



PROPUESTA DE DISEÑO PARA LLEVAR A CABO LA ENCUESTA SERO-EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN ESPAÑA

Resumen

Es necesario conocer las verdaderas dimensiones de la epidemia de COVID-19 en España y cuál es el estado inmunológico en relación con SARS-Cov2 de la población española, así como monitorizar de forma dinámica la evolución de la infección entre la población, ya que esta información es imprescindible para orientar las medidas de salud pública futuras relacionadas con el control de COVID-19.

Para alcanzar estos dos objetivos se llevará a cabo un amplio estudio sero-epidemiológico, que proporcione estimaciones de prevalencia de infección presente o pasada con suficiente precisión como para tener datos a nivel provincial, que, además, permitirá disponer de información continua sobre la evolución de la epidemia aún en curso.

Como diseño, se estudiará una cohorte de un mínimo de 62.400 personas, formada a partir de una muestra de hogares de personas no institucionalizadas, para proporcionar datos representativos a nivel nacional, autonómico y provincial, a través de un muestreo bietápico estratificado. Se incluirá en el estudio todos los miembros del hogar, para que la muestra tenga participantes de todos los grupos de edad, y se volverá a los hogares cada 21 días para medir de nuevo durante todo el tiempo que se considere necesario mantener la vigilancia.

En la visita inicial, si el estudio de validación lo permite, a cada participante se le realizará un test rápido de anticuerpos, (a valorar recoger sangre a todos o una muestra de casos, para ELISA posterior). A la vista de los resultados y de la información obtenida en el domicilio, se realizarán pruebas de PCR en aquellos casos en que estén indicados, para valorar si en los domicilios participantes hay individuos contagiosos, para que se puedan adoptar las medidas de control pertinentes. En las visitas posteriores se repetirán las pruebas que correspondan según el estatus de cada sujeto, de acuerdo con un algoritmo de decisión preestablecido.

Para realizar esta tarea con la máxima eficiencia este proyecto se necesitaría contar con

- a) **la colaboración del INE**, tanto para apoyo metodológico en la selección de los hogares, ya que son ellos los que tienen la información sobre los mismos, como para apoyo en el diseño del trabajo de campo, en el que tienen gran experiencia, y para, en una segunda fase, proporcionar los datos disponibles de los participantes seleccionados en los ficheros precensales, enriqueciendo las posibilidades de estudiar diferencias en prevalencia por estratos socioeconómicos. Contactos informales con representantes de este organismo indican que esta colaboración institucional es factible
- b) Se plantea utilizar los recursos del plan **CITATEST**, un sistema diseñado para la realización de **test domiciliarios**, con una aplicación informática de recogida de datos (ver plan Citatest).
- c) Los servicios de **Salud Pública** de las **CCAA** y los **responsables de Atención Primaria** de deberán estar implicados para recibir información de casos sintomáticos, aislados o en seguimiento.

Introducción

Una de las principales limitaciones del sistema de vigilancia actual de COVID-19 es que sólo recoge la información sobre casos confirmados microbiológicamente. La evolución, casi explosiva, de la epidemia y la limitada capacidad para realizar test diagnósticos para SARS-CoV-2 (PCR), han hecho que las determinaciones de infección de coronavirus se hayan restringido a personas con formas graves de afectación, a personal sanitario y otro personal considerado como esencial en esta epidemia, e incluso que se haya dejado de realizar la prueba a los enfermos con cuadros clínicos característicos de la infección (i.e. cuadro típico de neumonía bilateral intersticial).

Esta estrategia, con claras ventajas logísticas, tiene un coste obvio sobre la información de vigilancia de la situación epidemiológica de la enfermedad, ya que no incluye los casos asintomáticos, leves, moderados o incluso graves que no han tenido acceso al test diagnóstico, que, de acuerdo con los datos disponibles (1), podrían suponer en realidad más el 80% de los afectados. Esto supone problemas muy importantes que dificultan el control de la enfermedad desde el punto de vista de la salud pública:

