

| | |
|---------------------------------|---|
| Título | Resumen de evidencia: Uso de la biopsia por congelación en contexto de COVID-19 |
| Código de Identificación | 07032020IH |
| Área Solicitante | COVID-191. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty |
| Nombre | COVID-191. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty |
| Fecha de Respuesta | 03 07 2020 |

Pregunta:

¿Cuál es la evidencia sobre el uso de la biopsia por congelación en contexto de COVID-19?

Metodología:

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

Términos de Búsqueda: COVID 19, Coronavirus, SARS-CoV-2, biopsia por congelación, frozen biopsy, biopsy, cryobiopsy, histopathology, frozen section

Tipos de estudio: Recomendaciones de sociedades científicas, agencias regulatorias y organismos referentes en salud nacionales e internacionales, revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta análisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios.

Fuentes de Información: Pubmed, Google Scholar.

Antecedentes:

Se ha informado la existencia de infecciones por SARS-CoV-2 transmitidas a los médicos patólogos durante la realización de procedimientos diagnósticos. Sin embargo, no se encuentra ningún caso publicado al hacer la revisión.

La transmisión del SARS-CoV-2 vía aerosoles está demostrada y se considera una de las formas principales (Gao et al., 2020) (Yao et al., 2020). La persistencia del virus SARS-CoV-2 en el aire se ha encontrado superior a otros virus (Van Doremalen et al., 2020).

Hay incluso opiniones basadas en datos parciales como las de Morawska y Cao (2020) que indican que la transmisión por vía aérea del SARS-CoV-2 es un hecho. (Morawska & Cao, 2020).

Aunque la evidencia es limitada, parece existir consenso en la literatura publicada a la fecha que la transmisión por personas asintomáticas es igual que en aquellos con síntomas (Gao et al., 2020). En consideración a este punto, dado el crecimiento de los contagios, no es posible excluir a ninguna persona como portador asintomático.

Descripción breve de la biopsia por congelación

La biopsia por congelación es una técnica que se emplea de forma análoga a la actual por lo menos desde 1905 (Taxy et al., 2014), y consiste la sección de tejido enfriando rápido el tejido con la ayuda de un criostato para dar un informe inmediato de la muestra de tejido. Esto es especialmente necesario en los grandes hospitales para diagnosticar la lesión o la extensión de la lesión en el momento de la operación. El criostato es el instrumento que tiene la disposición de congelar el tejido y también de cortar el tejido congelado para la sección microscópica (Dey, 2018) En el criostato es congelado a

temperaturas bajas dependiendo del tipo de tejido como se aprecia en tabla 1. En el criostato se corta en diferentes espesores usualmente entre 4 a 6 micrometros de espesor, se colcan en una lámina y se colorean con hematoxilina-eosina, azul de metileno o azul de toluideno de acuerdo con la necesidad, y se interpreta.

Tabla 1. Temperatura óptima de congelación en biopsia.

| Tissue | Optimum temperature |
|---|---------------------|
| Brain, liver, spleen | -7 °C to -10 °C |
| Rectum, uterus, adrenal, muscle, skin | -12 °C to -15 °C |
| Heart, lung, intestine, pancreas, ovary, cervix, prostate | -16 °C to -20 °C |
| Bone marrow, breast | -20 °C to -25 °C |

Fuente: Dey (2018).

Niveles de bioseguridad y requerimientos de los laboratorios para procesar muestras

De acuerdo con la tercera edición de bioseguridad de los laboratorios de la Organización Mundial de la Salud de acuerdo con el nivel de riesgo para el individuo y la comunidad, se realiza una clasificación de uso exclusivo para laboratorios así:

- “Grupo de riesgo 1 (ningún o bajo riesgo individual y comunitario)

Un microorganismo que es poco probable que cause enfermedades humanas o animales.

- Grupo de riesgo 2 (riesgo individual moderado, riesgo comunitario bajo)

Un patógeno que puede causar una enfermedad humana o animal pero que no es probable que sea un peligro grave para los trabajadores de laboratorio, la comunidad, el ganado o el medio ambiente. Las exposiciones de laboratorio pueden causar una infección grave, pero se dispone de un tratamiento eficaz y de medidas preventivas y el riesgo de propagación de la infección es limitado.

