



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL BREVE

Utilidad de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa preoperatoria durante la pandemia por SARS-CoV-2: el desafío de la incidencia cambiante



M. de la Matta^{a,*}, J.M. Delgado-Sánchez^b, G.M. Gutiérrez^c, J.L. López Romero^a, M. del Mar Martínez Gómez^a y A. Domínguez Blanco^a

^a Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Departamento de Matemática Aplicada I, Escuela Técnica Superior de Arquitectura, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 14 de junio de 2020; aceptado el 15 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 12 de abril de 2021

PALABRAS CLAVE

Coronavirus;
SARS;
Prevalencia;
Paciente
asintomático;
Sensibilidad y
especificidad;
Periodo preoperatorio

Resumen

Antecedentes y objetivo: La alta transmisibilidad de la infección por SARS CoV2 ha obligado a los sistemas de salud mundiales a arbitrar medidas para evitar su expansión. En España, el consenso alcanzado entre diferentes sociedades científicas recomienda la realización de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como cribado preoperatorio de portadores asintomáticos. Nos propusimos evaluar el rendimiento de la PCR preoperatoria para detectar portadores asintomáticos.

Material y métodos: Estudio observacional realizado en un hospital de tercer nivel. Comparamos los resultados de la prueba de PCR en tiempo real (RT-PCR) realizada en una cohorte de pacientes quirúrgicos de nuestra área asistencial con los resultados que hubiéramos esperado asumiendo los datos epidemiológicos publicados por las oficinas gubernamentales.

Resultados: No registramos resultados positivos en las 2722 RT-PCR realizadas en nuestra área entre las semanas epidemiológicas 18 a 21, lo que implica una incidencia acumulada de nuevos casos tendente a cero. Asumiendo los datos epidemiológicos publicados, la proyección probabilística de individuos asintomáticos varió de $0.27 \cdot 10e-4$ (datos oficiales de nuevos casos diagnosticados por PCR) a $4.69 \cdot 10e-4$ si asumimos casos confirmados por IgG en nuestra provincia. Suponiendo una sensibilidad de RT-PCR del 95%, para obtener un resultado positivo, deberíamos realizar 38,461 y 2,028 pruebas respectivamente.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdlmattam@hotmail.com (M. de la Matta).

Conclusiones: En escenarios de muy baja prevalencia y a pesar de su alta sensibilidad, la detección preoperatoria de portadores asintomáticos mediante de RT-PCR es de una efectividad cuestionable. Nuestros hallazgos evidencian la dificultad de establecer modelos predictivos fiables en el contexto de epidemias de evolución rápida, como la pandemia de SARS CoV2.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
SARS;
Prevalence;
Asymptomatic patient;
Sensitivity and Specificity;
Preoperative Period

Utility of preoperative polymerase chain reaction testing during SARS-CoV-2 pandemic: The challenge of evolving incidence

Abstract

Introduction: Due to its high transmissibility, measures aimed at reducing the spread of SARS CoV2 have become mandatory. Different organizations have recommended performing polymerase chain reaction tests (PCR) as part of the preoperative screening of surgical patients. We aimed to determine the performance of PCR testing to detect asymptomatic carriers.

Methods: Observational study carried out at a tertiary care center. We compared the results of preoperative real-time reverse-transcription-PCR test (RT-PCR) performed on a cohort of patients pending surgery with the results we would have expected assuming the epidemiological data released by government offices.

Results: We registered no positives in the 2,722 preoperative RT-PCR tests performed in our health care area between epidemiological Weeks 18 to 21, meaning a cumulative incidence trending to zero. Assuming public epidemiological data, the probabilistic projection of potential asymptomatic individuals ranged from 0.27×10^{-4} (according to official data of new cases diagnosed by PCR) to 4.69×10^{-4} if we assumed cases confirmed by IgG test in our province. Assuming a RT-PCR sensitivity of 95%, to obtain a positive result we should perform 38,461 and 2,028 tests respectively.