- a) **Desconocemos la magnitud total de infectados tanto para la población española en su conjunto como a nivel local.** Es ésta la que define la susceptibilidad de la población española frente a la posible re-expansión de la enfermedad ante un suavizamiento de las medidas de control, así como ante una posible reintroducción del virus si se acabase con esta onda epidémica. No nos sirve, tampoco, una cifra global para el país: la difusión del virus no ha sido homogénea a lo largo de la geografía española, y la adopción o levantamiento de medidas no tendría por qué producirse al mismo tiempo o en todas partes (i.e. islas). La disponibilidad de información local sobre extensión de la epidemia, de los patrones de interconexión entre los diferentes territorios, así como el refuerzo del personal de salud pública y las herramientas de que éste disponga para la identificación de nuevos casos, de sus contactos y de implantación de medidas de control (aislamiento y cuarentena), serán posiblemente las que permitirán adecuar el levantamiento de las medidas actuales en esta etapa de la epidemia en España. La **información**, además, debe estar **disponible para todos los estratos de edad**, ya que este factor es clave en la comprensión de la epidemiología de COVID-19.
- b) Necesitamos **monitorizar la difusión de la enfermedad**, lo que hace que una foto fija de la situación sea insuficiente y que sea imprescindible un modelo dinámico de monitorización de la infección. Para ello, la estrategia más adecuada es **el establecimiento de cohortes con seguimiento periódico de nuevas infecciones**. Es posible que las medidas de salud pública iniciales, basadas en la información preliminar de la OMS, hayan sido menos eficaces de lo esperado al estar basadas en presupuestos que se están mostrando insuficientes para entender la dinámica de la epidemia. En estos momentos la epidemia está aún en plena evolución, y está claro que todos los casos –leves y graves– y, posiblemente, los casos asintomáticos contribuyen a la difusión de la enfermedad. Por otro lado, en esta fase de confinamiento en la que estamos es muy relevante, además, **intentar diferenciar** entre las **nuevas infecciones que se producen por transmisión comunitaria** y las que es posible que se estén produciendo **dentro de los hogares**, ya que las medidas de control para uno y otro caso no son las mismas. Probablemente este dato pueda ayudar mucho a orientar la toma de decisiones de salud pública.

Objetivos

- a) **Estimar la prevalencia de infección por SARS-Cov2 en España, por Comunidades Autónomas y por provincias.**
- b) **Monitorizar la evolución de la epidemia, especialmente la aparición de nuevas infecciones derivadas de transmisión comunitaria**

Además de estos dos objetivos básicos, para que el trabajo sea eficiente y ético hay que tener en cuenta otras consideraciones derivadas de la situación actual:

- ✓ Nos encontramos en medio de una epidemia activa. El estudio seroepidemiológico no puede obviar el hecho de que tener anticuerpos frente a la enfermedad no es incompatible con el hecho de ser contagioso. Los participantes del estudio son personas que pueden estar expuestas al SARS-CoV2 y, en caso de que sea así, hay que informarles y tomar medidas de forma inmediata. El trabajo de campo debe, por motivos éticos y de salud pública, contemplar una **obtención rápida de resultados** que, además, sea suficiente para tomar decisiones y, en caso necesario, aislar a los infectados y tomar **medidas de control en el domicilio**. Estas medidas tienen que incorporarse en la estrategia sin comprometer los objetivos del estudio.
- ✓ El estrés del sistema sanitario hace que el uso de sanitarios para la obtención de muestras de los participantes sea, como poco, muy difícil. La manera de minimizar su necesidad es buscar **herramientas para medir la exposición a la infección que necesiten del menor número de personal sanitario posible**. Con las herramientas actualmente disponibles, la determinación de anticuerpos mediante test rápidos de flujo lateral parece el procedimiento más adecuado. La digitopunción es aplicable a estos test por lo que simplificaría mucho todo el procedimiento. Por último, debe decidirse si se toman muestras de sangre para su posterior análisis serológico con metodologías de alto rendimiento (ELISA), o sólo de un subgrupo de casos.
- ✓ La manera más eficiente de incorporar participantes de todas las edades es **reclutando hogares completos**. Este planteamiento es acorde con las recomendaciones de la OMS (8), y facilita mucho la logística, ya que disminuye los desplazamientos. Tiene la ventaja añadida de poder **monitorizar transmisión comunitaria**, identificando los hogares que están libres de enfermedad en un primer momento y su evolución en el tiempo. Permite también, si se desea, incorporar un subestudio específico de transmisión intrahogar, de acuerdo con los protocolos específicos para estos diseños que tiene la OMS (9)
- ✓ El **INE** cuenta con información sobre todos los hogares de España, con datos de sus miembros y con información individual de cada uno de los españoles. Además, es el organismo público que cuenta con más experiencia en encuestas de ámbito nacional con trabajo de campo en domicilios. Su apoyo en este trabajo hará **más eficiente el esfuerzo** y, además, es importante para **reforzar el carácter institucional** de este estudio.
- ✓ La utilización del **plan CITATEST** facilitaría todo el procedimiento por lo avanzado de su diseño. Los servicios sanitarios de las CCAA deben garantizar la atención de los casos una vez que hayan sido testados y se sepan que son casos activos, en aislamiento o en seguimiento.