- Grupo de riesgo 3 (alto riesgo individual, bajo riesgo para la comunidad)

Un patógeno que normalmente causa una enfermedad grave en humanos o animales pero que normalmente no se propaga de un individuo infectado a otro. Se dispone de un tratamiento eficaz y de medidas preventivas.

- Grupo de riesgo 4 (alto riesgo individual y comunitario)

Un patógeno que normalmente causa una enfermedad humana o animal grave y que puede ser fácilmente transmitida de un individuo a otro, directa o indirectamente. El tratamiento eficaz y la prevención no está establecido.” (WHO, 2004)

Los laboratorios de forma concordante se clasifican en su nivel de bioseguridad (BS) de acuerdo con el grupo de riesgo, de este modo al nivel de BS 1 le corresponde el grupo de riesgo 1, al BS 2 el grupo de riesgo 2 y así para los demás. (WHO, 2004).

En la tabla 2. Se observan los requerimientos de bioseguridad que deben cumplir los laboratorios para los distintos niveles de bioseguridad.

Tabla 2. Resumen de requerimientos por el nivel de bioseguridad

| Requerimientos | Nivel de Bioseguridad | | | |
|--|-----------------------|----------|----------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Aislamiento de laboratorio | no | No | sí | sí |
| Habitación sellable para descontaminación | no | No | sí | sí |
| Ventilación: | | | | |
| flujo de aire interior | no | deseable | sí | sí |
| sistema de ventilación controlada | no | deseable | sí | |
| Escape de aire con filtro HEPA | no | No | sí | sí |
| Entrada de doble puerta | no | No | sí | sí |
| Esclusa | no | No | no | sí |
| Esclusa con ducha | no | No | no | sí |
| Antesala | no | No | sí | |
| Antesala con ducha No No Sí/Noc No | no | No | sí | no |
| Tratamiento de efluentes | no | No | sí | sí |
| Autoclave: | | | | |
| en el lugar | no | Deseable | sí | sí |
| en la sala de laboratorio | no | No | deseable | sí |
| de doble terminación | no | No | deseable | sí |
| Cabinas de seguridad biológica | no | Deseable | sí | sí |
| Capacidad de vigilancia de la seguridad del personal | no | No | deseable | sí |

Fuente: WHO (2004)

Priorización de procedimientos quirúrgicos durante la pandemia

Pandey et al (2020) sugieren usar “una estrategia para dar prioridad a los procedimientos invasivos que se permiten continúan en condiciones de aumento de la pandemia. Los casos de nivel IIIb son el primero en ser cancelado o desautorizado.

Nivel I - El retraso en la cirugía >24 horas resultará en una clínica adversa resultado (cirugía de urgencia/emergencia)

Nivel II - El retraso prolongado en la cirugía puede resultar en una resultado clínico

Nivel IIa - Estrés del sistema: la cirugía usará el hospital limitado recursos que se necesitan para los pacientes con niveles más altos de agudeza

Nivel IIb - Estrés del paciente: un retraso prolongado probablemente colocará paciente en riesgo clínico

i. Riesgo de progresión de la enfermedad en el plazo de un mes paciente en riesgo que se considera que supera el riesgo del procedimiento en entorno pandémico

ii. El riesgo de progresión de la enfermedad en un plazo de 3 meses coloca paciente en riesgo que se considera que supera el riesgo del procedimiento en entorno pandémico

Nivel III - El retraso prolongado en la cirugía no resultará en una resultado clínico (cirugía verdaderamente electiva)

Nivel IIIa - Cirugía electiva que no utiliza recursos del sistema

Nivel IIIb - Cirugía electiva que utiliza un sistema significativo recursos” (Pandey et al. 2020).

Hallazgos / Respuesta a Interrogante

A la pregunta 1. ¿Cuál es la evidencia sobre el uso de la biopsia por congelación en contexto de COVID-19? No se encontró evidencia publicada en forma de estudios primarios, metanálisis o revisiones sobre el uso de la biopsia por congelación en contexto de COVID-19

Sí hay evidencia de posiciones de cuerpos profesionales e instituciones de salud sobre la biopsia por congelación en contexto de COVID-19.

