

Momento de la cirugía después de la infección por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte prospectivo internacional

COVIDSurg Collaborative * y GlobalSurg Collaborative *

Unidad de Investigación de Salud Global de NIHR sobre Cirugía Global, Birmingham, Reino Unido.

Revista Anaesthesia, [doi:10.1111/anae.15458](https://doi.org/10.1111/anae.15458), 9 de marzo, 2021

Resumen

La infección perioperatoria por SARS-CoV-2 aumenta la mortalidad posoperatoria.

El objetivo de este estudio fue determinar la duración óptima del retraso planificado, antes de una cirugía, en pacientes que han tenido una infección por SARS-CoV-2.

Este estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico e internacional incluyó a pacientes sometidos a cirugía durante octubre de 2020. Se comparó a los pacientes quirúrgicos con infección preoperatoria por SARS-CoV-2, con aquellos sin infección previa por SARS-CoV-2.

La medida de resultado primaria fue la mortalidad posoperatoria a 30 días. Se utilizaron modelos de regresión logística para calcular las tasas de mortalidad ajustadas a 30 días, estratificadas por tiempo desde el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 hasta la cirugía.

Entre 140.231 pacientes (116 países), 3.127 pacientes (2,2%) tenían un diagnóstico preoperatorio de SARS-CoV-2.

La mortalidad ajustada a los 30 días, en pacientes sin infección por SARS-CoV-2 fue del 1,5% (IC del 95%: 1,4-1,5).

En pacientes con un diagnóstico preoperatorio de SARS-CoV-2, la mortalidad aumentó en los pacientes que se sometieron a cirugía dentro de 0 a 2 semanas, 3 a 4 semanas y 5 a 6 semanas después del diagnóstico (odds ratio (IC del 95%) 4,1 (3,3-4,8), 3,9 (2,6-5,1) y 3,6 (2,0-5,2), respectivamente).

Las cirugías realizadas ≥ 7 semanas después del diagnóstico de SARS-CoV-2, se asociaron con un riesgo de mortalidad similar al basal (odds ratio (IC del 95%) 1,5 (0,9-2,1)). Después de ≥ 7 semanas de retraso en la realización de la cirugía después de la infección por SARS-CoV-2, los pacientes con síntomas persistentes tuvieron una mayor mortalidad que los pacientes cuyos síntomas se habían resuelto o que habían estado asintomáticos (6,0% (IC 95% 3,2- 8,7) versus 2,4% (IC del 95%: 1,4-3,4) versus 1,3% (IC del 95%: 0,6-2,0), respectivamente).

Siempre que sea posible, la cirugía debe retrasarse durante al menos 7 semanas después de la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con síntomas persistentes ≥ 7 semanas desde el diagnóstico, pueden beneficiarse de un mayor retraso.

Introducción

Los pacientes con infección perioperatoria por SARS-CoV-2 están en mayor riesgo de muerte y complicaciones pulmonares después de la cirugía [1-3]. Como el número acumulativo de personas que han tenido la infección por SARS-CoV-2 aumenta, será cada vez más común que los pacientes que necesitan realizarse una cirugía hayan tenido previamente una infección por SARS-CoV-2. Los países de altos ingresos que ya están implementando programas de vacunación, es probable que experimenten reducciones en las tasas de casos de infección de SARS-CoV-2, pero estos países ya tienen decenas de millones de sobrevivientes de la infección. La mayoría de los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) es probable que tengan un acceso limitado a las vacunas contra el SARS-CoV-2 hasta al menos 2023 [4, 5]. Por lo tanto, la infección por SARS-CoV-2 preoperatoria seguirá siendo un desafío en el futuro, previsible.

Los estudios de antes de la pandemia sugieren retrasar la cirugía en pacientes que hayan experimentado una infección respiratoria en las 4 semanas antes de la cirugía [6-8]. Sin embargo, solo hay evidencia limitada sobre el momento óptimo de la cirugía después de la infección por SARS-CoV-2.

Un estudio de cohorte prospectivo, que incluyó 122 pacientes que se sometieron a cirugía por cáncer, encontró que una cirugía ≥ 4 semanas después de un resultado positivo en un hisopado de SARS-CoV-2, se asoció con un menor riesgo de mortalidad posoperatoria que una cirugía antes de ese tiempo [9].

Un estudio en Brasil incluyó a 49 pacientes cuya cirugía electiva se retrasó después del diagnóstico preoperatorio de una infección por SARS-CoV-2 asintomática [10]. Estos pacientes posteriormente se sometieron a cirugía, después de la confirmación de un resultado de una PCR de hisopado para SARS-CoV-2 negativa. Las tasas de complicaciones posoperatorias fueron comparables a las de los pacientes sin infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, el estudio no evaluó la duración óptima del retraso después del diagnóstico de SARS-CoV-2.

Las guías clínicas apoyan el aplazamiento de los casos que no sean cirugías de emergencia para los pacientes con infección por SARS-CoV-2 preoperatoria, pero las recomendaciones específicas son contradictorias, recomendando retrasos que oscilan entre 1 y 12 semanas [11-15].

Se necesitan con urgencia datos más consistentes para informar la práctica clínica, especialmente en lo que respecta a la importancia de la infección SARS-CoV-2 sintomática versus asintomática preoperatoria. El objetivo de este estudio fue determinar el momento óptimo de la cirugía después de la infección por SARS-CoV-2.