Conclusions: In scenarios of very low prevalence and despite high sensitivity scores, indiscriminate preoperative RT-PCR screening is of a questionable effectiveness for detecting asymptomatic carriers. Our findings evidence the difficulty of establishing reliable predictive models for the episodic and rapidly evolving incidence of infections such as has characterized the SARS CoV2 pandemic.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La alta transmisibilidad del SARS-CoV-2 y su importante repercusión en personas de edad avanzada constituyen un desafío para los sistemas de salud a nivel mundial que ha obligado a la imposición de medidas destinadas a reducir la propagación de la enfermedad¹⁻³. En el ámbito quirúrgico se han adoptado diferentes propuestas orientadas a la identificación de los portadores asintomáticos, paso básico en el control de la transmisión nosocomial. Varias sociedades científicas, paneles de consenso y oficinas gubernamentales han recomendado realizar pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como parte del cribado preoperatorio de pacientes tratados mediante cirugía programada o urgente^{2,4-6}.

En nuestro centro, de acuerdo con las recomendaciones publicadas en el contexto de la pandemia^{2,4-6}, se efectúa un cribado sistemático de todos los pacientes pendientes de intervención. Así, entre 48 y 72 h antes de la cirugía y mediante entrevista telefónica realizada por una enfermera, se evalúa el riesgo potencial de estar contagiado, así

como la presencia de síntomas compatibles con la enfermedad. En el caso de cribado telefónico negativo (fig. 1), los pacientes son tratados mediante una prueba PCR en tiempo real (RT-PCR) 24 a 48 h antes de la cirugía. Un resultado positivo en la entrevista telefónica implica que la intervención se pospone y el paciente es remitido a los servicios de salud pública para la activación de las medidas de diagnóstico y cuarentena correspondientes (fig. 1). Un resultado positivo en la RT-PCR también conlleva el aplazamiento de la cirugía y la activación de los servicios de atención primaria.

Definimos como portadores asintomáticos a aquellos individuos que no presentan síntomas en la evaluación telefónica preliminar pero sí un resultado positivo en la prueba de RT-PCR.

En este estudio nos centramos en determinar la utilidad de realizar pruebas de RT-PCR antes de la cirugía. Para ello, compararemos el rendimiento diagnóstico de todas las RT-PCR preoperatorias realizadas en nuestra área hospitalaria hasta el momento del envío del artículo con los resultados teóricos que deberíamos haber obtenido en caso de asumir