Diseño muestral

El diseño propuesto es el establecimiento de una cohorte a partir de una muestra representativa poblacional. Los participantes en el estudio de seroprevalencia de COVID-19 se seleccionarán mediante un muestreo bietápico estratificado. Para garantizar la representatividad a nivel provincial, autonómico y nacional, el primer nivel de estratificación estará constituido por las 50 provincias Españolas y las 2 ciudades autónomas.

Como la transmisión del virus SARS-CoV-2 está potencialmente relacionada con la densidad de la población, el segundo nivel de estratificación corresponderá al tamaño de los municipios dentro de cada provincia, agrupados en municipios de <5.000, 5.000–20.000, 20.000–100.000 y ≥100.000 habitantes. Dentro de cada estrato definido por la provincia y el tamaño municipal, se

seleccionarán las secciones censales como unidad de muestreo de primera etapa, y los hogares de cada sección censal como unidades de segunda etapa. Se podría plantear, de forma añadida, una selección de hogares adicional para explorar la situación de territorios aislados como las islas, en las que la representación provincial puede no ser suficiente. Todas las personas residentes en el hogar serán invitadas a participar en el estudio, garantizando, de esta manera, la presencia de personas de todos los grupos de edad en la muestra.

Tamaño muestral mínimo por provincia

El tamaño muestral mínimo por provincia se ha determinado asumiendo una tasa cruda de seroprevalencia de COVID-19 próxima al 5% durante el periodo de estudio. Asumiendo un efecto de diseño de 2 (inflación de la varianza por la correlación entre sujetos de una misma sección censal), la muestra mínima necesaria en cada provincia sería aproximadamente de 600 sujetos para estimar una seroprevalencia del 5% con una precisión del $\pm 2,5\%$ y un nivel de confianza del 95%.

Asignación del tamaño muestral por provincias

Dado la elevada heterogeneidad de los tamaños provinciales, la muestra total se distribuirá por provincias según una asignación de compromiso, que combina dos criterios: a) La mitad de la muestra se asignará de forma uniforme a todas las provincias, de acuerdo con los cálculos previos (tamaño muestral mínimo de 600 sujetos por provincia) y b) La otra mitad de la muestra se distribuirá de forma proporcional al tamaño poblacional de cada provincia. De esta forma se garantiza una precisión mínima en la estimación de la tasa de seroprevalencia de COVID-19 en todas las provincias, permitiendo a la vez una mayor eficiencia (menor varianza) en las estimaciones a nivel autonómico y nacional. El tamaño muestral total será de 62.400 personas. La distribución de la muestra por provincias se presenta en la siguiente tabla:

Tamaño muestral mínimo por provincia.

Provincia	Asignación uniforme	Asignación proporcional	Muestra total	Provincia	Asignación uniforme	Asignación proporcional	Muestra total
01 Álava	600	200	800	27 Lugo	600	200	800
02 Albacete	600	300	900	28 Madrid	600	4.400	5.000
03 Alicante	600	1.200	1.800	29 Málaga	600	1.100	1.700
04 Almería	600	500	1.100	30 Murcia	600	1.000	1.600
05 Ávila	600	100	700	31 Navarra	600	400	1.000
06 Badajoz	600	500	1.100	32 Orense	600	200	800
07 Baleares	600	800	1.400	33 Asturias	600	700	1.300
08 Barcelona	600	3.800	4.400	34 Palencia	600	100	700
09 Burgos	600	200	800	35 Palmas, Las	600	700	1.300
10 Cáceres	600	300	900	36 Pontevedra	600	600	1.200
11 Cádiz	600	800	1.400	37 Salamanca	600	200	800
12 Castellón	600	400	1.000	38 Tenerife	600	700	1.300
13 Ciudad Real	600	300	900	39 Cantabria	600	400	1.000
14 Córdoba	600	500	1.100	40 Segovia	600	100	700
15 Coruña, A	600	700	1.300	41 Sevilla	600	1.300	1.900
16 Cuenca	600	100	700	42 Soria	600	100	700