Métodos

Este fue un estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico e internacional que incluyó pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía. Cada participante que se registró, lo hizo de acuerdo con las normativas locales y nacionales. Se tomó el consentimiento informado del paciente si así lo requerían las autoridades locales o regulaciones nacionales. Se pidió a los coinvestigadores que confirmaran que estaban en vigor las aprobaciones locales y nacionales aplicables antes de cargar datos en la base de datos en línea. El estudio cumplía con las directrices para la notificación de estudios observacionales [16]. En la realización de este

estudio, no se realizaron cambios en la atención habitual del paciente. Rutinariamente, los datos anonimizados se recopilaron utilizando una base de datos en línea segura (REDCap, Vanderbilt University, Nashville, TN, Estados Unidos).

Los hospitales participantes incluyeron a pacientes consecutivos sometidos a una cirugía electiva o de emergencia por cualquier indicación en octubre del 2020. La cirugía se definió como cualquier procedimiento que se realiza de forma rutinaria, en un quirófano, por un cirujano. Una lista de procedimientos excluidos fue proporcionado a los investigadores y está disponible en línea en Información complementaria, Apéndice S1. Antes de comenzar la recolección de datos, los hospitales definieron qué especialidades quirúrgicas estarían participando. Los hospitales pudieron optar por recolectar datos de una o de múltiples especialidades quirúrgicas, según los recursos locales. Los datos se pudieron recopilar hasta en cuatro bloques de 7 días consecutivos (5 de octubre de 2020 - 1 de noviembre 2020).

Los pacientes se clasificaron como pacientes con infección por SARS-CoV-2 basada en cualquiera de los siguientes criterios: (a) RT-PCR positiva de hisopado nasofaríngeo tomado antes de la cirugía (incluso si el resultado estuvo disponible después de la cirugía); (b) prueba rápida de antígeno positiva realizada antes de la cirugía; (C) tomografía computarizada (TC) de tórax realizada antes cirugía que muestre cambios consistentes con neumonitis secundaria a la infección por SARS-CoV-2; (d) prueba de anticuerpos (inmunoglobulina G o inmunoglobulina M) positiva preoperatoria ; o (e) diagnóstico clínico realizado antes de la cirugía (en ausencia de resultados negativos de RT-PCR hisopados). Los pacientes que fueron diagnosticados con SARS-CoV-2 en el período entre los días 0 y 30 del postoperatorio no se estudiaron.

Se capturaron datos de si los pacientes habían experimentado síntomas de infección por SARS-CoV-2 y, de ser así, si estos síntomas se habían resuelto al momento de la cirugía. Se consideraron síntomas, tanto respiratorios como no respiratorios. Estos eran clasificados de la siguiente manera: asintomático; sintomáticos, pero con síntomas actualmente resueltos; o sintomáticos con síntomas persistentes. Se recogió el tiempo desde el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 al día de la cirugía como un factor categórico y predeterminado, para ser analizados en las siguientes categorías: 0 a 2 semanas; 3-4 semanas; 5-6 semanas; y ≥ 7 semanas.

La medida de resultado primaria fue de la mortalidad postoperatoria a 30 días. Los pacientes fueron seguidos en persona o por teléfono, tan pronto después del día 30 de postoperatorio como fuera posible. Si no era posible completar el seguimiento de 30 días, se registró el estado de mortalidad de los pacientes hospitalizados.

La medida de resultado secundaria fue la incidencia de complicaciones pulmonares posoperatorias a 30 días. Esto fue un resultado compuesto de neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y/ o requerimiento posoperatorio inesperado de ventilación mecánica. Las definiciones completas están disponibles en la Información Complementaria en línea, Apéndice S1.

Se recopiló la siguiente información para cada paciente: edad; sexo; Estado físico ASA; índice de riesgo cardíaco revisado (RCRI); presencia de comorbilidades respiratorias; indicación de cirugía; grado de cirugía (mayor / menor); y Urgencia quirúrgica (electiva / emergencia). Con el objetivo de protección de datos, la edad se recogió como variable categórica.

De acuerdo con análisis anteriores, la edad se clasificó como <70 años o ≥ 70 años [1, 2]. La Sociedad Americana de Anestesiología clasificó el estado físico como grados 1 a 2, o 3 a 5. Se

registró que los pacientes tenían comorbilidades respiratorias si tenían un diagnóstico de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las indicaciones de la cirugía se clasificaron en: enfermedad benigna; cáncer; obstétrica; o traumatológica. La cirugía de emergencia fue definida como una cirugía en una admisión no planificada, y la cirugía electiva se definió como la cirugía en un ingreso planificado. El cálculo del RCRI y la clasificación del grado de cirugía están disponible en la Información de Apoyo en línea, Apéndice S1. Se registró el ingreso de los participantes según el país de origen, según la clasificación del Banco Mundial [17].

Para asegurar denominadores consistentes, los datos faltantes fueron incluido en los análisis descriptivos. La imputación de datos perdidos se planificó, por lo tanto, según estudios previos, se anticipó una tasa de datos faltantes en < 2% [1, 2]. Para las variables categóricas, se utilizó una prueba de chi-cuadrado para probar las diferencias entre grupos.

Para ajustar el tiempo desde el diagnóstico de SARS-CoV-2 hasta la cirugía para los factores de confusión, se ajustaron modelos de regresión logística con las variables seleccionadas a priori. Estas eran variables habían sido previamente identificadas como predictores independientes de mortalidad en pacientes con infección perioperatoria por SARS-CoV-2 [1] e incluían: edad; sexo; Estado físico ASA; RCRI; indicación de cirugía; grado de cirugía; urgencia de la cirugía; presencia de comorbilidades respiratorias; e ingreso nacional.

Los efectos marginales promedio se utilizaron para producir estimaciones de mortalidad estratificadas por tiempo desde el diagnóstico de SARS-CoV-2 hasta la cirugía. El modelo principal incluyó a todos los pacientes.