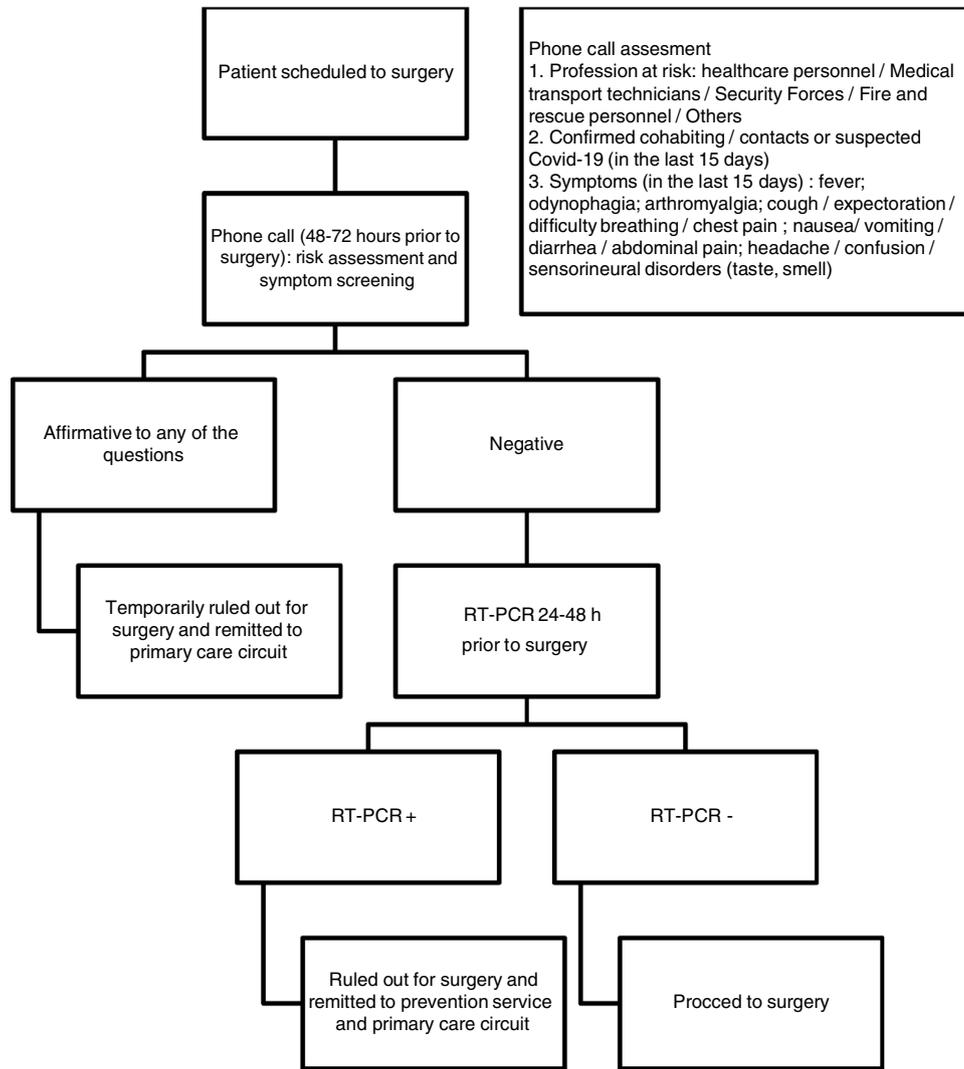


Figura 1 Circuito de cribado preoperatorio para SARS CoV2 en cirugía programada.

los datos epidemiológicos publicados hasta la fecha por las oficinas gubernamentales.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo realizado en un hospital universitario de tercer nivel integrado por 5 centros independientes que incluyen un hospital pediátrico y un centro para cirugía mayor ambulatoria. Empleamos como datos los resultados de todas las RT-PCR preoperatorias realizadas en pacientes programados para intervención quirúrgica en nuestra área asistencial hasta la fecha de redacción del artículo^{6,7}. Los datos eran anónimos y fueron tratados como una variable discreta (número de RT-PCR positivas sobre el número total de RT-PCR realizadas). Obtuvimos la autorización de nuestro comité de ética con fecha 12 de junio del 2020 (secretario Dr. Carlos García Pérez).

RT-PCR preoperatoria

La detección de ARN del SARS-CoV-2 se realizó sobre muestras obtenidas de frotis nasofaríngeo de los pacientes.

Enfermeras específicamente dedicadas a esta función extrajeron todas las muestras en instalaciones destinadas a tal fin y distribuidas a lo largo de nuestra área asistencial. Todas las muestras fueron analizadas en nuestro laboratorio central.

La RT-PCR empleada en nuestro laboratorio fue el ensayo de Roche cobas[®] SARS-CoV-2 (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, EE. UU.), que realiza una detección cualitativa de muestra a resultado totalmente automatizada del ORF1 específico y parte del E-gen conservado a través de Sarbecovirus. Consideramos que las muestras eran positivas para SARS-CoV-2 cuando se detectó el gen ORF1 o los genes ORF1 y E. En el caso de positividad solo para el gen E, realizamos un segundo ensayo de RT-PCR. De forma resumida, extraemos automáticamente los ácidos nucleicos en un sistema MagNa Pure Compact (Roche Applied Science, Mannheim, Alemania) utilizando el MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la detección de SARS-CoV-2, utilizamos el kit de genes LightMix[®] Modular SARS y Wuhan CoV E-gene, RdRP-gene y N-gene kits (TIB Molbiol, Berlin, Germany) con LightCycler Multiplex RNA Virus Master (Roche, Basel, Switzerland) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Consideramos positiva para SARS-CoV-2 una muestra si detectamos al menos 2 genes. En el caso de positividad para un solo gen, el resultado se informó como no concluyente.

Se ha comunicado que entre los días +2 y +14 desde el momento de la infección, los individuos asintomáticos o mínimamente sintomáticos excretan suficiente material genético viral a través de las vías respiratorias superiores como para ser potencialmente detectados por RT-PCR de un frotis nasofaríngeo^{2,7,8}. Existe controversia sobre el tamaño de la carga viral necesaria para que el portador se considere infectivo. Algunos autores han informado que cargas virales menores de 105 copias genéticas por muestra nasofaríngea tienen un potencial infeccioso mínimo, siendo la carga viral dependiente del tiempo transcurrido desde la infección^{7,9}. En ausencia de datos más definitivos, evaluamos nuestro modelo asumiendo que los pacientes con material genético viral detectable en una muestra nasofaríngea son infectivos independientemente de la cantidad de ese material viral. Si asumimos una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%¹⁰, los resultados de RT-PCR de muestras recogidas correctamente detectarían el 95% de los portadores asintomáticos y no generarían falsos positivos.

