

Propiedades diagnósticas de las definiciones de caso sospechoso de COVID-19 en Chile

Josefina Aubert¹, Doris Durán¹, María José Monsalves¹, María Francisca Rodríguez¹, Elena Rotarou¹, Jean Gajardo², Tania Alfaro Morgado³, María Paz Bertoglia Arredondo⁴, Sergio Muñoz⁵, Cristóbal Cuadrado⁶

¹ Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Santiago

² Facultad de Ciencias para el Cuidado de la Salud, Universidad San Sebastián, Santiago

³ Programa de Epidemiología. Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, Santiago

⁴ Unidad de Nutrición de Poblaciones. Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, Santiago

⁵ Programa de Políticas, Sistemas y Gestión en Salud. Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, Santiago

⁶ Departamento de Salud Pública-CIGES, Universidad de La Frontera, Temuco

Correspondencia: María José Monsalves. Lota 2465, Providencia, Región Metropolitana dirección postal 7510157, Santiago, Chile. Correo maria.monsalves@uss.cl
Teléfono: +569 66283174

Financiación

Este proyecto ha sido financiado mediante aportes de la Universidad de Chile, la Universidad Diego Portales, el Colegio Médico de Chile A.G. , por el proyecto “Impacto del COVID-19 en Chile. Una evaluación transdisciplinaria de la respuesta a la pandemia y sus consecuencias” (ANID-COVID 0960) y por la Vicerrectoría de Vinculación con el medio de la Universidad San Sebastián a través del fondo concursable para proyectos colaborativos 2020 (ID 1768).

Agradecimientos

Mónica Gerber, José Tomás Atria, Ismael Puga y Pablo Soto investigadores que han participado activamente de la conceptualización del proyecto y levantamiento de información. Carolina Nazzari por comentarios a versiones iniciales del análisis.

Resumen

Objetivo: Analizar las propiedades diagnósticas de cuatro criterios de caso sospechoso para COVID-19 utilizados en Chile entre marzo y junio del 2020.

Material y métodos: Se analizó una submuestra con examen PCR para SARS-CoV-2 con resultado conocido (n=2.019) del panel Monitoreo Nacional de Síntomas y Prácticas COVID-19 en Chile (n=48.928). Se exploraron variables demográficas, síntomas y signos, y la asociación con la positividad mediante regresión logística multivariada. Se estimó sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las definiciones. e propuso un quinto criterio en base a una regresión de stepwise optimizando valores de sensibilidad y especificidad. Se analizaron diferentes escenarios de positividad y se compararon las curvas ROC.

Resultados: Anosmia (OR 9,40, IC95% 6,24–14,18), fiebre (OR 2,37, IC95% 1,40–3,99) y contacto estrecho (OR 2,74, IC95% 2,38–4,30) se asociaron fuertemente a positividad. Las mayores diferencias se observaron para la sensibilidad con hasta 32,3 puntos porcentuales (Criterio 2: 46,1% IC 40,6-51,7 vs Criterio 5: 78,4%, IC 73,6-82,7). El criterio propuesto (C5) logra identificar a los verdaderos negativos en mayor proporción, independiente de la prevalencia de PCR+.

Conclusiones: La identificación temprana y un monitoreo constante de los síntomas asociados a COVID-19 son fundamentales para mejorar las definiciones de caso y controlar la propagación.

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus, virus, diagnóstico, sensibilidad y especificidad.

Introducción

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha definido como una amenaza para la salud pública global. COVID-19 es el resultado de la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) reportado por primera vez en diciembre del año 2019 en Wuhan, China (1). En marzo de 2020, la enfermedad se encontraba presente en más de 100 países y fue clasificada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Al 8 de julio, afecta a 188 países y territorios con 12.068.034 casos confirmados en todo el mundo (2).

Los síntomas de la infección por SARS-CoV-2 aparecen después de un período de aproximadamente 5,2 días promedio, con un rango de 2 a 14 días para su presentación (3,4), siendo comunes fiebre, tos y fatiga al inicio de la enfermedad (5). Sin embargo, dentro de sus características clínicas destaca el compromiso de la vía aérea inferior (tos, disnea, dolor torácico), además de síntomas del tracto respiratorio superior, como rinorrea y odinofagia. Además, un importante número de pacientes con COVID-19 desarrollan síntomas gastrointestinales, como diarrea (6). Se han reportado, también, manifestaciones neurológicas, siendo particularmente de interés anosmia y ageusia (7,8). Si bien ha sido descrito que entre 30% y 45% de las personas infectadas no desarrollan síntomas, estas representan una fuente importante de potencial transmisión del virus (9,10).