Dado que la cirugía diferida o programada es más frecuente que los casos de emergencia, se realizó un análisis de sensibilidad que incluyó solo los pacientes electivos o programados. Un análisis de sensibilidad adicional se realizó incluyendo solo a los pacientes que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR de hisopado nasofaríngeo preoperatorio, y los que no estaban infectados. Para manejar un posible sesgo adicional, efectos marginales promedio se utilizaron para producir ajustes en las tasas de mortalidad por tiempo desde el diagnóstico de SARS-CoV-2 hasta la cirugía, estratificadas según las siguientes variables preseleccionadas: edad; Estado físico ASA; urgencia de la cirugía; y grado de cirugía. Para explorar la asociación de los síntomas de COVID-19 preoperatorios, se realizó un nuevo modelo de regresión logística. Este incluyó solo a aquellos pacientes que habían tenido un diagnóstico preoperatorio de SARS-CoV-2, dado que el estado de los síntomas de COVID-19 no era aplicable a los pacientes que no habían tenido SARS-CoV-2 preoperatorio. Estos modelos fueron equipados con un resultado primario de mortalidad posoperatoria a los 30 días.

Se ajustaron modelos adicionales para el resultado secundario incidencia de complicaciones pulmonares posoperatorias a los 30 días. Los análisis se completaron en Stata, versión 15.1 (StataCorp, College Station, TX, Estados Unidos).

Resultados

Se incluyó un total de 140.231 pacientes en 1674 hospitales en 116 países (ver Información de Asistencia en línea, **Figura S1**). Las características quirúrgicas y de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. Los datos de las características de referencia, para los pacientes que se sometieron a una cirugía electiva están disponibles en la Información de Apoyo en línea (**Tabla S1**).

En total, 3127 (2,2%) pacientes tenían un diagnóstico preoperatorio de SARS-CoV-2. El tiempo desde el diagnóstico de SARS-CoV-2 hasta la cirugía fue de 0 a 2 semanas en 1138 pacientes (36,4%), 3-4 semanas en 461 pacientes (14,7%), 5-6 semanas en 326 pacientes (10,4%) y ≥ 7 semanas en 1202 pacientes (38,4%) (**tabla 1**). La mayoría de los pacientes estaban asintomáticos en el momento de la cirugía (ya sea que nunca habían tenido síntomas o que los habían resuelto) (**Tabla 1**).

Comparado con los pacientes que no tenían infección por SARS-CoV-2, los pacientes con infección preoperatoria por SARS-CoV-2 tenían más probabilidades de tener un estado físico ASA 3-5 (24,5% versus 32,0%; $p < 0,001$), de someterse a una cirugía mayor (59,6% vs. 64,2%; $p < 0,001$) y de someterse a una cirugía de urgencia (30,2% frente a 43,7%; $p < 0,001$). Sin embargo, hubo una menor proporción de pacientes ≥ 70 años en la cohorte con infección por SARS-CoV-2 (16,1% frente a 19,2%; $p < 0,001$).

La tasa global de mortalidad posoperatoria a los 30 días fue de 1,5% (2151 / 140,231). Cuando se estratifica por tiempo desde el diagnóstico de SARS-CoV-2 hasta cirugía, las tasas de mortalidad posoperatoria a 30 días fueron las siguientes: 9,1% (104/1138) 0 a 2 semanas; 6,9% (32/461) 3 a 4 semanas; 5,5% (18/326) 5-6 semanas; y 2,0% (24/1202) ≥ 7 semanas. La tasa de mortalidad a 30 días en los pacientes que no tenían una infección por SARS-CoV-2 preoperatoria fue del 1,4% (1973 / 137,104).

En el modelo ajustado, hubo un mayor riesgo de mortalidad a 30 días en los pacientes con infecciones por SARS-CoV-2 diagnosticadas de 0 a 2 semanas, de 3 a 4 semanas y de 5 a 6 semanas antes de la cirugía, en comparación con los pacientes que no tiene una infección preoperatoria por SARS-CoV-2 (**Tabla 2**).

Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la tasa de mortalidad postoperatoria a 30 días en aquellos pacientes diagnosticados con Infección por SARS-CoV-2 ≥ 7 semanas antes de la cirugía (**Tabla 2**).

La tasa de mortalidad ajustada a 30 días en pacientes que no tuvieron infección por SARS-CoV-2 fue del 1,5% (IC del 95%: 1,4–1,5). Esto se incrementó en pacientes que se sometieron a cirugía en 0-2 semanas, 3-4 semanas y 5-6 semanas después del diagnóstico de SARS-CoV-2 (**Figura 1**). En pacientes que se sometieron a cirugía ≥ 7 semanas después del diagnóstico de SARS-CoV-2, la tasa de mortalidad a 30 días fue similar a la de los pacientes que no tenían infección por SARS-CoV-2 (**Figura 1**).

Los análisis de sensibilidad que incluyeron solo a pacientes con cirugía electiva (disponible en la Información de Apoyo en línea, **tablas S1-S3**) y solo pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR de hisopado nasofaríngeo (disponible en la Información de apoyo en línea, **Tablas S4-S5**) mostró que los pacientes sometidos a cirugía 0-2 semanas, 3-4 semanas y 5-6 semanas después del diagnóstico de SARS-CoV-2, las tasas de mortalidad postoperatoria de 30 días ajustada fue significativamente mayor, en comparación con pacientes que no tenían infección por SARS-CoV-2 (**Figura 1**). Los pacientes operados ≥ 7 semanas después de la infección por SARS-CoV-2 tuvieron una mortalidad similar a los pacientes sin infección por SARS-CoV-2. Estos hallazgos fueron también consistentes en todos los subgrupos estratificados por edad, estado físico ASA, y grado y urgencia de la cirugía (**figura 2**).