Estimación de portadores asintomáticos asumiendo datos epidemiológicos oficiales

En nuestro trabajo, propusimos 2 proyecciones probabilísticas para estimar el número de portadores asintomáticos en nuestra área de salud. Nuestro objetivo fue determinar cuál de los 2 modelos predictivos se ajustaba mejor a los datos reales obtenidos de nuestra muestra, que incluyó los resultados de todas las pruebas de RT-PCR preoperatorias realizadas en nuestro laboratorio entre el 1 y el 21 de mayo del 2020 (semanas epidémicas 18-21). Para la estimación de las tasas de incidencia acumulada se consideró una población de 1.942.389 individuos, correspondiente a los habitantes censados de la provincia de Sevilla¹¹.

Se asumieron los datos epidemiológicos oficiales publicados por los organismos gubernamentales (Ministerio de Sanidad y Consejería de Salud de la Junta de Andalucía) sobre el número de nuevos casos (individuos con resultado positivo en una prueba de PCR) en nuestra provincia en el periodo correspondiente a los 12 días previos a la realización del frotis nasofaríngeo; es decir, para nuestra muestra, los datos de las semanas epidémicas 17 a 19. A partir de ese número, estimamos la incidencia acumulada promedio de nuevos casos durante el periodo de estudio, construyendo tablas de contingencia en función de la sensibilidad de la prueba y planteando 2 escenarios hipotéticos: Simulación 1: asumimos que los datos oficiales de incidencia acumulada se referirían básicamente a individuos sintomáticos, en cuyo caso estimamos una razón de individuos sintomáticos frente a asintomáticos de 1:0,31 (sobre la base de trabajos publicados con anterioridad)¹²; simulación 2: estimamos el número de individuos asintomáticos enfrentando las cifras oficiales del total de individuos con resultado positivo en la PCR hasta el 21 de mayo del 2020, con el de individuos serológicamente positivos (presencia de IgG+ en análisis de sangre) en nuestra provincia según el estudio de prevalencia publicado por el Ministerio de Sanidad de España¹³. Con base en dichos datos, en la simulación 2 asumimos una razón de

individuos con PCR positiva frente a individuos serológicamente positivos de 1:17 para la provincia de Sevilla (fig. 2). Estimamos una incidencia acumulada de individuos asintomáticos de $0,27 \times 10e^{-4}$ y $4,69 \times 10e^{-4}$ para las simulación 1 y 2, respectivamente (fig. 2).

Resultados

No registramos positivo alguno en las 2.722 pruebas de RT-PCR preoperatorias realizadas en nuestra área de salud entre las semanas epidemiológicas 18 a 21.

Según datos oficiales, la incidencia acumulada de nuevos casos (confirmados por PCR) en la provincia de Sevilla hasta la semana 21 fue de 3056. En la figura 3 presentamos la incidencia de nuevos casos por semana.

En la figura 2 presentamos la proyección probabilística de potenciales individuos asintomáticos (presentada como incidencia acumulada para el periodo de estudio) y el número de pruebas que deberíamos realizar para detectar un positivo asumiendo una sensibilidad del 95%.

Discusión

Asumiendo la ausencia de resultados positivos en las pruebas RT-PCR realizadas en nuestro centro hasta la fecha de redacción del manuscrito, podemos inferir que la tasa de portadores asintomáticos entre los pacientes quirúrgicos en nuestra área asistencial para el periodo de estudio fue menor a $1/2.722$, lo que significa una incidencia acumulada con tendencia a cero o, en el mejor de los casos, inferior a $3,6 \times 10e^{-4}$ para una sensibilidad del 95%. Esto implica una estimación del número de portadores asintomáticos inferior a la calculada asumiendo los datos publicados de prevalencia serológica de los infectados en nuestra provincia¹³ ($4,69 \times 10e^{-4}$, simulación 2).