El diagnóstico temprano es fundamental para aislar oportunamente los casos y realizar seguimiento de los contactos, reduciendo la probabilidad de contagio, y así evitar el colapso del sistema de salud (11). Para esto, predecir quiénes tendrán una mayor probabilidad de ser casos confirmados de COVID-19 es necesario para establecer directrices de salud pública efectivas en la detección de sospechosos, permitiendo optimizar el diagnóstico con PCR, el aislamiento preventivo a la espera de resultados, y la generación de alertas tempranas a contactos secundarios que pueden ser asintomáticos (12), una atención adecuada y priorización de recursos sanitarios limitados (13).

Basándose en las recomendaciones de la OMS para COVID-19, el Ministerio de Salud de Chile, dio curso al fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica antes del primer caso

confirmado que se presentó el 3 de marzo 2020 (14), estableciendo definiciones de caso sospechoso, caso probable, y caso confirmado. Desde enero a junio 2020, dichas definiciones han sufrido modificaciones, y tanto su rendimiento diagnóstico como capacidad predictiva para COVID-19 no han sido evaluado.

Chile ha presentado un aumento exponencial de casos, con 330.183 casos acumulados al 4 de julio (15), siendo su capital el mayor foco de contagio actual. La necesidad de contar con una definición de aquellos casos sospechosos con alto riesgo de tener un examen PCR positivo, resulta de vital importancia para la toma de decisiones en el manejo de la pandemia que permitan frenar la cadena de transmisión y disminuir el número de contagios. En esta investigación describimos las propiedades diagnósticas de las definiciones de caso sospechoso utilizadas en la pandemia de COVID-19 en Chile en base al estudio MOVID-19.

Material y métodos

Diseño

Se realizó un análisis de las propiedades diagnósticas de cinco definiciones de caso sospechoso. Para ello, estimamos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de diferentes definiciones de caso sospechoso utilizadas en la pandemia de COVID en Chile, entre el 26 de marzo y 16 de junio del 2020.

El análisis fue realizado en una submuestra de personas con examen de PCR con un resultado conocido (positivo o negativo) para COVID-19 (n=2.019) del total de participantes del panel Monitoreo Nacional de Síntomas y Prácticas COVID-19 en Chile: MOVID-19 (n=48.928). El Monitoreo Nacional de Síntomas y Prácticas COVID-19 en Chile (MOVID-19) es un instrumento de autoreporte en línea, que busca producir un catastro amplio de las prácticas y síntomas de la población chilena ante la emergencia sanitaria de COVID-19. MOVID-19 genera información longitudinal, ya que solicita el registro semanal a los participantes y tiene un alcance territorial a nivel nacional. Para acceso a mayor información sobre el panel y sus métodos: <https://www.movid19.cl/somos/sobre/>.

Se consideraron en la submuestra a todos los individuos que reportaron haber accedido a un examen PCR para diagnóstico de COVID-19. De estos, se incluyó la información sobre presencia de síntomas y signos durante la semana en que se realizó el examen. Se decidió no considerar las mediciones de seguimiento, ya que la sintomatología predictora de positividad no está sujeta a una variación en el tiempo por individuo.

Definiciones de caso sospechoso

Se analizaron las propiedades diagnósticas para los cinco criterios de caso sospechoso de COVID-19 (Tabla 1). El primero corresponde a la definición generada por la OMS (criterio 1), que incluye en sus reportes de vigilancia la definición propuesta para cada caso. La última definición disponible se presenta en el informe del 30 de abril (16). Para este estudio, se incluyeron sólo los aspectos del último criterio de sospecha de la OMS relativos a síntomas, a y b (Tabla 1).