Posiciones de Organismos de Salud

Las posiciones de los cuerpos profesionales y organismos de salud se mueven entre la prohibición absoluta de su uso, hasta el usarlo sólo en casos específicos acordados entre cirujanos y patólogos.

La Asociación Colombiana de Cirugía (2020) recomienda de forma tajante que no se realicen biopsias por congelación así: “Durante la pandemia suprimir el uso de biopsias por congelación”(Barrios et al., 2020).

La Asociación Americana de Oftalmólogos Oncólogos y Patólogos (AAOOP) señala que” En patología general, se han descrito casos en los que pacientes asintomáticos a los que se les realizó una resección pulmonar por tumor dieron posteriormente positivo en la prueba de COVID-19.

Hasta ahora no se ha documentado ninguna transmisión a los patólogos, pero es esencial que nos protejamos de la posibilidad de exposición.

El mayor riesgo de exposición se da en el momento de la biopsia por congelación, cuando se manipulan tejidos frescos y sin fijar. En el escenario de la patología general, los especímenes de mucosa pulmonar/respiratoria, nasal y oral son los más críticos de los que hay que protegerse y todos los aprendices, personal, asistentes de patología e histotecnólogos en las áreas de biopsias por congelación deben usar equipo de protección personal (PPE), por lo menos máscaras quirúrgicas y gafas protectoras, pero preferiblemente máscaras N95 cuando se manipulen estos especímenes. Usar al menos una máscara quirúrgica cuando se manipula tejido pulmonar fresco siempre ha sido una preocupación, mucho antes de COVID-19.

Las biopsias por congelación para los especímenes de patología ocular de mayor riesgo serían la conjuntiva, el sistema nasolagrimal, la nariz y los senos, pero cualquier otro tejido ocular fresco es potencialmente infeccioso. Se recomienda entonces que si una biopsia por congelación es realmente necesaria e indicada para muestras de conjuntiva, sistema nasolagrimal, nasal y sinusales en las que la cirugía cambiaría en el momento del diagnóstico intraoperatorio, se deben tomar las mismas precauciones que para las muestras respiratorias: todos los aprendices, personal, asistentes de patología e histotecnólogos en las áreas de biopsias por congelación deben ponerse PPE, en menos mascarillas quirúrgicas, pero preferiblemente mascarillas N95 cuando se manejen estos especímenes. También se recomendó que los patólogos oculares se adhieran a las directrices de laboratorio de su propia biopsia por congelación para la era de COVID-19 para cualquier espécimen que procesen.” (AAOOP, 2020).

El Colegio Americano de Patología (CAP) recomienda que “debe haber comunicación entre los clínicos y el departamento de patología para identificar a los pacientes sospechosos/confirmados antes del procedimiento de la biopsia por congelación. Los clínicos y los patólogos deberían discutir el valor de la biopsia por congelación y la posibilidad de un curso de acción alternativo. El CAP recomienda que los hospitales establezcan una política para las biopsias por congelación en los pacientes positivos o sospechosos de COVID-19. Las biopsias por congelación para los pacientes positivos o sospechosos de COVID-19 deberían:

- Ser consideradas para pacientes en los que se puede esperar razonablemente que la biopsia por congelación dé un diagnóstico preciso y procesable para el que existe una intervención que salva vidas (por ejemplo, infección de la mucosa de los senos nasales).
- No se realizará en los casos en que el diagnóstico de biopsia por congelación no dirija una intervención intraoperatoria de alto valor.
- Seguir un protocolo de contagio para las muestras respiratorias similar al que probablemente ya esté disponible para los pacientes sospechosos de tener tuberculosis o VIH/SIDA avanzado.
- Los hospitales deben elaborar políticas y procesos para informar a los laboratorios de Anatomía Patológica sobre la posibilidad de exposición inadvertida a COVID-19 de pacientes en los que se haya confirmado la presencia de COVID-19 después de haberse sometido a una evaluación de biopsia por congelación, de modo que los laboratorios de Anatomía Patológica puedan buscar el contagio y la supervisión adecuados.