Provincia	Asignación uniforme	Asignación proporcional	Muestra total	Provincia	Asignación uniforme	Asignación proporcional	Muestra total
17 Girona	600	500	1.100	43 Tarragona	600	500	1.100
18 Granada	600	600	1.200	44 Teruel	600	100	700
19 Guadalajara	600	200	800	45 Toledo	600	500	1.100
20 Guipúzcoa	600	500	1.100	46 Valencia	600	1.700	2.300
21 Huelva	600	300	900	47 Valladolid	600	300	900
22 Huesca	600	200	800	48 Vizcaya	600	800	1.400
23 Jaén	600	400	1.000	49 Zamora	600	100	700
24 León	600	300	900	50 Zaragoza	600	600	1.200
25 Lleida	600	300	900	51 Ceuta	600	100	700
26 Rioja, La	600	200	800	52 Melilla	600	100	700

Es preciso tener en cuenta la situación específica de las islas. El 85% de la población en Canarias vive en Tenerife y Gran Canaria, y un 77% de la población de Baleares vive en Mallorca. Sin embargo, cada una de las islas de estos archipiélagos puede tener situaciones epidemiológicas muy diferentes, por lo que podría ser conveniente ampliar la muestra para estudiar específicamente la situación al menos en las islas más pobladas, además de en las capitalinas.

Encuesta epidemiológica y determinaciones microbiológicas

El objetivo principal de todo este estudio es determinar cuántos –y qué– españoles se han infectado por SARS-Cov2 y cómo evoluciona la infección. Es imprescindible, por tanto, incluir en el diseño del estudio un **cuestionario epidemiológico** que explore posibles fuentes de infección y características de los sujetos y, específicamente, que recoja toda la información necesaria para caracterizar a los participantes como negativos, asintomáticos, paucisintomáticos, casos leves/moderados, o personas con afectación severa de la enfermedad. Se pedirá permiso para el acceso al historial clínico con el fin de, en una segunda fase, poder incorporar al estudio los datos clínicos de los participantes incluidos.

El otro factor relevante es la decisión de **qué herramienta se utilizará para la determinación de la seroprevalencia**. La magnitud de la muestra y su amplia dispersión geográfica hacen conveniente el uso de test rápidos que permitan obtener resultados en un plazo corto de tiempo, y que, a ser posible, necesiten de un número limitado de personal sanitario.

Según la última actualización de la “Guía para la utilización de tests diagnósticos para COVID-19” (10), la opción disponible sería la utilización de tests rápidos de detección de anticuerpos. Estos test han sido analizados en cuanto a su fiabilidad por hospitales del SNS y por el ISCIII, mostrando sensibilidad del 60% y especificidad del 100% en pacientes sintomáticos en general. En pacientes con evolución de más de 7 días, la sensibilidad es superior al 80%. En datos preliminares realizados en personal sanitario que ha superado el COVID-19, la sensibilidad es del 85%. Pueden realizar por venopunción o por digitopunción

Estos tests tienen como inconveniente que sus resultados son de carácter cualitativo (positivo/negativo), y no permiten la cuantificación de los títulos de anticuerpos ni su evolución en el tiempo. Este inconveniente podrían solventarse con métodos del tipo ELISA, cuando estén disponibles, lo que obligaría a extraer sangre a los casos en su domicilio. Una solución intermedia sería extraer sangre sólo en un subgrupo (al menos 20% de los casos) para su posterior análisis con técnicas serológicas de alto rendimiento. En este caso debe seguirse protocolos estrictos de