En el análisis restringido a pacientes que habían experimentado una infección preoperatoria por SARS-CoV-2, los pacientes con síntomas de COVID-19 en curso o persistentes tuvieron una mayor tasa de mortalidad ajustada a 30 días que los pacientes cuyos síntomas se habían

resuelto o que habían estado asintomáticos (**Figura 3**). Después de un retraso de ≥ 7 semanas entre la infección por SARS-CoV-2 y la cirugía, los pacientes con síntomas COVID-19 en curso o persistentes, tenían una tasa de mortalidad más alta que los pacientes cuyos los síntomas se habían resuelto o que habían estado asintomáticos (**Figura 3**).

En general, el 2,8% (3938 / 140.231) de los pacientes desarrollaron una complicación pulmonar posoperatoria dentro de los 30 días, incluidos el 1,7% (2387 / 140.231) que desarrollaron neumonía, 0,8% (1100 / 140.231) que desarrollaron SDRA y 0,8% (1137 / 140.231) que tuvieron una necesidad inesperada de ventilación mecánica. Tanto en el análisis general como en el análisis de sensibilidad para cirugía electiva, los pacientes que tuvieron la cirugía de 0-2 semanas, de 3-4 semanas y de 5-6 semanas después del diagnóstico SARS-CoV-2, tuvieron una tasa significativamente mayor complicaciones pulmonares posoperatorias, comparados con los pacientes que no tuvieron infección por SARS-CoV-2.

Sin embargo, los pacientes que se sometieron a cirugía ≥ 7 semanas después la infección por SARS-CoV-2, tuvieron tasas similares de complicaciones pulmonares posoperatorias que los pacientes sin infección por SARS-CoV-2 (**Figura 4**). Entre los pacientes operados ≥ 7 siguientes desde el diagnóstico de SARS-CoV-2, aquellos con síntomas de COVID-19 en curso o persistentes estaban en mayor riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias de 30 (**figura 5**).

Table 1 Baseline characteristics and outcomes for patients undergoing surgery stratified by time from diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Values are number (proportion).

	No pre-operative SARS-CoV-2 infection (n = 137,104)	Pre-operative SARS-CoV-2 infection (by timing of diagnosis prior to surgery)			
		0-2 weeks (n = 1138)	3-4 weeks (n = 461)	5-6 weeks (n = 326)	≥ 7 weeks (n = 1202)
Age; years					
0-29	31,456 (22.9%)	331 (29.1%)	84 (18.2%)	62 (19.0%)	169 (14.1%)
30-49	37,673 (27.5%)	355 (31.2%)	149 (32.3%)	101 (31.0%)	364 (30.3%)
50-69	41,649 (30.4%)	265 (23.3%)	162 (35.1%)	109 (33.4%)	471 (39.2%)
70-79	17,577 (12.8%)	93 (8.2%)	52 (11.3%)	41 (12.6%)	121 (10.1%)
≥ 80	8747 (6.4%)	94 (8.3%)	14 (3.0%)	13 (4.0%)	77 (6.4%)
Missing	2 (0%)	-	-	-	-
Sex					
Female	71,375 (52.1%)	610 (53.6%)	220 (47.7%)	177 (54.3%)	634 (52.7%)
Missina	5 (0.0%)	-	-	-	-

	No pre-operative SARS-CoV-2 infection (n = 137,104)	Pre-operative SARS-CoV-2 infection (by timing of diagnosis prior to surgery)			
		0–2 weeks (n = 1138)	3–4 weeks (n = 461)	5–6 weeks (n = 326)	≥ 7 weeks (n = 1202)
ASA physical status					
1–2	103,503 (75.5%)	779 (68.5%)	316 (68.5%)	227 (69.6%)	805 (67.0%)
3–5	33,553 (24.5%)	359 (31.5%)	145 (31.5%)	99 (30.4%)	397 (33.0%)
Missing	48 (0.0%)	–	–	–	–
Revised cardiac risk index					
0	61,379 (44.8%)	433 (38.0%)	176 (38.2%)	123 (37.7%)	446 (37.1%)
1	60,722 (44.3%)	512 (45.0%)	211 (45.8%)	145 (44.5%)	564 (46.9%)
2	11,116 (8.1%)	134 (11.8%)	50 (10.8%)	41 (12.6%)	129 (10.7%)
≥ 3	3818 (2.8%)	59 (5.2%)	24 (5.2%)	17 (5.2%)	62 (5.2%)
Missing	69 (0.1%)	–	–	–	1 (0.1%)
Respiratory comorbidities					
Yes	12,190 (8.9%)	114 (10.0%)	45 (9.8%)	31 (9.5%)	123 (10.2%)
Missing	111 (0.1%)	–	–	–	–
Indication for surgery					
Benign	86,764 (63.3%)	629 (55.3%)	273 (59.2%)	208 (63.8%)	822 (68.4%)
Cancer	23,612 (17.2%)	100 (8.8%)	117 (25.4%)	73 (22.4%)	234 (19.5%)
Trauma	17,048 (12.4%)	193 (17.0%)	48 (10.4%)	27 (8.3%)	96 (8.0%)
Obstetrics	9673 (7.1%)	216 (19.0%)	23 (5.0%)	18 (5.5%)	50 (4.2%)
Missing	7 (0.0%)	–	–	–	–
Grade of surgery					
Minor	55,301 (40.3%)	400 (35.1%)	131 (28.4%)	122 (37.4%)	462 (38.4%)
Major	81,771 (59.6%)	738 (64.9%)	330 (71.6%)	204 (62.6%)	739 (61.5%)
Missing	32 (0.0%)	–	–	–	1 (0.1%)
Urgency of surgery					
Elective	95,680 (69.8%)	338 (29.7%)	300 (65.1%)	232 (71.2%)	892 (74.2%)
Emergency	41,413 (30.2%)	800 (70.3%)	161 (34.9%)	94 (28.8%)	310 (25.8%)
Missing	11 (0.0%)	–	–	–	–
COVID-19 symptoms					
Asymptomatic	–	731 (64.2%)	203 (44.0%)	133 (40.8%)	317 (26.4%)
Symptomatic – resolved	–	124 (10.9%)	193 (41.9%)	163 (50.0%)	820 (68.2%)
Symptomatic – ongoing	–	277 (24.3%)	65 (14.1%)	28 (8.6%)	56 (4.7%)
Missing	–	6 (0.5%)	–	2 (0.6%)	9 (0.7%)
Country income					
High	90,024 (65.7%)	461 (40.5%)	159 (34.5%)	135 (41.4%)	696 (57.9%)
Low/middle	47,080 (34.3%)	677 (59.5%)	302 (65.5%)	191 (58.6%)	506 (42.1%)
30-day postoperative mortality					
Yes	1973 (1.4%)	104 (9.1%)	32 (6.9%)	18 (5.5%)	24 (2.0%)
Missing	92 (0.1%)	0 (0.0%)	–	–	2 (0.2%)
30-day postoperative pulmonary complications					
Yes	3654 (2.7%)	149 (13.1%)	60 (13.0%)	33 (10.1%)	42 (3.5%)
Missing	105 (0.1%)	–	–	–	3 (0.2%)