Es importante señalar que las estimaciones sobre incidencia acumulada que hemos empleado en nuestro modelo están basadas en los datos de prevalencia serológica recientemente publicados en nuestro país, cuyos resultados son preliminares¹³. El estudio de seroprevalencia realizado por el Ministerio de Sanidad español corresponde a la prueba rápida de IgG realizada en una muestra de 60.983 voluntarios, posteriormente confirmados por determinación de anticuerpos IgG por inmunoanálisis en aquellos individuos que aceptaron una segunda ronda de análisis ($n = 16.953$), ambas pruebas mostraron un 97,3% de concordancia¹³.

En nuestro trabajo, para comparar el rendimiento potencial de la prueba de RT-PCR en diferentes escenarios de prevalencia epidémica, definimos valores estables de sensibilidad y especificidad. Es evidente que cuanto menor es la sensibilidad de una prueba, peor es su rendimiento diagnóstico; por lo tanto, para una incidencia acumulada constante, el número de pruebas necesarias para detectar un positivo aumenta a medida que disminuye la sensibilidad de dicha prueba.

Establecer los rangos de incidencia acumulada que indicarían el punto de corte a partir del cual reconsiderar nuestra estrategia de cribado preoperatorio no fue un objetivo de este trabajo; sin embargo, es obvio que cuanto menor sea la prevalencia (incidencia acumulada), peor será el rendimiento de dicho cribado.