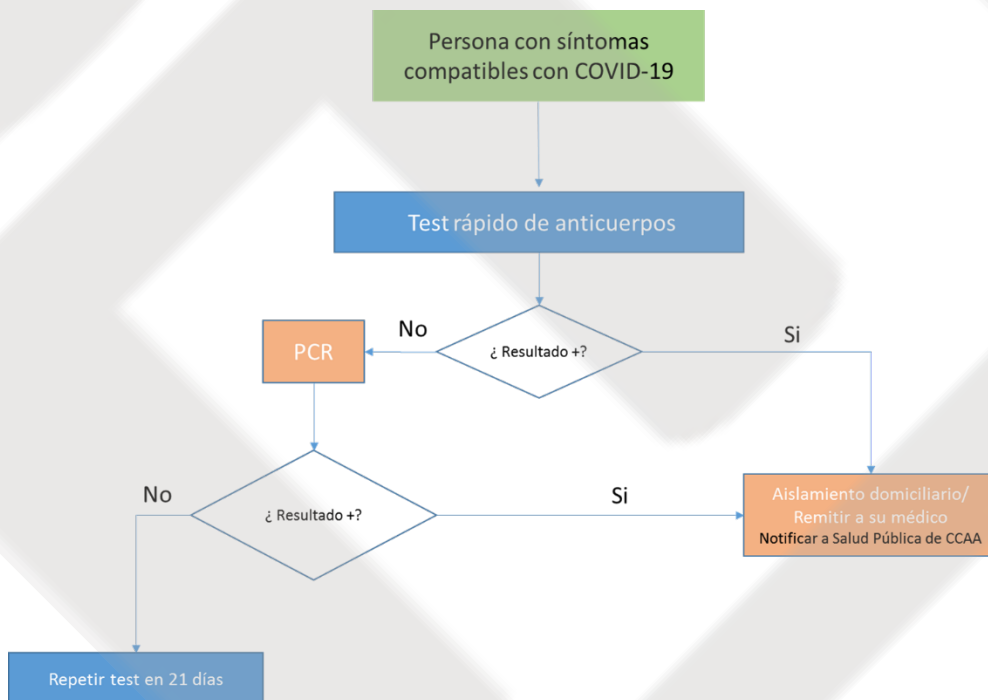
transporte de muestras infecciosas, conservación, consentimiento para el repetir test a los 21 días en caso necesario, etc.

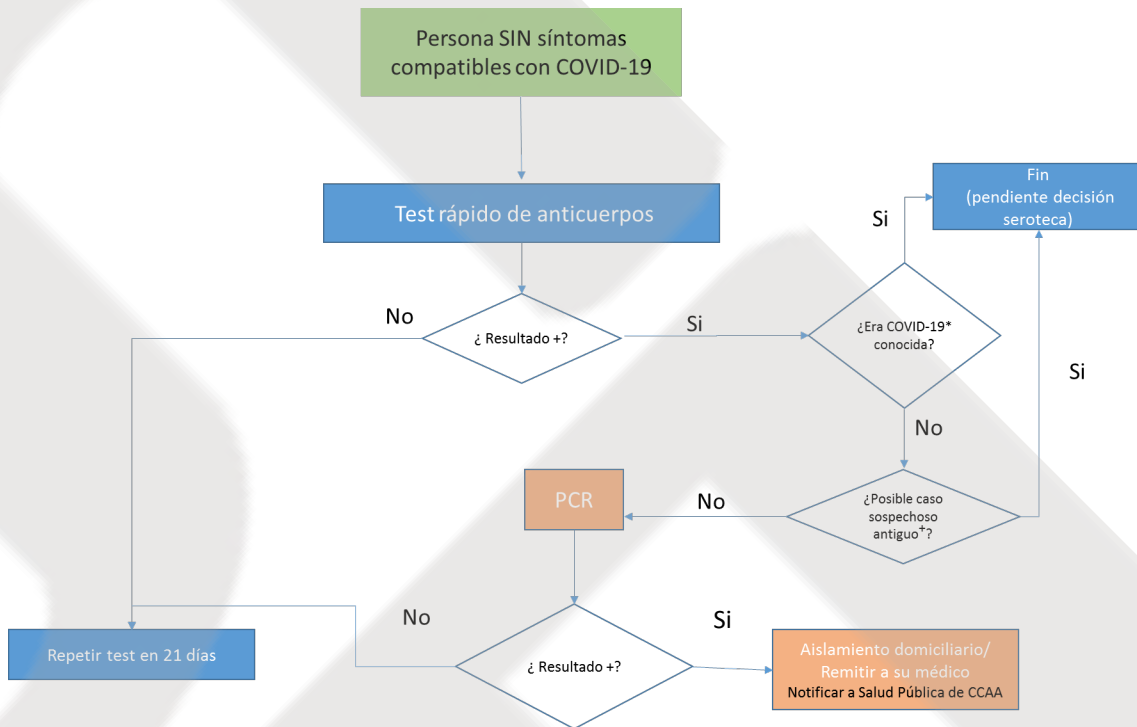
El desarrollo de la encuesta de seroprevalencia en el domicilio debe **incorporar la toma de medidas de salud pública necesarias para evitar la transmisión dentro de la casa**. Se seguirá el Procedimiento para el manejo de casos del Ministerio de Sanidad:

- a) Una persona sintomática con anticuerpos positivos se catalogará como caso activo.
- b) En las personas sintomáticas de COVID-19 con anticuerpos negativos y síntomas compatibles con COVID-19 debe confirmarse mediante la realización de una prueba de PCR en exudado nasofaríngeo.
- c) En caso de personas asintomáticas con anticuerpos positivos habrá que analizar la historia de contactos, tiempo sin síntomas y valorar la realización de PCR para conocer su infectividad (A COORDINAR CON EL PLAN DE DESESCALADO).
- d) En casos asintomáticos con anticuerpos negativos, se considerarán casos sin COVID-19 y susceptible de infección.

El número de PCR a realizar con una prevalencia estimada de 5% no sería muy elevado (3.000-5.000) en varias semanas, por lo que se recomienda su centralización en un laboratorio para realizar la PCR con el mismo sistema y dirigida a dos dianas diferentes, por lo que el Centro Nacional de Microbiología podría asumir dicha tarea.

Los siguientes algoritmos podrían resumir la estrategia de muestras:





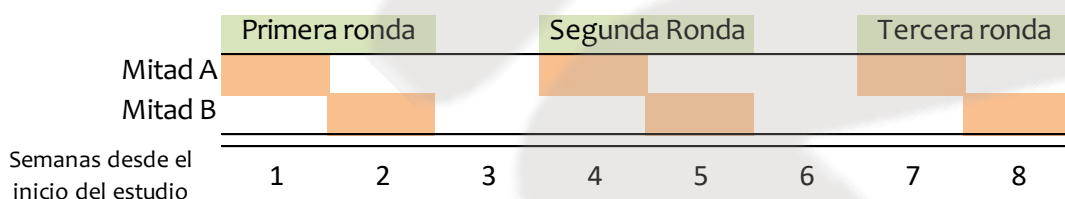
Este circuito debería contemplar también la notificación de los casos positivos por PCR o antígeno a Salud Pública de la Comunidad correspondiente, y sería conveniente hacer un seguimiento a los casos nuevos. Además, en cualquier casa con un caso en aislamiento domiciliario, los demás miembros del hogar deben estar en cuarentena y vigilar aparición de síntomas

Trabajo de campo

Si asumimos, de acuerdo con los datos del INE, un tamaño medio de hogar de 2-2,5 personas, esto vendría a suponer alrededor de cerca de 30.000 hogares. Como ya hemos comentado, el trabajo de campo en estas circunstancias, tiene muchos problemas específicos, aunque también tiene ciertas ventajas que facilitan la tarea.

- a) Las personas están mayoritariamente en sus domicilios, lo que hace mucho más **sencillo localizar a todos los miembros** del hogar, juntos y a cualquier hora
- b) El grado de alarma y la incertidumbre sobre la enfermedad hacen prever una **altísima tasa de participación**. Si se proporciona información rápida sobre el estatus de cada miembro de la familia, y se combina con la identificación de los posibles contagiados en fase infectiva, presumiblemente habrá una disponibilidad de las personas a colaborar en el estudio muy alta, que en otras circunstancias no se tendría.

Hace falta un ritmo de reclutamiento rápido para que la información procedente del estudio sirva de verdad para monitorizar la infección. En este diseño se plantea el reclutamiento de la muestra en dos semanas. Esto proporciona dos fotos fijas iniciales separadas una semana de 30.000 personas aproximadamente (Mitad A y Mitad B), que no se hayan “contaminado” aún por la propia existencia del estudio, y permite tener una semana entre medias para recoger y analizar la información, realizar pruebas pendientes, resolver problemas



y organizar la siguiente ronda. El estudio se prolongaría tanto tiempo como fuese necesario para mantener la vigilancia de COVID-19

Esta fase organizativa puede beneficiarse mucho de la experiencia del INE. Como ideas iniciales, para invitar a los participantes se podría hacer un envío de información por correo acompañado de una invitación a participar por teléfono en aquellos hogares de los que se disponga de esta información, quizás a través de un CATI. En este primer contacto se podría actualizar la información de los miembros del hogar.

