan American Health Organization (PAHO/WHO). Consideraciones sobre medidas de distanciamiento social y medidas relacionadas con los viajes. . <https://www.paho.org/es/documentos/consideraciones-sobre-medidas-distanciamiento-social-medidas-relacionadas-con-viajes>. Published 2020. Accessed 10 may, 2020.
28. Gobierno Nacional de Argentina. Nuevo coronavirus COVID-19. Información, recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación y medidas de prevención. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19>. Published 2020. Accessed 19 may, 2020.
29. Ministério da Saúde, Brazil. Medidas não farmacológicas. <https://coronavirus.saude.gov.br/index.php/medidas-nao-farmacologicas>. Published 2020. Accessed 10 may, 2020.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Implementation of mitigation strategies for communities with local COVID-19 transmission. . <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/community-mitigation-strategy.pdf>. Published 2020. Accessed 10 may, 2020.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Social Distancing. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html>. Published 2020. Accessed 10 may, 2020.
32. European Centre for Disease prevention and Control. Considerations relating to social distancing measures in response to COVID-19, second update. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-social-distancing-measures-guide-second-update.pdf>. Published 2020. Accessed 10 may, 2020.
33. National Health Service. Social distancing: what you need to do. <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/staying-at-home-to-avoid-getting-coronavirus/staying-at-home-and-away-from-other-people/>. Published 2020. Accessed 10 may, 2020.
34. Government of the United Kingdom. Staying alert and safe (social distancing). <https://www.gov.uk/government/publications/staying-alert-and-safe-social-distancing/staying-alert-and-safe-social-distancing>. Published 2020. Accessed 19 may, 2020.
35. Public Health Agency of Canada. Coronavirus disease (COVID-19). <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/coronavirus-disease-covid-19.html>. Published 2020. Accessed 10 may, 2020.