Deberían seguirse los siguientes procedimientos de seguridad:

- El número de personas expuestas en el momento de la prueba no debe ser superior a una o dos personas.
- El personal debe llevar en todo momento el equipo de protección adecuado (guantes, delantal, protección ocular y una mascarilla quirúrgica).
- De ser posible, se debe utilizar un armario de seguridad biológica” (CAP, 2020).

Los Centros de Control y Prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos recomienda “Evite la biopsia por congelación de pacientes con COVID-19 confirmados siempre que sea posible. Hable con los equipos clínicos y quirúrgicos pertinentes sobre la necesidad clínica y los beneficios de la sección congelada y considere alternativas apropiadas para los casos sospechosos y confirmados de COVID-19. Cuando el seccionamiento congelado sea inevitable, se recomienda, si es posible, lo siguiente

Recibir las muestras en un área aparte del personal administrativo

- Considere la posibilidad de utilizar un criostato que tenga un tiro descendente y otras características de seguridad.
- Utilice criostatos en una habitación cerrada que tenga un flujo de aire direccional (negativo) hacia el interior ventilado directamente al exterior o recirculado a través de un filtro HEPA para evitar contaminar el resto de la sala de patología quirúrgica.
- Proporcionar a las salas de cirugía un flujo de aire direccional hacia el interior.
- Reducir al mínimo el número de operarios.
- Usar el equipo de protección personal adecuado, incluyendo pero no limitado a:
- Guantes y bata doble desechables resistentes a los fluidos,
- Delantal desechable resistente a los fluidos,
- Protección de los ojos (protector facial o gafas), y
- Respirador N95 o mascarilla quirúrgica resistente a los fluidos.
- No utilice aerosoles congeladores; no están recomendados por los fabricantes de instrumentos de criogenización.
- Use guantes de malla de acero inoxidable resistentes a los cortes durante el desmontaje, la limpieza y la desinfección de los cuchillos de microtomo.
- Recoja las virutas acumuladas de los instrumentos y deséchelas como residuos biopeligrosos.
- Siga los procedimientos de descontaminación estándar local del criostato y otras superficies. Las luces ultravioletas no sustituyen a la limpieza final del instrumento.” (CDC, 2020).

El Hospital Italiano de Argentina recomienda “la evaluación intraoperatoria en pacientes con sospecha o confirmación de infección por COVID-19 se encuentra contraindicada. La necesidad de realizar biopsia intraoperatoria en el contexto de pandemia debe limitarse al mínimos y debe ser consensuada

enter el equipo quirúrgico y el laboratorio de Anatomía Patológica previo a su realización para definir la posibilidad de alternativas seguras. Los procesos de descontaminación del criostato deben extremarse y llevan tiempo, por lo que es fundamental la coordinación previa entre los equipos quirúrgicos y el laboratorio para poder asegurar la viabilidad de la evaluación intraoperatoria. De no reunirse las condiciones anteriormente citadas el laboratorio no puede garantizar la disponibilidad del servicio de biopsia intraoperatoria. Durante el procedimiento: se limitará a un máximo de dos personas en el sector de Anatomía Patológica durante el procedimiento. Todo el personal involucrado debe usar elementos de protección personal (camisolín hidrófugo, guantes, protección ocular y barbijo N95). Las superficies de trabajo deben ser descontaminadas posterior al procedimiento. Las muestras citológicas se fijarán en alcohol 70% al menos un minuto. La puerta permanecerá cerrada durante todo el procedimiento de evaluación intraoperatoria. El uso de criostato se limitará al mínimo indispensable y se descontaminará luego de finalizado su uso de acuerdo con procedimiento estándar.” (García & De La Iglesia, 2020).

La Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) recomienda que “se intentará, en la medida de lo posible limitar las muestras intraoperatorias y las punciones con aguja fina ya que no es posible determinar de forma categórica la ausencia de aerosoles de material congelado durante el corte en el criostato ni durante la obtención de la punción. Aquellas muestras que deban ser remitidas en fresco (biopsias intraoperatorias, PAAF, ganglios linfáticos, sangre, médula ósea, orinas, citologías), deberán ser tratadas como se recogen en las pautas establecidas para laboratorios BSL-2 con EPI adecuado:

- El procesado de la muestra se deberá realizar bajo campana de seguridad (flujo laminar), siempre que estén disponibles (altamente recomendable).
- El personal técnico deberá utilizar las protecciones recomendadas: bata verde desechable, guantes y mascarilla quirúrgica, FFP2 o FFP3. No es necesario el uso de gafas protectoras (si se trabaja en campana).
- Una vez procesada la muestra deben desechar bata y guantes y depositarlos juntos en un contenedor de específico para material contagioso.
- Los procedimientos que puedan generar aerosoles de partículas finas (p. ej., vorteadado o sonicación de muestras en tubo abierto) deberán realizarse en una campana de seguridad biológica de clase II y deberán usarse dispositivos de contención física adecuados (rotores de centrifuga adecuados, cubetas de seguridad para la centrifuga, rotores sellados).” (SEAP, 2020).

La Sociedad Española de Técnicos Superiores Sanitarios (SETSS) indica que “No se debe utilizar el tubo neumático en ningún caso para el envío de muestras. Siempre que sea posible, se adaptará un espacio para depositar las muestras, señalizándolo con claridad y así evitar que las personas que las traigan tengan que acercarse a la persona que hace la recepción. Todas las muestras se depositarán en este espacio, avisando de que lo que dejan, para evitar acumulación de personas en esa zona. En el caso de que no sea posible adaptar este espacio, se recomienda marcar una distancia mínima de 1-1.5m. en el suelo, evitando que las personas que traigan las muestras se acerquen o apoyen en el mostrador de la recepción. Todas las muestras deberán remitirse en doble bolsa, a ser posible, con cierre hermético. Las peticiones en bolsa aparte, pero grapadas a la de la muestra, para evitar pérdida de documentos en el transporte. Si la muestra es de respiratorio, se remitirán en triple bolsa. Durante todo este periodo, recomendamos que las muestras quirúrgicas sean remitidas en formol, por la seguridad del personal del servicio de anatomía patológica y del que lo transporta. Si en la recepción se detectase cualquier incidencia se intentará resolver desde allí mismo, evitando devolver muestras al servicio de origen. El técnico de recepción de muestras deberá llevar una mascarilla quirúrgica y guantes. Al finalizar la jornada se desinfectarán todas las superficies, sillas, teléfono, ordenador, teclado... con toallitas desinfectantes, alcohol de 70° o lejía.

Las biopsias intraoperatorias o que se tengan que cortar en el criostato deberán tratarse como muestras de alto riesgo. Como no es posible asegurar la ausencia de aerosoles en el material congelado durante el corte, se debería aislar el criostato a ser posible en una sala aparte con ventilación y una vez realizados los cortes, dejar inutilizada la sala durante 3 horas, pasado este tiempo, se procederá a la desinfección del criostato, los elementos de este y los utilizados para este proceso. Si dispone de luz ultravioleta, se encenderá después de la limpieza para una mejor desinfección, durante una hora. Los cortes resultantes o improntas de intraoperatorias deberán teñirse manualmente. Previamente a la tinción, se sumergirá la laminilla con la muestra entre 3 y 5 minutos en formol al 10% para evitar la contaminación de la batería de coloración. Se evitará congelar la muestra sumergiéndola en Isopentano o Nitrógeno Líquido para evitar la contaminación de los contenedores de estos y de los congeladores de muestras” (SETSS, 2020).

El Royal College of Pathologists, por su parte recomienda “Las biopsias por congelación y la aspiración con aguja fina (FNA) son una importante herramienta de diagnóstico en ciertas situaciones clínicas y cuando se realiza de manera adecuada puede producir un diagnóstico y/o pronóstico vital información de manera oportuna. Durante los brotes de enfermedades infecciosas, como el COVID-19 pandemia, es sensato revisar varios aspectos de estos procedimientos para reducir el riesgo de transmisión de la infección entre el personal sanitario. El riesgo de producción de aerosoles durante la congelación y el FNA se considera extremadamente bajo, sin embargo, debido a la posibilidad de exposición a las gotas se aconsejan las siguientes precauciones.

Nuestro consejo es el siguiente

- La biopsia por congelación y el FNA en los casos confirmados de COVID-19 deben evitarse en la medida de lo posible.
- Las conversaciones con los equipos clínicos pertinentes sobre los beneficios de la biopsia por congelación y el FNA y La consideración de alternativas apropiadas debería tener lugar en los casos en que se sospeche y se confirme la existencia de COVID-19 casos.