De acuerdo con datos del INE, un equipo de campo puede visitar unos 10 hogares al día en condiciones normales. Esto quiere decir que, para reclutar la mitad de la muestra (unos 15.000 hogares) en una semana laborable de 7 días harían falta alrededor de 500 equipos exclusivamente dedicadas a esta tarea, que deberían complementarse con una estructura organizativa central. Este personal recogería las muestras biológicas, llevaría a cabo los test rápidos disponibles y la extracción de sangre si se decide hacerlo.

El cuestionario epidemiológico puede recogerse también a través de una aplicación web en tablets que las personas puedan rellenar rápidamente. Los test rápidos tienen que leerse dentro de un plazo corto de tiempo. Toda esta información, incluyendo los resultados de los test debería entrar directamente en una base central de datos que permita hacer el seguimiento instantáneo de la información, con el fin de permitir al Centro Nacional de Epidemiología ir haciendo los análisis de la situación con el apoyo del INE, y para, a nivel local, facilitar a los equipos de campo el seguimiento de las medidas de control en los hogares. Tras los test rápidos y el cuestionario, en caso necesario, el equipo de campo también debería tomar las muestras para PCR en caso de que sea necesario. Las muestras se enviarían al Centro Nacional de Microbiología.

Si, finalmente, el estudio de validación pendiente refleja que es necesaria la toma de muestras de sangre, será necesario contratar personal sanitario (enfermería); esto puede ser una limitación importante y hacer mucho más lento el proceso de reclutamiento, además de tener que incorporar en procesamiento de muestras y la cadena de frío a toda la logística del proyecto.

Consideraciones éticas

El estudio debe ser valorado por el comité de ética del ISCIII. La participación en el mismo será voluntaria y contará con un documento de consentimiento informado de cada miembro del hogar, incluyendo un consentimiento adaptado a los menores, con el fin de que comprendan el estudio, y uno para los padres o titulares de la patria potestad de menores o personas incapacitadas. En él se informará a los participantes de la finalidad del estudio, de la inclusión de sus datos en ficheros electrónicos, de las finalidades para las que se usarán sus muestras así como de sus derechos ARCO. El tratamiento de los datos debe ser extremadamente cuidadoso y cumplir con los requisitos establecidos en la legislación vigente, teniendo en cuenta, además, las consideraciones del gabinete jurídico de la Agencia Española de Protección de Datos en relación con esta epidemia ([NRef: 0017/2020](#)). Como se ha comentado, la participación en el estudio puede tener beneficios secundarios para los participantes: por un lado, las personas participantes podrán conocer su estado inmunitario en relación con COVID-19; por otro, los análisis periódicos y la logística del estudio, que incluye entre sus premisas básicas el identificar y ayudar a controlar la posible existencia de personas potencialmente contagiosas dentro de los hogares, puede ayudar a que los participantes puedan tener un diagnóstico precoz y proteger a sus convivientes.

Por otro lado, es indispensable garantizar que las personas que realizan el trabajo de campo cuentan con los medios de protección suficiente como para garantizar su seguridad y minimizar sus posibilidades de exposición al virus, especialmente en aquellas personas que tengan que tomar muestras de exudado para PCR o muestras invasivas

Referencias

1. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
2. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 — Studies Needed. *N Engl J Med*. 26 de marzo de 2020;382(13):1194–1196.
3. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* [Internet]. 21 de febrero de 2020 [citado 26 de marzo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028>
4. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 19 de marzo de 2020;382(12):1177–1179.
5. Li P, Fu J-B, Li K-F, Chen Y, Wang H-L, Liu L-J, et al. Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 16 de marzo de 2020;
6. Tong Z-D, Tang A, Li K-F, Li P, Wang H-L, Yi J-P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 17 de mayo de 2020;26(5).
7. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis*. 18 de febrero de 2020;
8. WHO. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection [Internet]. WHO; 2020 [citado 3 de abril de 2020]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1273768/retrieve>
9. WHO. Household transmission investigation protocol for 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) infection V 1.1 [Internet]. WHO; 2020 [citado 3 de abril de 2020]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1272252/retrieve>
10. CCAES-Ministerio de Sanidad, ISCIII. Guía para la utilización de tests diagnósticos para COVID-19. Actualizado 3 de abril. 2020.
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 4 de abril de 2020]; Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
12. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2020]; Disponible en: <https://www.ssrn.com/abstract=3546052>
13. Lou B, Li T, Zheng S. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. 2020; Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041707v1>
14. Long Q, Deng H, Chen J. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. 2020; Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038018v1>