

PRONUNCIAMIENTO INTERINO DEL CAVEI SOBRE GRUPOS OBJETIVO DE VACUNAR CONTRA SARS-COV-2

El CAVEI responde a la solicitud de pronunciamiento por parte del Departamento de Inmunizaciones sobre grupos objetivo que deberían recibir vacuna ya sea por condiciones que aumentan su riesgo de cursar con una enfermedad grave y/o para preservar el sistema sanitario y/u otras consideraciones que correspondan.

COVID-19 es la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente, el SARS-CoV-2, en el brote en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Actualmente, COVID-19 es una pandemia. Los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfrío común hasta enfermedades más graves como el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). La principal forma de propagación de COVID-19 es a través de microgotas respiratorias expelidas al toser o hablar. Según algunas informaciones, personas sin síntomas podrían transmitir el virus, aunque se desconoce con qué frecuencia ocurre (1).

El 30 de enero 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al brote de COVID-19 una emergencia de Salud Pública de importancia Internacional (ESPII), en tanto el 11 de marzo 2020 la declaró pandemia global (2,3). Al 30 de junio 2020, el Coronavirus Resource Center de la Universidad Johns Hopkins registra 10.393.467 casos confirmados de COVID-19 en el mundo y 508.392 muertes, y ubica a Chile en el 7° lugar de casos confirmados con 279.393 y 16° lugar de fallecidos (5.688) (4,5).

COVID-19 constituye hoy un problema de salud pública mundial por su carácter epidémico, que carece a la fecha de tratamiento farmacológico o vacuna y para cuyo control solo se cuenta con las medidas epidemiológicas clásicas de aislamiento de caso, trazabilidad y cuarentena de contacto, lo que se ha traducido en un aumento significativo de la demanda de atención de salud, sobre exigencia del nivel hospitalario, aumento de morbilidad e importantes consecuencias sociales y económicas para las poblaciones. En este escenario, la OMS ha impulsado y apoyado a distintas instituciones e investigadores para realizar estudios que permitan, a corto plazo, acceder a antivirales y vacunas seguras y efectivas para un adecuado control de la epidemia. Para nuestro

país, se hace necesario desarrollar una planificación que incluya definir los grupos objetivo y prioritarios de inmunizar contra SARS-CoV-2 cuando existan vacunas disponibles y con registro sanitario emitido por el Instituto de Salud Pública.

Según los siguientes antecedentes:

- ⇒ Al 27 de junio 2020, el **informe epidemiológico de enfermedad por SARS-CoV-2 del Ministerio de Salud de Chile**, señaló (6):
- Incidencia acumulada de 1547,7 casos por 100.000 habitantes.
 - Las mayores tasas de incidencia acumulada por 100.000 según lugar de confirmación diagnóstica se presentan en la región Metropolitana (2913,8), Tarapacá (1587,6), Antofagasta (1247,4) Magallanes y la Antártica Chilena (809,6), Valparaíso (721,2).
 - Las mayores tasas de mortalidad acumulada por 100.000 habitantes según lugar de confirmación diagnóstica se presentan en la Región Metropolitana (64,0), Tarapacá (25,3), Antofagasta (23,0), Valparaíso (12,7), Magallanes y la Antártica Chilena (12,3).
 - De los casos confirmados, la tasa de incidencia acumulada (casos confirmados y probables de COVID-19) por 100.000 habitantes en hombres es mayor que en mujeres, 1519,9 y 1375, respectivamente.
 - De los casos confirmados y notificados, 4,7% se ha presentado en menores de 15 años, 24,0% en personas entre 15 y 29 años, 31,3% en el grupo 30-44 años, 29,6% en personas de 45-64 años y 10,4% en personas de 65 y más años.
 - De los casos confirmados y notificados hospitalizados (n=19.702), 31,8% padece de hipertensión arterial, 19,9% de diabetes, 7,0% obesidad, 4,4% cardiopatía crónica, 4,4% enfermedad pulmonar crónica, 4,3 enfermedad renal crónica, 4,2% enfermedad cardiovascular, 3,2% asma, 2,9% enfermedad neurológica crónica, 1,1% enfermedad hepática crónica, 1% inmunosupresión.
 - La tasa global de hospitalización es mayor en hombres que en mujeres, 115,3 y 87,6 por 100.000 habitantes, respectivamente.
 - Según grupos de edad, la tasa de hospitalización por COVID-19 confirmados y notificados es mayor en adultos, especialmente a partir de los 50 años, alcanzando el valor máximo en adultos de 80 y más años (418,6/100.000).
- ⇒ Resultados **seroepidemiológicos preliminares** de Alemania, Países Bajos, Reino Unido, Inglaterra, Escocia, Francia, Dinamarca, República Checa, Suiza, Finlandia, Japón, Italia, China, España, Brasil, Croacia, Andorra, Austria, Luxemburgo y Estados Unidos muestran que, en general, el alcance poblacional de la infección es menor al 10%, con la excepción de lo reportado por un estudio alemán (14%), uno en el estado de Nueva York (10-17%), dos de Trieste, Italia (17,2%) y uno de Londres (11,3%) (7,8).