Cuando la biopsia por congelación o el FNA es inevitable, se recomienda lo siguiente:

- Reducir el número de operadores al mínimo - por ejemplo, para la sección congelada idealmente uno patólogo y un científico biomédico asistente.
- El disector/aspirador debe llevar el equipo de protección personal (PPE) adecuado que debería incluir:
 - guantes desechables resistentes a los fluidos
 - delantal desechable resistente a los fluidos
 - protección de los ojos
 - máscara quirúrgica resistente a los fluidos (Tipo IIR) (FRSM).
- Cualquier disección debe ser realizada en una vitrina ventilada/de humos.
- Los procedimientos de descontaminación estándar local de la ventilación/vitrina, criostato y otras superficies deben ser seguidas” (The Royal College of Pathologists, 2020).

En la tabla 3. Se resumen las posiciones frente al uso de la biopsia por congelación y el riesgo percibido por las instituciones y organismos de salud. Como se observa el espectro de riesgo percibido es completo, ninguno tiene evidencia más allá de supuestos teóricos.

Tabla 3. Posiciones frente al uso de la biopsia por congelación y riesgo percibido de COVID-19

| Institución/ Organismo | ¿puede usarse la biopsia por congelación como método diagnóstico en época de pandemia | ¿cuál es el nivel de riesgo percibido de adquirir COVID-19 por realizar la biopsia por congelación? |
|---|---|---|
| Asociación Colombiana de Cirugía | no | no lo establece |
| Centers for Disease Control and Prevention (CDC) | sí* | Alto |
| College of American Pathologists(CAP). | sí* | Medio |
| Hospital Italiano de Argentina | sí* | Alto |
| Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). | sí* | Alto |
| Sociedad Española de Técnicos Superiores Sanitarios(SETSS | sí* | Alto |
| The American Association of Ophthalmic Oncologist and pathologists. (AOOP). | sí* | Medio |
| The Royal College of Pathologists | sí* | extremadamente bajo |

Fuente : elaboración propia a partir de los datos de cada institución.

* en el texto se encuentra la explicación de las indicaciones en detalle

Conclusiones / Recomendaciones generales:

- No se encontró en esta revisión ningún caso de afectación por COVID-19 a patólogos o personal técnico de dicha área como consecuencia de la manipulación/procesamiento de biopsias por congelación.
- No se encontró evidencia que el riesgo por manipular biopsias por congelación sea superior a la manipulación de otras muestras en anatomía patológica frente al COVID-19. Se encontraron supuestos teóricos que respaldan un nivel de riesgo superior de infección pro SARS-CoV-2 en biopsia por congelación.
- Las recomendaciones de cuerpos profesionales y de salud se inclinan por el uso de biopsias por congelación en contextos de necesidad clínica imperativa, tras revisión conjunta de casos previa a la intervención quirúrgica.
- Las medidas de bioseguridad deben ser máximas al momento de manipular muestras en los laboratorios para todo el personal.
- El personal participante en el procesamiento de las biopsias por congelación no debe ser superior a dos personas

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- Las medidas de bioseguridad en la cadena de procesamiento de biopsias por congelación debe ser máximas.
- La coordinación previa a la realización de la biopsia por congelación es obligatoria.