El segundo criterio analizado, fue propuesto por las autoridades locales en Chile y comunicado mediante el decreto del 23 de marzo, siguiendo las recomendaciones de la OMS (17). Posteriormente, el Consejo Asesor COVID-19 del Ministerio de Salud de Chile, sugirió una nueva definición de caso sospechoso a través de la minuta publicada el 26 de abril (criterio 3) (18). Esta definición no fue implementada por la Autoridad Sanitaria para redefinir caso sospechoso. Sin embargo, fue incluida y analizada debido al respaldo desde la evidencia con la que cuenta.

La tercera definición local de caso sospechoso fue implementada a través de una resolución que modifica las definiciones anteriores, el 30 de mayo (criterio 4) (19).

El quinto criterio corresponde a una propuesta de caso sospechoso realizada a partir de esta investigación, que permita incrementar la sensibilidad, con el objetivo de mejorar el rendimiento diagnóstico para pesquisar un mayor número de positivos por COVID-19.

Análisis de datos

Se exploraron descriptivamente las variables demográficas, los síntomas y signos en la submuestra, analizando por separado el patrón observado en aquellos con un PCR+ y un PCR-. Se estimó la asociación entre las variables y la positividad de PCR mediante regresión logística multivariada (ecuación 1). Se incluyeron los síntomas referidos en los siete días previos de la misma semana en que se reportó el examen positivo o negativo, ya que no se observaron diferencias al realizar el análisis de asociación, considerando la semana previa (Tabla 2)

$$\text{logit } P[Y = 1|X] = \beta_0 + \beta_1 \text{sexo} + \beta_2 \text{edad} + \beta_3 \text{anosmia} + \beta_4 \text{tos} + \beta_5 \text{diarrea} + \beta_6 \text{fiebre} + \beta_7 \text{odinofagia} + \beta_8 \text{cefalea} + \beta_9 \text{mialgias} + \beta_{10} \text{dolor torácico} + \beta_{11} \text{disnea} + \beta_{12} \text{contacto estrecho}$$

(Ecuación1)

Donde, β_2 corresponde al cambio por cada año de edad, las otras variables fueron consideradas como dicotómicas en el modelo (presencia/ausencia).

Luego, se generó un nuevo criterio de caso sospechoso (criterio 5), en base a una regresión escalonada logística (stepwise method) mediante la incorporación (forward selection) de todas las variables referidas anteriormente, considerando una significancia de 0.2 para seleccionar las variables que mejor explicaran la positividad confirmada. Se consideraron las variables edad, sexo, contacto estrecho y un conjunto de nueve signos y síntomas asociados a COVID-19 con base en la literatura internacional (5) (tos, fiebre, cefalea, anosmia, diarrea, dolor torácico, mialgias, odinofagia y disnea).

Posteriormente, se realizó el análisis de las propiedades diagnósticas para los cinco criterios en estudio (Tabla 1). Se utilizó como estándar de referencia a los pacientes que reportaron en MOVID-19 su confirmación diagnóstica de COVID-19 según PCR y se estimaron valores predictivos para diferentes escenarios de positividad.

Finalmente, se comparó la capacidad de discriminación de los cinco criterios mediante curvas de ROC. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando Stata 15.1 (StataCorp, 2017).

Aspectos éticos

El proyecto MOVID-19 cuenta con aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile acta N° 0150, Proyecto N° 037-2020.

En coherencia con la Declaración de Helsinki y la Ley 20.120 que regula la investigación biomédica en Chile, los participantes completaron consentimiento informado como prueba de la voluntariedad y conocimiento de las implicancias de su participación.

Resultados

El promedio de edad de los participantes fue de 43,03 años (DE=12,67), y un 71,13% corresponden a mujeres. 69,13% cuenta con seguro de salud privado y 82,69% educación profesional. Respecto a las co-morbilidades, 13,56% presenta hipertensión arterial y 8,39% enfermedad crónica respiratoria (Tabla S1, ver material suplementario en repositorio público).

Se consideró un total de 329 sujetos como casos confirmados (PCR+) y 1.690 controles con exámenes negativos (PCR-). Los principales signos y síntomas observados en aquellos que reportaron PCR+ fueron: cefalea (57,1%); tos (45,3%); mialgias (43,2%) y anosmia (39,5%). Además, 51,7% presentó contacto estrecho con una persona diagnosticada con COVID-19. La comparación de las características entre casos confirmados y no casos, se describe en la (Tabla S2, ver material suplementario en repositorio público).