- ⇒ En Chile, el segundo informe del estudio que la Universidad del Desarrollo está ejecutando para determinar la seroprevalencia de la infección por SARS-CoV-2 en la Región Metropolitana con uso de test rápido y prueba de ELISA confirmatoria (sin resultados publicados aún en revista científica), muestra una prevalencia estimada entre el 24 de abril y el 15 de mayo 2020 de 2,9% IC_{95%} [1,4 – 4,5] y un número estimado de infectados de 100.755 IC_{95%} [45.166 – 156.344] a partir de muestras obtenidas en las comunas de Conchalí, Las Condes, Macul, Lo Barnechea, Ñuñoa, La Reina, Vitacura, Santiago, San Miguel, La Florida, Peñalolén, Providencia y San Joaquín. Entre el 16 de mayo y el 18 de junio 2020, la prevalencia estimada fue 8,04% IC_{95%} [6,1–9,9] y el número estimado de infectados, 224.908 IC_{95%} [170.639–276.939], a partir de muestras obtenidas en las comunas de Cerro Navia, El Bosque, Independencia, La Granja, La Cisterna, La Pintana, Lo Espejo, Maipú, Pedro Aguirre Cerda, Recoleta, Renca, San Ramón, Quinta Normal, Pudahuel y Puente Alto. El cambio en la prevalencia e infectados estimados podría deberse a la evolución de la epidemia en la región, a factores estructurales como el hacinamiento, y a la tasa de testeo propiamente tal, según los autores del informe (9).
- ⇒ Factores que pronostican la **severidad y mortalidad por COVID-19**: según una revisión sistemática que incluyó 207 estudios primarios (en preprint The Lancet), los factores que pronostican casos severos y mortalidad por COVID-19 incluyen la edad (por cada 10 años de aumento), sexo masculino, tabaquismo, comorbilidades, enfermedad cerebrovascular, arritmia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes, demencia, cáncer, dislipidemia, obesidad IMC > 25, además de factores derivados del examen físico, de laboratorio, radiológicos y del puntaje de la evaluación de falla orgánica secuencial, SOFA (10).
- ⇒ La revisión del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, ECDC, sobre **grupos demográficos y COVID-19** (11 junio 2020), señala que (11):
- La infección en **niños** es menos frecuente, al mismo tiempo que la enfermedad se presenta de forma menos severa que en adultos, lo que podría llevar a su vez a que los niños sean testeados en menor número. La mayor frecuencia de casos leves en niño no excluye la ocurrencia de casos graves. Resultados de estudios primarios de China e Italia varían entre 2,5% a 28% de niños infectados asintomáticos. Estudios poblacionales transversales indican que es poco probable que los niños constituyan casos índice.
 - En **embarazadas**, la presentación clínica y severidad de COVID-19 sería similar al espectro clínico observado en mujeres no embarazadas. Si bien la transmisión intrauterina es aparentemente improbable, no se puede descartar en tanto se han reportado RT-PCR (+) de muestras placentarias sin infección del neonato y RT-PCR (+) en líquido amniótico y con resultados positivos de muestra nasofaríngea del neonato a las 24 horas de nacido. También, se ha reportado detección de IgM e IgG en nacidos de madres positivas a COVID-19. La evidencia en torno a la transmisión viral a través de leche materna continúa siendo escasa.