Bibliografía

1. Barrios AJ, Prieto R, Torregrosa L, Álvarez C, Hernández JD, González LG, et al.(2020). Volver a empezar: cirugía electiva durante la pandemia del SARS-CoV2. Recomendaciones desde la Asociación Colombiana de Cirugía. Rev Colomb Cir. 2020;35:302-21. <https://doi.org/10.30944/20117582.656>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). Anatomic Pathology. Consultado el 30 de junio de 2020 en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/faqs.html>
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2020). Infection Control Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). Consultado el 20 de junio de 2020 en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>
4. College of American Pathologists(CAP). (2020). Best Practices for Using Biologic Safety Cabinets While Testing for COVID-19 Consultado el 30 de junio de 2020 en https://documents.cap.org/documents/28683_Best-PracticeBiologic-Cabinet-FINAL.pdf
5. College of American Pathologists(CAP). (2020). CAP Responds to Your COVID-19 Questions What should pathologists do if asked to perform a frozen section on a patient suspected of having COVID-19? (Updated April 16, 2020). Consultado el 30 de junio de 2020 en <https://www.cap.org/laboratory-improvement/news-and-updates/cap-responds-to-your-covid-19-questions>
6. Dey, P. (2018). Basic and advanced laboratory techniques in histopathology and cytology. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8252-8>
7. Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S., & Ma, K. (2020). A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID-19. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi, 10.1016/j.jmii.2020.05.001. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
8. García H., De La Iglesia P.(2020). Hospital Italiano: Manual de Políticas y Procedimiento en anatomía patológica, COVID Biopsia congelación Intraoperatoria 20 de abril de 2020. Consultado el 30 de junio de 2020 en <https://www.patologia.org.ar/wp-content/uploads/2020/04/congelaciones-covid.pdf>
9. Morawska, L., & Cao, J. (2020). Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. Environment international, 139, 105730. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105730>
10. Pandey, A. S., Ringer, A. J., Rai, A. T., Kan, P., Jabbour, P., Siddiqui, A. H., Levy, E. I., Snyder, K. V., Riina, H., Tanweer, O., Levitt, M. R., Kim, L. J., Veznedaroglu, E., Binning, M. J., Arthur, A. S., Mocco, J., Schirmer, C., Thompson, B. G., Langer, D., & Endovascular Neurosurgery Research Group (ENRG) (2020). Minimizing SARS-CoV-2 exposure when performing surgical interventions during the COVID-19 pandemic. Journal of neurointerventional surgery, 12(7), 643–647. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016161>
11. Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). (2020). Medidas de seguridad durante la epidemia por covid 19 en un servicio de patología. Consultado el 25 de junio de 2020 en <https://www.seap.es/documents/10157/1811351/COVID+19++ACTUALIZACION+SOBRE+MEDIDAS+DE+PROTECCION+EN+MANEJO+DE+MUESTRAS.pdf/62bc174a-e91f-4370-b1ea-799c8d6339db>
12. Sociedad Española de Técnicos Superiores Sanitarios(SETSS). (2020) Recomendaciones de las organizaciones Profesionales de Técnicos Superiores Sanitarios ante la pandemia de COVID 19, provocada por el nuevo coronavirus SARS-Cov-2, sobre la actuación en el procesado y manejo de muestras de citología, histología y autopsias.Consultado el 30 de junio de 2020 en <https://setss.es/wp-content/uploads/2020/04/Procedimiento-TSAPC-COVID-19.pdf>
13. Taxy, J. B., Husain, A. N., & Montag, A. G. (2014). Biopsy interpretation : the frozen section (Second, Ser. Biopsy interpretation series). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins

14. The American Association of Ophthalmic Oncologists and pathologists. (AOOP). (2020) Ocular Pathology recommendations during COVID-19. Consultado el 30 de junio de 2020 en <http://www.aaoop.org/wp-content/uploads/2020/03/AAOOP-COVID19-Pathology-Considerations-UPDATED-1.pdf>
15. The Royal College of Pathologists. (2020). RCPATH advice on histopathology frozen sections and cytology fine needle aspiration during infectious disease outbreaks. Consultado el 25 de junio de 2020 en <https://www.rcpath.org/uploads/assets/936cee34-9f87-4cd8-af326efacc32aa74/RCPATH-advice-on-histopathology-frozen-sections-and-cytology-FNA-during-infectious-disease-outbreaks.pdf>
16. Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, 382(16), 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
17. World Health Organization. (2020). Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19: Interim guidance, May 15 2020. Consultado el 19 de junio de 2020 en <https://www.paho.org/es/file/65290/download?token=h-0IBuVZ>
18. World Health Organization. (2004). Laboratory biosafety manual, Third Edition. Consultado el 30 de junio de 2020 en <https://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/Biosafety7.pdf?ua=1>
19. World Health Organization. (2020). Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19) 13 May 2020. Consultado el 1 de julio en <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1277819/retrieve>
20. Yao, M., Zhang, L., Ma, J., & Zhou, L. (2020). On airborne transmission and control of SARS-Cov-2. *The Science of the total environment*, 731, 139178. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139178>