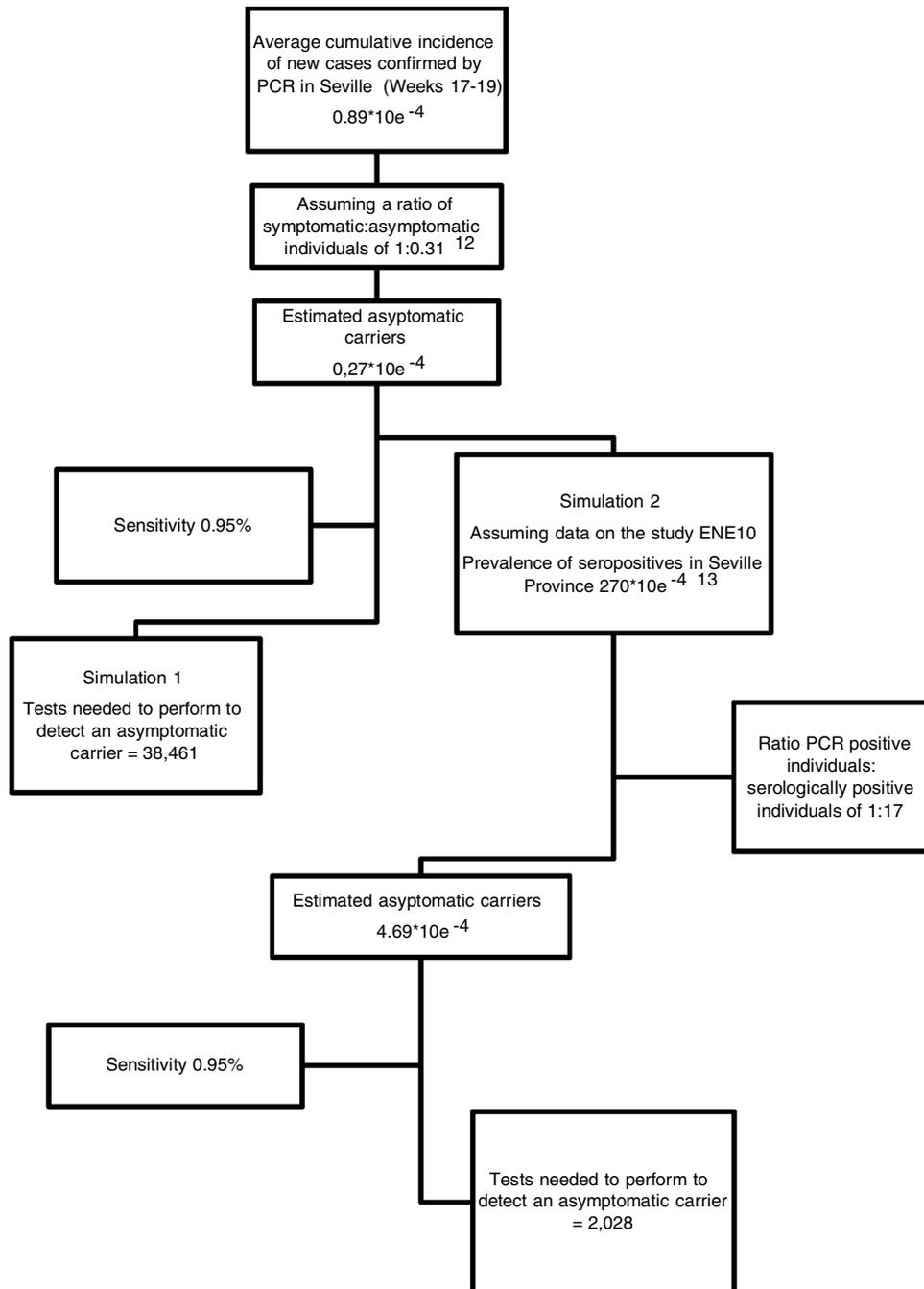


Figura 2 Estimación de los portadores asintomáticos y del rendimiento diagnóstico de la RT-PCR preoperatoria asumiendo los datos epidemiológicos publicados para el periodo de estudio en la provincia de Sevilla.

Nuestros hallazgos evidencian la dificultad de establecer modelos predictivos confiables ante el comportamiento eventual y rápidamente evolutivo de epidemias como la causada por el SARS-CoV-2. A lo largo de los años se han propuesto numerosas aproximaciones para estimar el número de individuos infectivos en el contexto de epidemias emergentes^{14,15} y diversos autores han señalado la dificultad de establecer modelos predictivos precisos cuando algunas de las variables que permiten la construcción de dichos modelos no han sido adecuadamente estimadas¹⁵. Diferentes factores contribuirían a explicar esta dificultad. Por un lado, tendríamos la ausencia de datos fiables sobre

el número real de individuos infectados (sintomáticos o no) en un momento dado, elemento fundamental para definir la probabilidad pretest de desarrollar una enfermedad a lo largo de un período, a su vez paso esencial para la construcción de tablas de contingencia fiables. Características como la virulencia de la infección, su expresividad clínica, el número y la fiabilidad de las pruebas diagnósticas realizadas o la calidad de los registros epidemiológicos empleados, también ayudarían a explicar estas inconsistencias. Por otro lado, tendríamos factores como la rápida evolución de la enfermedad y el impacto de las medidas sociales o políticas adoptadas para controlar su propagación,

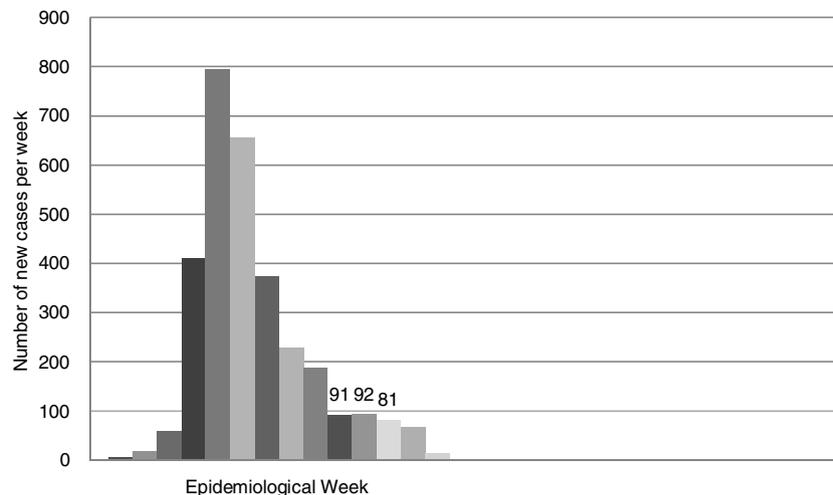


Figura 3 New cases (confirmed by PCR) per epidemiological week in the province of Seville. Data corresponding to epidemiological Weeks 8 to 21, numbers correspond to Weeks 17-19.

con su consiguiente reflejo sobre la pendiente de la curva epidémica. En cualquier caso, ante eventos epidémicos de esta envergadura, parece lógico asumir que el número de casos «reales» va a superar al de casos diagnosticados. Algunos autores sugieren que los casos no diagnosticados pueden llegar al 18-31% del total^{8,12,16}, especialmente en las etapas iniciales de una epidemia, fase en la que se han realizado pocas pruebas diagnósticas¹⁴. Según el estudio de prevalencia serológica en nuestro país, el número de casos reales podría ser de 10 a 17 veces mayor que los casos oficiales¹³. A la luz de nuestros resultados, sospechamos que esta incidencia «real» se acumuló en la pendiente ascendente de la curva epidémica.