ASA, American Society of Anaesthesiologists.

Table 2 Unadjusted and adjusted model for 30-day postoperative mortality in all patients. Values are odds ratio (OR)(95%CI).

	Unadjusted		Adjusted	
	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value
Age; years				
0–69	Reference	–	Reference	–
≥ 70	3.12 (2.86–3.40)	< 0.001	1.72 (1.56–1.90)	< 0.001
Sex				
Female	Reference	–	Reference	–
Male	1.41 (1.29–1.53)	< 0.001	1.09 (0.99–1.19)	0.068
ASA physical status				
1–2	Reference	–	Reference	–
3–5	8.96 (8.13–9.87)	< 0.001	5.32 (4.75–5.96)	< 0.001
Revised cardiac risk index				
0	Reference	–	Reference	–
1	2.33 (2.07–2.61)	< 0.001	1.43 (1.26–1.63)	< 0.001
2	6.50 (5.69–7.42)	< 0.001	1.82 (1.56–2.13)	< 0.001
≥ 3	12.81 (11.02–14.89)	< 0.001	2.78 (2.32–3.32)	< 0.001
Respiratory comorbidities				
No	Reference	–	Reference	–
Yes	1.71 (1.51–1.94)	< 0.001	1.02 (0.89–1.16)	0.767
Indication for surgery				
Benign	Reference	–	Reference	–
Cancer	1.62 (1.46–1.80)	< 0.001	1.98 (1.76–2.23)	< 0.001
Trauma	1.60 (1.43–1.80)	< 0.001	0.91 (0.79–1.04)	0.173
Obstetrics	0.27 (0.19–0.37)	< 0.001	0.23 (0.16–0.33)	< 0.001
Grade of surgery				
Minor	Reference	–	Reference	–
Major	3.25 (2.90–3.63)	< 0.001	2.37 (2.11–2.67)	< 0.001
Urgency of surgery				
Elective	Reference	–	Reference	–
Emergency	5.60 (5.10–6.15)	< 0.001	6.48 (5.83–7.21)	< 0.001
Country income				
High	Reference	–	Reference	–
Low/middle	1.76 (1.61–1.92)	< 0.001	2.96 (2.69–3.26)	< 0.001
Pre-operative SARS-CoV-2 by timing of pre-operative diagnosis				
No diagnosis	Reference	–	Reference	–
0–2 weeks	6.88 (5.60–8.46)	< 0.001	3.22 (2.55–4.07)	< 0.001
3–4 weeks	5.11 (3.56–7.33)	< 0.001	3.03 (2.03–4.52)	< 0.001
5–6 weeks	4.00 (2.48–6.45)	< 0.001	2.78 (1.64–4.71)	< 0.001
≥ 7 weeks	1.40 (0.93–2.10)	0.107	1.02 (0.66–1.56)	0.940

ASA, American Society of Anesthesiologists.