Se evaluó la asociación de los signos y síntomas reportados con un resultado de PCR+ mediante un modelo logístico multivariado. Se observó que las personas con anosmia tenían una chance 9,40 veces mayor de presentar una PCR+, que aquellos que no reportaron anosmia (OR 9,40, IC 95% 6,24; 14,18); 2,37 veces mayor para fiebre (OR 2,37, IC 95% 1,40; 3,99) y 3,20 veces mayor en aquellos con antecedente de contacto estrecho (OR 2,74, IC95% 2,38; 4,30). Otros signos y síntomas se presentaron como factores de riesgo para positividad en menor magnitud (Figura 1).

Propuesta de nuevo criterio de caso sospechoso

En base a la regresión escalonada logística (stepwise method) se seleccionaron siete variables (tos, diarrea, odinofagia, cefalea, fiebre, anosmia o contacto estrecho). Se consideró contacto estrecho, anosmia o fiebre como condiciones altamente específicas en relación con positividad, por lo que se decidió su presencia como suficiente para la nueva definición de caso sospechoso que se observa en la Tabla 1 (criterio 5).

Propiedades diagnósticas de los criterios de caso sospechoso

Al realizar las estimaciones de sensibilidad y especificidad para la definición de caso sospechoso de la OMS (criterio 1), se observó una correcta clasificación de 169 casos como sospechosos de las 329 personas que obtuvieron una confirmación mediante PCR. La sensibilidad del criterio fue de 51,4% (IC95%: 45,8%; 56,9%) y la especificidad de 85,7% (IC 95%: 84,0%; 87,4%) indicando que esta definición permite discriminar a aquellos pacientes sanos. Se observó un valor predictivo positivo (VPP) de 41,2% (IC95%: 36,4%; 46,2%) y un valor predictivo negativo (VPN) de 90,1% (IC95%: 88,5%; 91,5%) considerando una prevalencia o positividad de un 16% (IC95% 15%;18%), que corresponde a la prevalencia de PCR+ en la submuestra en estudio (Tabla 3).

El criterio 2 (Decreto MINSAL 23 de marzo), presentó propiedades diagnósticas similares al criterio 1, logrando identificar de manera correcta al enfermo -persona que reporta PCR+- en un 46,1% de los casos (S 46,1% IC 95%: 40,6%; 51,7%) y, una especificidad de 89,0% (IC 95%: 63,9%; 90,5%) (Tabla 2).

A diferencia de los dos criterios anteriores, la sensibilidad estimada por definición propuesta por el Consejo Asesor (criterio 3) fue de 69,6% (IC 95% 64,3%; 74,5%), lo que indica una buena capacidad para identificar correctamente a los enfermos. Sin embargo, se observó una disminución de su especificidad (E 67,9%, IC 95% 65,6%; 70,2%) con respecto a las definiciones previamente analizadas. El VPP disminuyó en un 14,9% respecto al segundo criterio y se observó un aumento del VPN 92,0% (IC 90,3%: 93,4%) (Tabla 3).

El criterio 4 (mayo 2020) presentó un comportamiento similar al propuesto por el Consejo Asesor. Se observó una sensibilidad de 66,0% (IC 95%: 60,6%; 71,1%), especificidad de 69,0% (IC 95%: 66,7%;71,2%), VPP de 29,3% (IC 95%: 26,0%; 32,7%) y VPN de 91,2% (IC 95%: 89,6%; 92,7%) (Tabla 3).

Al analizar las propiedades diagnósticas del criterio propuesto por esta investigación (criterio 5), se obtuvieron las estimaciones de sensibilidad y VPN más altas para las definiciones de caso analizadas (S 78,4%, IC95%: 73,6%; 82,7%) (VPN 93,6%, IC 95%: 91,9%; 94,9%) (Tabla 3).