- **Personas mayores que viven en residencias de larga estada** suelen presentar alta morbilidad y mortalidad por COVID-19, al mismo tiempo que un elevado ausentismo de sus trabajadores. En España, Irlanda, Noruega y Bélgica, las muertes por COVID-19 en estas residencias constituyen el 50% o más de las muertes totales por COVID-19 del país.
 - Los **trabajadores de la salud** estarían en mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 a raíz de su mayor exposición a casos de COVID-19 e incluso podrían contribuir a la diseminación del virus en los centros de atención de salud. Se ha estimado un riesgo 3,4 veces mayor que la población general. Asimismo, su exposición a mayores cargas virales podría influir en la severidad de COVID-19 en los trabajadores de la salud.
- ⇒ Un estudio de tamizaje de anticuerpos realizado en un hospital belga a sus trabajadores (profesionales y técnicos de la salud, administrativos y otras funciones) descartó diferencias de edad y sexo entre trabajadores seropositivos y seronegativos a SARS-CoV-2, y reportó no haber asociación estadística entre serología positiva y estar involucrado en atención clínica de pacientes con COVID-19, haber trabajado durante cuarentena, y haber estado expuesto a compañeros de trabajo SARS-CoV-2 positivos. La serología positiva en trabajadores de este hospital sí se asoció estadísticamente a un contacto confirmado o sospechoso de COVID-19 en el hogar. Según los autores, lo que podría explicar el bajo porcentaje de serología positiva a SARS-CoV-2 entre los trabajadores del hospital es la amplia disponibilidad de equipos de protección personal, altos estándares de prevención de infección nosocomial, y tamizaje con PCR a personal sintomático-trazabilidad de contactos-cuarentena (12).
- ⇒ El reporte del **ECDC** de vigilancia de COVID-19 al 18 junio 2020, señala a los siguientes como los **grupos de riesgo de COVID-19** (13):
- **Severidad:** enfermedades cardiovasculares excluyendo hipertensión (19%), diabetes (18%), hipertensión (8,7%), enfermedad pulmonar crónica excluyendo asma (8,5%), enfermedad renal (5,1%), cáncer (4,2%), asma (3,5%), desorden neuromuscular o neurológico crónico (3%), inmunodeficiencias (2,3%), enfermedad hepática (2%), otros (< 1%).
 - **Letalidad:** enfermedades cardiovasculares excluyendo hipertensión (17,2%), diabetes (14,4%), hipertensión (13,8%), sin comorbilidad (12,4%), enfermedad pulmonar crónica excluyendo asma (11,9%), desorden neuromuscular o neurológico crónico (9,8%), enfermedad renal (8,2%), cáncer (5,2%), asma (3,4%), inmunodeficiencias (1,4%), enfermedad hepática (1,4%), otros (< 1%).
- ⇒ **Grupos en riesgo** de desarrollar COVID-19 severo según los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, **CDC**, son (14):
- Personas mayores de 65 años.
 - Personas que viven en residencias de larga estada.
 - Personas de cualquier edad con enfermedad de base, incluidas:

- Enfermedad pulmonar crónica como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema y bronquitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, asma moderada a severa.
 - Condiciones cardíacas severas como falla cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad cardíaca congénita, cardiomiopatía, hipertensión pulmonar.
 - Trastornos de la hemoglobina, como la enfermedad de células falciformes y talasemia.
 - Inmunocomprometidos, incluyendo tratamiento para el cáncer, trasplante de órgano sólido o de médula ósea, inmunodeficiencias, VIH/SIDA con baja adherencia a tratamiento, uso prolongado de corticoesteroides y otras prescripciones que debiliten el sistema inmune.
 - Obesidad severa (IMC ≥ 40)
 - Diabetes tipo I, tipo II y gestacional.
 - Enfermedad renal crónica en tratamiento con diálisis.
 - Enfermedad hepática, incluida cirrosis, infección por VHB y VHC.
- ⇒ Un estudio que estima la población global, regional y nacional en riesgo de cursar COVID-19 severo asociado a enfermedad de base según las listadas en el estudio *Global Burden of Diseases, Risk Factors, and Injuries* (15) y de acuerdo a recomendaciones internacionales sobre grupos de riesgo de COVID-19, incluidos CDC, señala que **en Chile, la población en riesgo** aumentado de cursar COVID-19 severo por padecer al menos una condición de base es 23% (ajustado por edad), aproximadamente, y que la población en alto riesgo de COVID-19 severo y que requeriría hospitalización sería alrededor del 4,5% (sin ajustar por estructura etaria) (16).
- ⇒ **Inmunidad:** mientras la duración de la respuesta de anticuerpos a SARS-CoV-2 aún se desconoce, se sabe que para otros coronavirus esta decae entre las semanas 12 y 52 a la presentación de síntomas y que se han reportado reinfecciones homólogas. Hasta ahora, se ha descrito que los niveles de IgM e IgG a SARS-CoV-2 podrían prevalecer por 7 semanas o al menos en 80% de los casos, hasta el día 49. Sería importante la evaluación de anticuerpos IgA nasales en tanto se ha señalado su persistencia un año posterior al coronavirus estacional 229E (8).
- ⇒ Un **intervalo en serie para COVID-19** estimado en 3,96 días promedio IC_{95%} [3,53-4,39] (17) y, alternativamente, una mediana de 4,0 IC_{95%} [3,1-4,9] (18), dan cuenta que la infección por SARS-CoV-2 presenta ciclos de transmisión rápidos entre generaciones de casos. Si el intervalo en serie fuera menor que el periodo de incubación promedio, que ha sido reportado entre 5 y 6 (5,2 días IC_{95%} [4,1-7,0] (19); 5,6 días IC_{95%} [5,0-6,3] (20)), la transmisión pre-sintomática podría ocurrir con más frecuencia que la sintomática. Esto refuerza que además del aislamiento del caso sintomático probable o confirmado, la trazabilidad y cuarentena inmediata de los contactos es imperiosa.

- ⇒ La estimación de la **proporción crítica de inmunidad poblacional** para el logro de inmunidad colectiva y detener así la diseminación de la infección por SARS-CoV-2 varía según el número reproductivo efectivo (R_e) de los distintos países, arrojando una proporción crítica entre 85% y 77,9% para $R_e > 4$; 74,8% y 56,1% para R_e entre 2 y 4; y $\leq 50\%$ para R_e entre 1 y 2 (21).
- ⇒ La Organización Panamericana de la Salud ha señalado que a medida que ha evolucionado la pandemia, los países han tenido que competir por suministros limitados para responder a COVID19, lo que ha creado escasez de productos y aumento de los precios. Las economías más pequeñas se han visto particularmente afectadas con respecto al abastecimiento de productos, un problema que se ve agravado por el colapso casi absoluto de la cadena mundial de suministros de la que dependen. **Cuando haya una vacuna disponible, la demanda mundial superará con creces el suministro**, al menos a corto plazo. En algunos países más pequeños y de ingresos bajos, la falta de poder adquisitivo hará que su acceso a la vacuna y otros tratamientos se vea afectado negativamente (22).