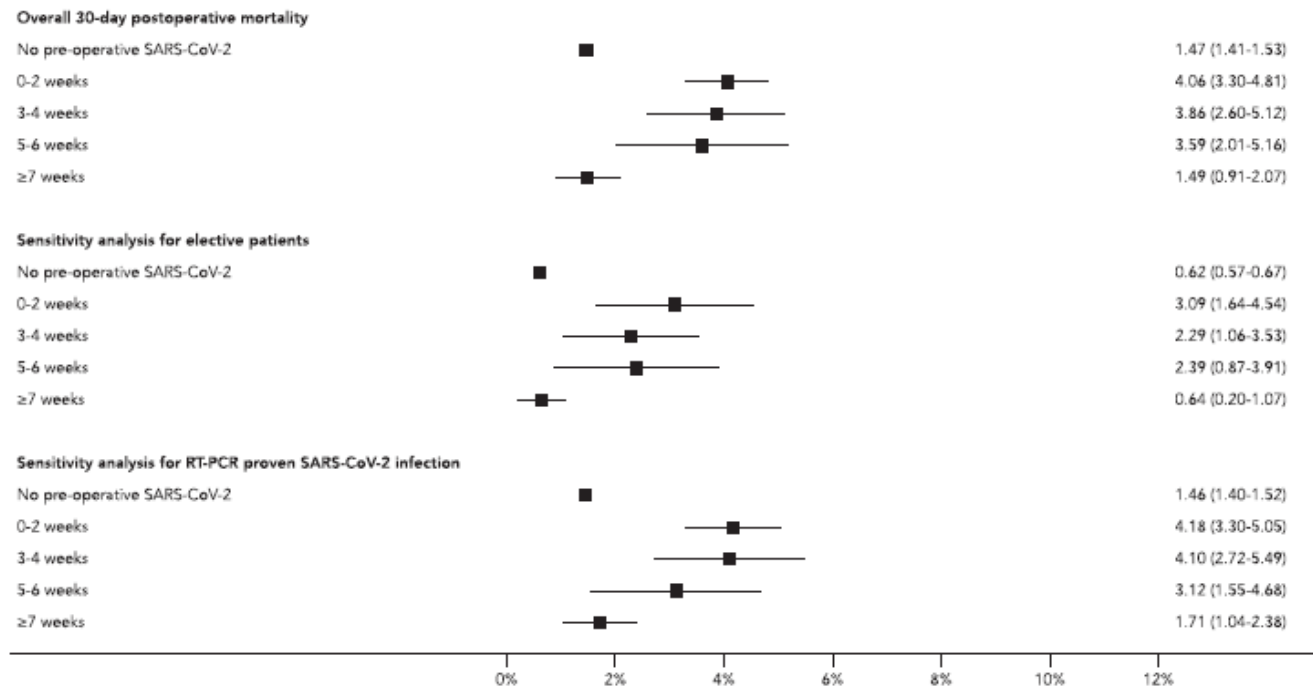


Figure 1 Overall adjusted 30-day postoperative mortality from main analysis and sensitivity analyses for patients having elective surgery and those patients with a reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) nasopharyngeal swab positive result for SARS-CoV-2. 'No pre-operative SARS-CoV-2' refers to patients without a diagnosis of SARS-CoV-2 infection. The time-periods relate to the timing of surgery following the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Sensitivity analysis for RT-PCR nasopharyngeal swab proven SARS-CoV-2 includes patients who either had RT-PCR nasopharyngeal swab proven SARS-CoV-2 or did not have a SARS-CoV-2 diagnosis; patients with a SARS-CoV-2 diagnosis which was not supported by a RT-PCR nasopharyngeal swab were not analysed. Full models and results are available in online Supporting Information (Appendix S1, Tables S3-S4 (elective patients), Tables S5-S6 (swab-proven SARS-CoV-2 infection)).

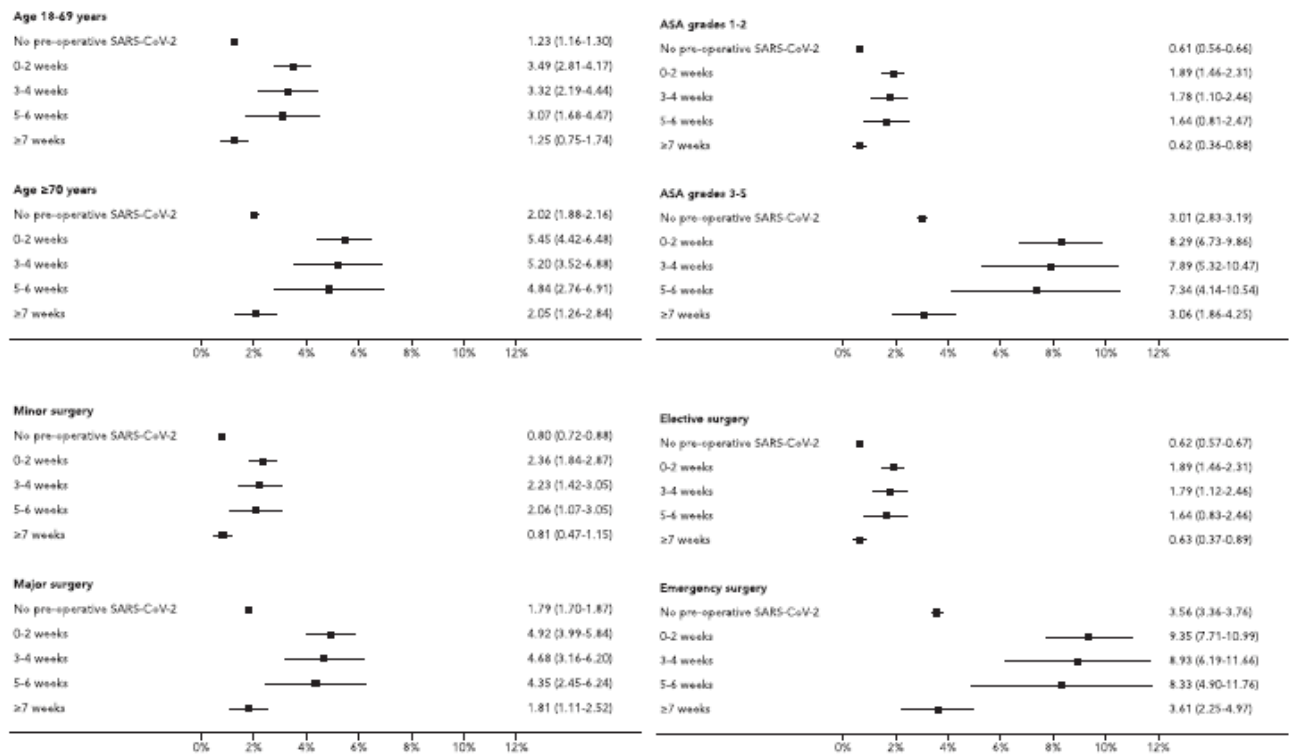


Figure 2 Adjusted 30-day postoperative mortality rates from main analysis, stratified by pre-defined sub-groups. 'No pre-operative SARS-CoV-2' refers to patients without a diagnosis of SARS-CoV-2 infection. The time-periods relate to the timing of surgery following the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Full models and results are available in online Supporting Information (Appendix S1, Table S2).