En nuestro trabajo hemos asumido altos niveles de especificidad y sensibilidad de la prueba RT-PCR. Algunos autores revisan a la baja la sensibilidad de las pruebas de PCR, asumiendo que su rendimiento depende del momento en que se realiza. Grassly et al. propusieron una sensibilidad de alrededor del 90% cuando la prueba se realiza entre los días 3 a 21 después de la infección¹⁷. Otros autores apuntan a la influencia de la técnica de muestreo en el rendimiento de la sensibilidad¹⁸. Siempre que la especificidad o la sensibilidad de la RT-PCR se reduzcan, habrá una mayor tasa de falsos positivos y falsos negativos. Dada la baja incidencia real de SARS-CoV-2, incluso pequeñas reducciones en la especificidad podrían conducir a la generación de un número considerable de falsos positivos con sus consiguientes consecuencias epidemiológicas, sanitarias y sociales.

Otra consideración racional a la hora de evaluar el rendimiento de nuestra prueba está asociada con el momento epidemiológico en el que decidimos implementar nuestras políticas de detección. Cuando se promueve el cribado mientras se está en la pendiente descendente de la curva epidémica, debemos asumir que el rendimiento de la prueba se verá afectado progresivamente a medida que la incidencia acumulada disminuya, simple pero probabilísticamente cierto. La pregunta entonces será en qué etapas de las pendientes ascendente y descendente consideraremos que la realización de nuestra prueba diagnóstica justifica su uso.

Una de las debilidades del presente estudio es que hemos incluido solo pacientes quirúrgicos o en espera de alguna prueba diagnóstica o terapéutica bajo anestesia.

Aunque incluimos una amplia variedad de procedimientos que van desde cirugía mayor ambulatoria hasta procedimientos endoscópicos y cirugía pediátrica, es posible que nuestra cohorte quirúrgica no represente con precisión la población general de nuestra área asistencial. Podríamos esperar que las condiciones específicas de la muestra (pacientes de edad avanzada o con comorbilidades, riesgos relacionados con el SARS-CoV-2, etc.) pudiesen conducir a una mejor adherencia a las medidas de confinamiento y, por lo tanto, a una menor prevalencia de infección en la muestra estudiada frente al resto de la población.

Otra debilidad de este estudio es que asumimos la incidencia acumulada como una variable discreta que medimos semanal o quincenalmente. La tasa de crecimiento de un evento epidémico es en realidad una variable continua que tendemos a «discretizar» sobre una base diaria o semanal. Por tanto, la probabilidad de que un paciente que se somete a una prueba de RT-PCR en un día determinado sea portador asintomático de SARS-CoV-2 es el resultado de la probabilidad acumulada de haber sido infectado entre 2 y 14 días antes de realizar la prueba. En el presente estudio, simplificamos aún más el modelo asumiendo la incidencia acumulada media de las 3 semanas previas a la toma de la muestra nasofaríngea, aunque debemos señalar, sin embargo, que la diferencia en dicha incidencia acumulada comparada quincena a quincena fue inferior al 10% (fig. 3). En definitiva, cuando nos situamos en la pendiente descendente de la curva epidemiológica probablemente sobrestimamos la incidencia real de nuevas infecciones si utilizamos los datos de incidencia acumulada de las semanas anteriores. Por el contrario, podemos subestimar dicha incidencia cuando estamos en la pendiente ascendente. En cualquier caso, la proyección de la incidencia de nuevos casos en la curva permitiría realizar los ajustes pertinentes, que evidentemente deberían contrastarse periódicamente con los datos reales.

Conclusiones

Hemos realizado nuestras estimaciones empíricas sobre la base de datos epidemiológicos poco consistentes y que evolucionan rápidamente; sin embargo, nuestros datos

muestrales probablemente reflejan de manera más fiable que otras estimaciones la incidencia real de infecciones en nuestra área asistencial en el momento del estudio. A la vista de nuestros resultados, podemos afirmar que a pesar de la alta sensibilidad y especificidad de la prueba, y de un valor predictivo negativo cercano al 100%, la utilidad de la RT-PCR preoperatoria para detectar portadores asintomáticos es cuestionable por su dudoso rendimiento diagnóstico en escenarios de muy baja prevalencia (representada por la incidencia acumulada). Deberíamos tener en cuenta la pendiente de la curva epidémica y las tasas locales de prevalencia a la hora de planificar la incorporación de estas políticas de cribado.