Preliminarmente, el CAVEI concluye:

1. El perfil de grupos de riesgo derivado de la información oficial sobre hospitalizaciones por COVID-19 en Chile es coincidente con lo descrito internacionalmente.
2. La información seroepidemiológica disponible a la fecha, tanto internacional como local, muestra que un bajo porcentaje de la población evidencia infección. Esto sugiere que la mayoría de la población sigue siendo susceptible de infección por SARS-CoV-2.
3. Las diferentes duraciones de la respuesta inmunológica a otros coronavirus, asociadas a la mutabilidad del virus, instalan preguntas en torno a la o las vacunas que vayan a estar disponibles en el futuro más próximo, en relación a si requerirán adaptaciones en el tiempo, si será una vacuna estacional o bien si deberá ser incorporada a la vacunación programática de los países, si bien esta última opción parece ser poco probable.
4. El ciclo de transmisión rápido que presenta la infección por SARS-CoV-2 refuerza que además del aislamiento del caso sintomático probable o confirmado, la trazabilidad y cuarentena inmediata de los contactos es imperiosa. Siendo estas las únicas herramientas para el control de la infección y en vista de la propagación y carga sanitaria, la población se ha visto en la necesidad de cumplir cuarentenas estrictas por comunas o regiones completas que, como es de esperar, la restringen de desempeñarse en lo laboral, alteran su experiencia educativa, limitan su adherencia a otros beneficios de salud (controles enfermedades crónicas, cirugías programadas, etc.), a la vez que ellas imponen un estrés económico mayor en los hogares, todos fenómenos que impactan en la salud de la población, en la sociedad y economía. La disponibilidad de una vacuna en Chile, que cumpla con las exigencias regulatorias del Instituto de Salud Pública, cumplirá un rol de protección

individual y proveerá del emergente efecto de protección de rebaño, al mismo tiempo que permitirá, en la medida de lo posible, retomar la vida social, educacional, laboral y económica que tanto las familias como el país necesitan. Las vacunas son un bien poblacional que el Estado de Chile, por medio del código sanitario, ha asegurado acceso a todo residente en Chile, sin distinción por tipo de seguro de salud ni situación migratoria.

Así, el CAVEI recomienda en forma preliminar que los grupos objetivo de vacunar en Chile contra SARS-CoV-2 sean lo siguientes y que se priorice su acceso a la vacuna según el orden que se presenta:

1. Trabajadores de la salud

Los profesionales y técnicos del área de la salud, voluntarios o estudiantes autorizados por el director del centro asistencial o a quien delegue las tareas inherentes a su responsabilidad, que desempeñan labores de atención de salud directa a pacientes, todos pertenecientes a establecimientos de salud de los Servicios de Salud del país, experimentales y de Atención Primaria de Salud Municipal, sea en contacto directo o cercano (dentro de 1 metro de distancia) con enfermos; en servicios de apoyo clínico (laboratorios, bancos de sangre, radiología, alimentación, etc.); en unidades administrativas (archivos, asignación de horas, aseo, etc.) o de apoyo logístico; personal que labora en el Ministerio de Salud y en los demás organismos dependientes de ese Ministerio y los que con él se relacionan.

2a. Centros de reclusión cerrada, centros SENAME, centros de larga estadía (personas mayores, rehabilitación, centros de acogida, etc.)

2b. Factores o condiciones de riesgo inherentes al individuo que lo hacen propenso a cursar un cuadro grave (perspectiva protección del individuo y prevención de carga al sistema de salud y de mortalidad), tales como:

- Personas mayores de 65 años.
- Personas de cualquier edad con enfermedad de base, incluidas:
 - Enfermedad pulmonar crónica (asma bronquial, EPOC, fibrosis quística, fibrosis pulmonar de cualquier causa).
 - Enfermedad neurológica (neuromusculares congénitas o adquiridas, que determinan trastornos de la deglución o del manejo de secreciones respiratorias, epilepsia refractaria a tratamiento).
 - Enfermedad renal crónica (insuficiencia renal en etapa 4 o mayor, diálisis).
 - Enfermedad hepática crónica (cirrosis, hepatitis crónica, hepatopatías).
 - Enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, enfermedades congénitas del metabolismo).
 - Cardiopatías (congénitas, reumática, isquémica y miocardiopatías de cualquier causa).
 - Hipertensión arterial en tratamiento farmacológico.
 - Obesidad ($IMC \geq 30$ en adultos y en adolescentes $IMC > +2$ DE).