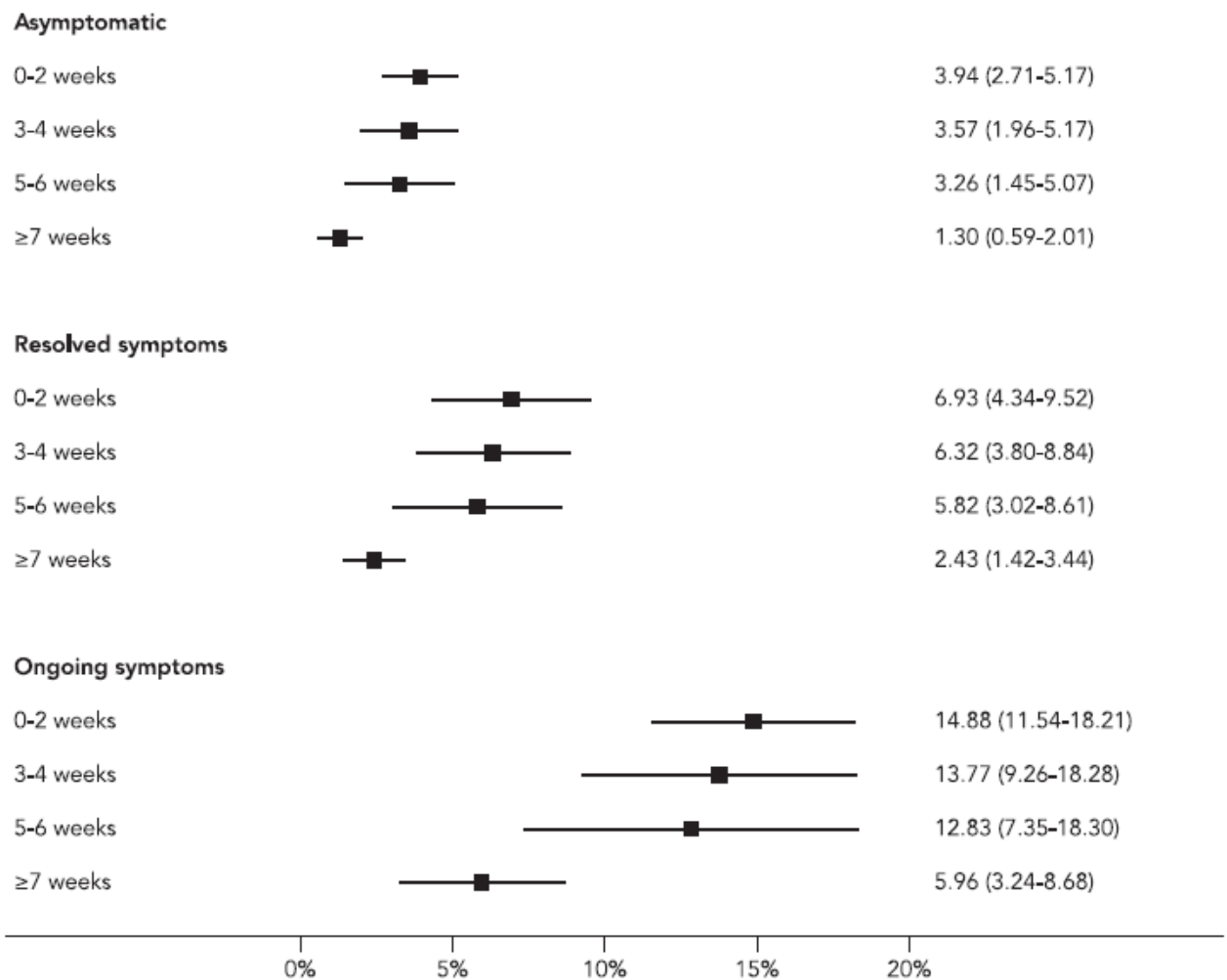


Figure 3 Adjusted 30-day postoperative mortality rates in patients with pre-operative SARS-CoV-2 infection stratified by COVID-19 symptoms. The time-periods relate to the timing of surgery following the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Full models and results are available in online Supporting Information (Appendix S1, Tables S7–S8).