Se realizó la estimación de los valores predictivos para el criterio vigente en Chile (criterio 4) y el nuevo criterio propuesto (criterio 5) considerando diferentes escenarios de prevalencia (positividad de test) (Figura 2). La principal diferencia se observó para los VPN, el criterio 5 logra identificar a los verdaderos negativos en mayor proporción, particularmente en contextos de positividad por sobre el 15% de los test. Esto tiene implicancias en el manejo del brote epidémico, en tanto en la medida que exista una mayor probabilidad pre-test (prevalencia) por una alta transmisión comunitaria un criterio más sensible como el nuevo criterio propuesto resulta particularmente útil. Esto viene de la mano de una ligera disminución del valor predictivo positivo, pero que no alcanza a ser estadísticamente significativo, independiente de la prevalencia en la población.

Para finalizar, se evaluó la capacidad de discriminación (curva de ROC) basada en la sensibilidad y especificidad de los cuatro criterios analizados y el quinto criterio propuesto (Figura 2). La mayor capacidad de discriminación se observó para el nuevo criterio (C5 ROC: 0,69 IC95%: 0,67- 0,72).

Discusión

Nuestro estudio evaluó, en una muestra de 2.019 personas, las propiedades diagnósticas de cuatro diferentes criterios de caso sospechoso para COVID-19 en Chile, propuestos entre marzo y mayo 2020. Estos criterios corresponden a indicaciones consecutivas a partir de las recomendaciones OMS, el Ministerio de Salud de Chile y el Consejo Asesor COVID-19.

Además, se analizaron los principales signos y síntomas relacionados con un examen PCR+, con el propósito de proponer una nueva definición de caso sospechoso, que permita aumentar la probabilidad de detección de pacientes en riesgo de un resultado positivo.

Al comparar las propiedades diagnósticas de los diversos criterios, tanto para la definición de caso sospechoso de la OMS como para el criterio decretado en Chile en el mes de marzo, se observaron estimaciones de sensibilidad cercanas al 50% y valores de especificidad que superan el 85%. El criterio propuesto por el Consejo Asesor y el decretado actualmente en Chile, presentó valores de sensibilidad sobre el 65% a costa de una disminución en su especificidad, cercana al 69%, en comparación a los primeros criterios analizados.

El criterio de caso sospechoso, decretado en Chile en el mes de mayo, considera la presencia de al menos dos síntomas -independiente de cuales sean- de COVID-19. Sin embargo, al evaluar la asociación de los síntomas con un PCR+ se observa que anosmia y fiebre presentan una alta fuerza de asociación y predicción. El nuevo criterio propuesto en este estudio, incorpora ambas variables como indicadores de sospecha por sí solos, sin otro síntoma o condición que deba estar presente, incrementando con ello la sensibilidad de la definición clínica de caso sospechoso.

Una alta fuerza de asociación entre ser caso COVID-19 y los síntomas de anosmia o fiebre ha sido reportada en otras investigaciones (20-22). Menni y col. (20), en una cohorte de Reino Unido y otra de participantes estadounidenses, se observó que tanto la pérdida del olfato y gusto sumado a otros síntomas más comunes como fiebre y tos, son predictores de COVID-19. Asimismo, Roland et al (21), utilizando una encuesta online con información respecto a examen positivos, encontraron una sensibilidad cercana a 70% al considerar cambios en el olfato o gusto y fiebre como predictores de COVID-19.

Este estudio también demostró la importancia de considerar como caso sospechoso a todos los individuos con antecedente de contacto estrecho. Chile ya ha determinado la cuarentena preventiva para quienes hayan presentado este tipo de contacto (23) siguiendo las medidas que se han implementado en el mundo (24). Sin embargo, estas acciones deben acompañarse

de estrategias que permitan fortalecer la trazabilidad de contactos para disminuir la propagación de la enfermedad (25).

La incorporación de fiebre o anosmia como síntomas suficientes a un nuevo criterio de caso sospechoso, como también haber presentado contacto estrecho con un paciente confirmado mediante PCR, permite elevar la sensibilidad del criterio vigente en Chile en 12,4 puntos porcentuales. Si bien, el criterio propuesto tiene la menor especificidad, a medida que se desarrollan los brotes y se establece mejor respuesta diagnóstica confirmatoria, un aumento de la sensibilidad para lograr identificar todos los casos posibles con la finalidad de cortar la cadena de transmisión precozmente, compensaría la pérdida de especificidad (8,25). En estos contextos, las consecuencias de un falso positivo pueden considerarse menos preocupantes que un falso negativo, dado que la valoración del riesgo al que se somete a una persona aislada innecesariamente (falso positivo) es, sin duda, menor que el riesgo para el individuo y la comunidad de no aislar oportunamente a alguien por clasificarlo de manera incorrecta como no caso, debido al potencial de transmisión del virus. Así mismo, un criterio de mayor sensibilidad puede ser preferible para guiar decisiones clínicas de aislamiento en contextos de escasez de capacidad o retrasos en resultados de laboratorio.