- Enfermedad autoinmune (lupus, escleroderma, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, y otras).
- Cáncer en tratamiento con radioterapia, quimioterapia, terapias hormonales o medidas paliativas de cualquier tipo.
- Inmunodeficiencias (congénitas o adquiridas).

3. Población general sujeta a la definición de subgrupos beneficiarios según el tipo de tecnología de la vacuna disponible compatible con las características y necesidades de cada subgrupo, como embarazadas, lactantes, niños, otros.

Esta recomendación interina podría ser ajustada en el futuro según la disponibilidad de evidencia relacionada a la materia aquí tratada o cambios en el perfil epidemiológico de la enfermedad o ante la solicitud de la autoridad sanitaria.

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización
Santiago, 30 de junio 2020*

Referencias

1. World Health Organization. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 16]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
2. World Health Organization. Novel Coronavir (2019-nCoV) [Internet]. Situation Report 11. 2020 [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Situation Report 51. 2020 [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
4. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center COVID-19 dashboard [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Ministerio de Salud de Chile. Casos confirmados en Chile COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/casos-confirmados-en-chile-covid-19/>
6. Ministerio de Salud de Chile. Informe Epidemiológico N° 29 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 28-06-2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/06/InformeEPI280620.pdf>
7. World Health Organization. Serology and COVID-19. What are the results of seroepidemiology studies. 2020.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2 [Internet]. COVID-19 latest evidence. 2020 [cited 2020 Jun 21]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
9. Vial P, González C, Vial M, Lavín M, Aguilera X, Araos R, et al. Infección por SARS-CoV-2: Determinación de Seroprevalencia en Región Metropolitana de Santiago II° Informe Preliminar Junio 20, 2020. 2020.
10. Izcovich A, Ragusa M, Tortosa F, Lavena M, Agnoletti C, Bengolea A. Prognostic Factors for Severity and Mortality in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review [Internet]. 2020. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3627285
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiology of COVID-19 [Internet]. Demographic profiles. 2020 [cited 2020 Jun 21]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology>
12. Steensels D, Oris E, Coninx L, Nuyens D, Delforge M, Vermeersch P, et al. Hospital-Wide SARS-CoV-2 Antibody Screening in 3056 Staff in a Tertiary Center in Belgium. *JAMA*. 2020;
13. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 surveillance report [Internet]. Week 24, 18 June 2020. 2020 [cited 2020 Jun 19]. Available from: https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/#5_risk_groups_most_affected
14. The United States Centers for Disease Control and Prevention. Groups at higher risk for severe illness [Internet]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 [cited 2020 Jun 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>
15. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
16. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang H, Mercer S, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Heal*. 2020;15 June.
17. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling B, Meyers L. Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1341–3.

18. Nishiura H, Linton N, Akhmetzhanov A. Serial interval of novel coronavirus (COVID19) infections. *Int J Infect Dis.* 2020;93:284–6.
19. 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;382:1199–207.
20. Linton N, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov A, Jung S, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med.* 2020;9(2):538.
21. Kwok K, Lai F, Wei W, Wong S, Tang J. Herd immunity- estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect.* 2020;80:e32–3.
22. Organización Panamericana de la Salud. Garantizar el acceso equitativo a los suministros médicos para la covid-19 a través de las iniciativas mundiales y los mecanismos de fondos rotatorios de la ops.