Nota de los autores: en el momento del envío del manuscrito (12 de junio del 2020, semana epidémica 23), se habían realizado 4.520 test en nuestro centro. Ningún resultado positivo había sido comunicado hasta esa fecha.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra Trish Reynolds, MBBS, FRACP, del Grupo Edanz (<https://en-authorservices.edanzgroup.com/>) por editar un borrador del presente manuscrito.

Bibliografía

1. Covidsurg Collaborative. Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg* [edición electrónica], 2020 [consultado 14 Mayo 2020]. Disponible en: <https://bjssjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.11646>.
2. Brücher BLD, Nigri G, Tinelli A, Lapeña JFF, Espin-Balsany E, Macri P, et al. for the Pandemic Surgery Guidance Consortium (PSGC). COVID-19: Pandemic surgery guidance, 2020 [consultado 28 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.4opensciences.org/articles/fopen/abs/2020/01/fopen200002s/fopen200002s.html>.
3. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al., on behalf of the Imperial College COVID-19 Response Team, Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand, 2020 [consultado 14 Mayo 2020]. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk:8443/handle/10044/1/77482>.
4. Asociación Española de Cirujanos. Manejo quirúrgico de pacientes con infección por COVID-19. Recomendaciones de la AEC, 2020 [consultado 24 Abril 2020]. Disponible en: [https://www.aecirujanos.es/files/noticias/152/documentos/Manejo_quirurgical.v2\(2\).pdf](https://www.aecirujanos.es/files/noticias/152/documentos/Manejo_quirurgical.v2(2).pdf).
5. Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Familias. Algoritmo valoración preoperatoria cirugía programada situación post COVID-19, 2020 [consultado 10 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.secot.es/media/docs/covid19/Algoritmo ValoracionPreoperatoriaCirugiaProgramada.pdf>.
6. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones para la programación de cirugía en condiciones de seguridad durante el periodo de transición de la pandemia COVID-19. Documento técnico. Vers 16 mayo 2020: Madrid [consultado 2 Jun 2020]. Disponible en: [https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/14/Documents/2020/180520-DOCUMENTO_CIRUGIA-FINAL_\(2\).pdf](https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad/14/Documents/2020/180520-DOCUMENTO_CIRUGIA-FINAL_(2).pdf).
7. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. Aprobado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 24 de abril de 2020. Versión 2 [consultado 14 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf.
8. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
9. 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 [consultado 20 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>.
10. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care*. 2020;1–34, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
11. Instituto Nacional de Estadística. Cifras oficiales de población resultantes de la revisión del Padrón municipal a 1 de enero. Resumen por provincias, 2020 [consultado 20 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2852#!t=tabla>.
12. Nishiura H, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, Kinoshita R, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020;94:154–5.
13. Gobierno de España. Ministerio de Ciencia e Innovación. Ministerio de Sanidad. Estudio ENE-COVID19: primera ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS CoV-2 en España informe preliminar, 13 de mayo de 2020 [consultado 18 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19.PRIMERA RONDA.INFORME.PRELIMINAR.pdf.
14. Galindo Uribarri S, Rodríguez Meza MA, Cervantes Cota JL. Las matemáticas de las epidemias: caso México 2009 y otros. *Ciencia ergo-sum*. 2013;20:238–46.
15. Harris JE. The coronavirus epidemic curve is already flattening in New York City. NBER WORKING PAPER SERIES. Working Paper 26917, <http://www.nber.org/papers/w26917>; 2020. [consultada el 02 de mayo de 2020].
16. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25:2000180. [consultado 10 Mayo 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>.
17. Grassly NC, Pons-Salort M, Parker EPK, White PJ, Ainslie K, Baguelin M, et al. Imperial College COVID-19 response team. Report 16: Role of testing in COVID-19 control, 2020 [consultado 10 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-04-23-COVID19-Report-16.pdf>.
18. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. 2020;26:e00722–20 [consultado 28 Abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>.