Investigaciones en epidemias anteriores han establecido la importancia de contar con criterios de caso sospechoso que permitan fortalecer la vigilancia de las patologías (8,26,27). A medida que aumenta el control del brote y disminuye la prevalencia de casos, será fundamental identificar con mayor precisión aquellos individuos que presenten la patología, ya que como ha ocurrido con otras enfermedades infecciosas, será la única forma de identificar si continúa la transmisión en el área (28). Si bien el criterio vigente en Chile y el propuesto en esta investigación presentan una capacidad de predicción similar, el criterio 5 logra un mejor rendimiento al identificar como negativas a aquellas personas sin la patología en los diferentes escenarios de positividad, permitiendo focalizar los recursos asociados a la confirmación de los casos en aquellos con una mayor probabilidad de presentar PCR+.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Se evaluó el rendimiento diagnóstico y capacidad predictiva de los criterios de caso sospechoso en una submuestra de participantes

que reportaron un resultado PCR+ del panel MOVID-19. La muestra de este estudio esta construida por personas que entregaron información respecto a sus signos y síntomas a través de un instrumento de autoreporte voluntario y en línea, lo que determina muestras más comprometidas, pero menos representativas de la población general. Esta muestra tiene una sobre-representación de mujeres y personas con un nivel educacional profesional debido a su estrategia de construcción por voluntarios, lo que se relaciona con un sesgo de selección que debe ser considerado al momento de analizar los resultados de esta investigación. Sin embargo, en el contexto actual, una muestra con estas características permite tener una mayor confiabilidad de la predicción de positividad debido a que es una población comprometida con la generación de evidencia y sensibilizada con el tema en estudio (20).

Por otra parte, la positividad de la submuestra estudiada es de 16% a diferencia de lo observado en Chile a nivel poblacional, cuyo valor se encuentra cercano a 25% al momento de realización del estudio (29). Sin embargo, se estimaron valores predictivos para diferentes escenarios de positividad que permiten analizar el rendimiento del criterio a lo largo del brote (30).

La identificación temprana de síntomas asociados a COVID-19 es fundamental para controlar la propagación de la pandemia. Un monitoreo constante de los signos y síntomas que predicen la enfermedad en las distintas etapas del brote, permitirá establecer estrategias diferenciadas acordes a cada contexto. Actualmente en Chile, se requiere de un criterio altamente sensible que permita detectar todos los signos y síntomas posibles de la enfermedad para propiciar un aislamiento precoz, asociado a una posterior confirmación diagnóstica y trazabilidad de contactos. En una fase de mayor control de la enfermedad, podría optarse por criterios más específicos que permitan una mejor distribución de los recursos asistenciales.

Material suplementario: En el repositorio público <https://github.com/CoV-IMPACT-C/Diagnostic-criteria-COVID19-Chile> se pueden encontrar las tablas S1 y S2 junto con información adicional sobre el artículo.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al.. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. Johns Hopkins University & Medicine: Coronavirus Resource Center [Internet]. [Consultado el 9/07/2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. 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;382:1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
4. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng X, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172:577-82. doi: 10.7326/M20-0504.
5. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369 doi:10.1136/bmj.m1328.
6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433.
7. Nadri J, Sauvageot D, Njanpop-Lafourcade BM, Baltazar CS, Kere AB, Bwire G, et al. Sensitivity, specificity, and public-health utility of clinical case definitions based on the signs and symptoms of cholera in Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98:1021-30. doi:10.4269/ajtmh.16-0523.
8. Hsu CH, Champaloux SW, Keita S, Martel L, Bilivogui P, Knust B, et al. Sensitivity and specificity of suspected case definition used during West Africa ebola epidemic. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:9-14. doi:10.3201/eid2401.161678.
9. Zhang J, Wu S, Xu L. Asymptomatic carriers of COVID-19 as a concern for disease prevention and control: more testing, more follow-up [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Biosci Trends*. 2020;10:5582/bst.2020.03069. doi:10.5582/bst.2020.03069.
10. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *Ann Intern Med*. 2020;M20-3012. doi:10.7326/M20-3012.
11. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al.. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2020 Mar 5]. *Lancet Glob Health*. 2020;8:488-96. doi:10.1016/S2214-109X(20)30074-7.
12. Cheng H, Jian S, Liu D, Ng TC, Huang WT, Lin HH, et al.. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med*. Published online May 01, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2020.
13. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients

- with COVID-19. JAMA Intern Med. Published online May 12, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
14. Ministerio de Salud: Informe Epidemiológico Enfermedad por COVID-19 30-03-2020 [Internet]. [Consultado el 16/06/2020]. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/03/INFORME_EPI_COVID19_20200330.pdf.
 15. Ministerio de Salud: Informe Epidemiológico Enfermedad por COVID-19 N° 31 09-07-2020 [Internet]. [Consultado el 16/06/2020]. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/06/informe_epi_27_RA.pdf.
 16. Organización Mundial de la Salud: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 101 [Internet]. [Consultado el 16/06/2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200430-sitrep-101-covid-19.pdf?sfvrsn=2ba4e093_2.
 17. Ministerio de Salud: Actualización de definición de caso sospechoso para vigilancia epidemiológica ante brote COVID-19 [Internet]. [Consultado el 16/06/2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/04/Ord.-B51-N%C2%BA933.pdf>.
 18. Consejo Asesor COVID-19: Estrategias para aumentar la detección de SARS-Cov-2 en Chile [Internet]. [Consultado el 16/06/2020]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1ppSNUnFfuVKoHrN0_XMaNXVaNMP0VqSz/view.
 19. Ministerio de Salud: Resolución diario Oficial de la República de Chile 30 de mayo [Internet]. [Consultado el 16/06/2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/05/Resoluci%C3%B3n.pdf>.
 20. Menni, C., Valdes, A.M., Freidin, M.B., Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al.. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
 21. Roland LT, Gurrola JG 2nd, Loftus PA, Cheung SW, Chang JL. Smell and taste symptom-based predictive model for COVID-19 diagnosis [published online ahead of print, 2020 May 4]. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10.1002/alr.22602. doi:10.1002/alr.22602
 22. Menni C, Sudre CH, Steves CJ, Ourselin S, Spector TD. Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. Lancet. 2020;395:e107-e108. doi:10.1016/S0140-6736(20)31281-2.
 23. Ministerio de Salud: Resolución diario Oficial de la República de Chile 01 de junio [Internet]. [Consultado el 16/06/2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/06/1771191.pdf>.
 24. Centers for Disease Control and Prevention: Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 — United States, January–February 2020 [Internet]. [Consultado el 22/06/2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6909e1.htm>.
 25. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
 26. Oliveira SA de, Camacho LAB, Pereira AC de M, Setúbal S, Nogueira RMR, Siqueira MM. Assessment of the performance of a definition of a suspected measles case: implications for measles surveillance. Rev Panam Salud Pública. 2006;19:229–35.

27. Thriemer K, Ley B, Ame SS, Deen JL, Pak JD, Chang NY, et al.. Clinical and epidemiological features of typhoid fever in Pemba, Zanzibar: assessment of the performance of the WHO case definitions. PLoS One. 2012;7(12):e51823. doi:10.1371/journal.pone.0051823.
28. Nsubuga F, Ampaire I, Kasasa S, Luzze H, Kisakye A. Positive predictive value and effectiveness of measles case-based surveillance in Uganda, 2012-2015. PloS one. 2017 12:1-8. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184549>.
29. Gobierno de Chile: Cifras oficiales COVID-19 [Internet]. [Consultado el 06/07/2020]. Disponible en: <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/>.
30. Hernaez R, Thrift AP. High negative predictive value, low prevalence, and spectrum effect: Caution in the interpretation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Sep; 15(9):1355-58. doi: [10.1016/j.cgh.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.002)