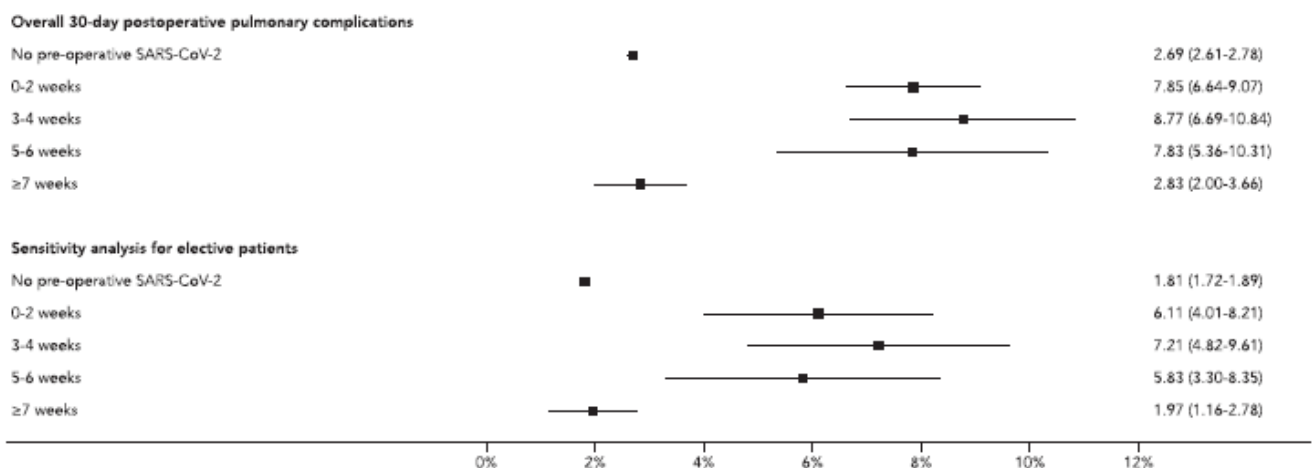


Figure 4 Overall adjusted 30-day postoperative pulmonary complications (PPC) rate from main analysis and sensitivity analysis for patients having elective surgery. 'No pre-operative SARS-CoV-2' refers to patients without a diagnosis of SARS-CoV-2 infection. The time-periods relate to the timing of surgery following the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Full models and results are shown in online Supporting Information (Appendix S1, Tables S9–S10).

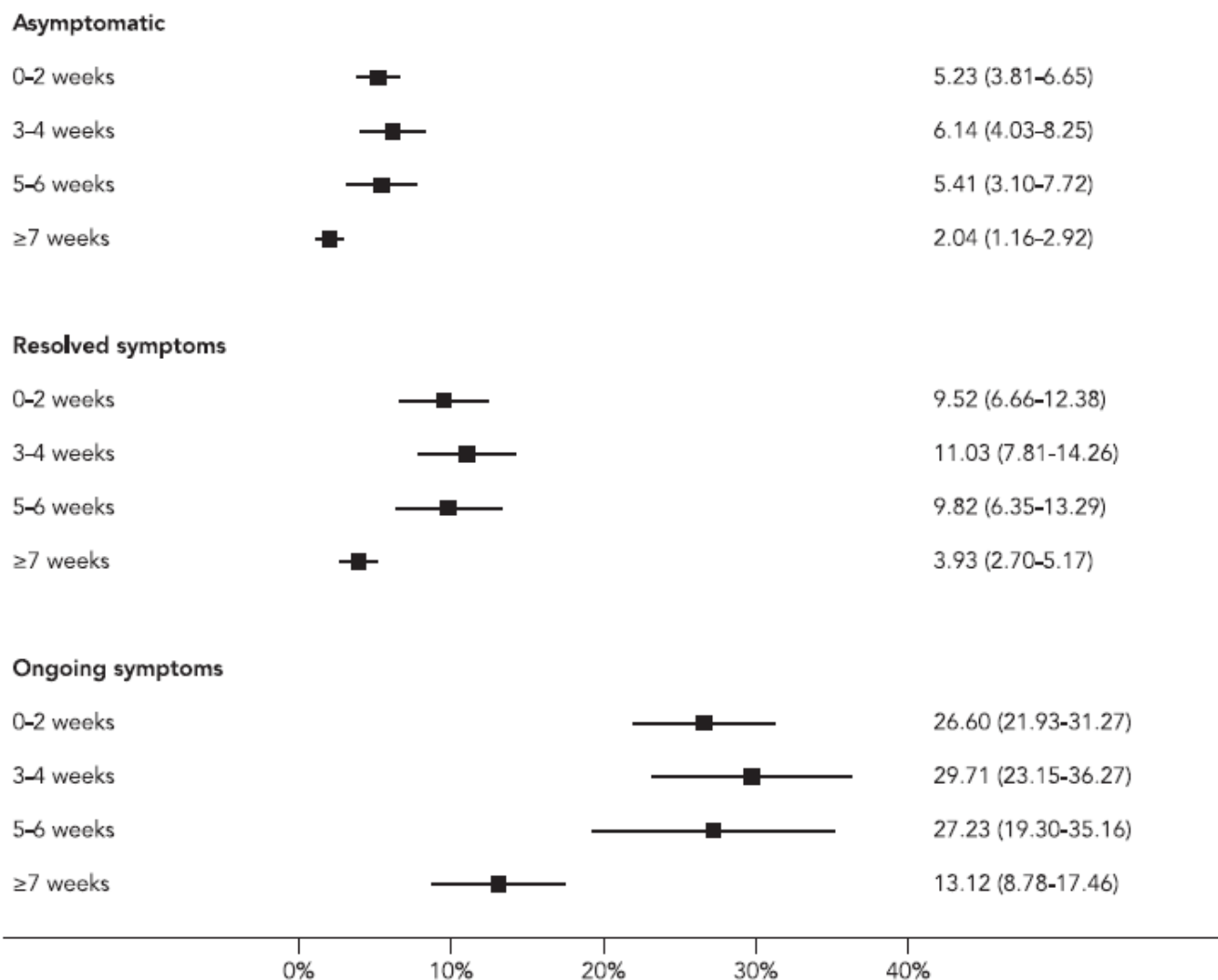


Figure 5 Adjusted 30-day postoperative pulmonary complications (PPC) rate in patients with pre-operative SARS-CoV-2 infection stratified by COVID-19 symptoms. The time-periods relate to the timing of surgery following the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Full model and results are available in online Supporting Information (Appendix S1, Tables S13–S14).

Discusión

Este estudio encontró que los pacientes operados dentro de las 6 semanas de l diagnóstico de SARS-CoV-2 tuvieron un mayor riesgo de mortalidad postoperatoria y de complicaciones respiratorias postoperatorias a los 30 días. Estos riesgos disminuyeron a la línea de base en pacientes que se sometieron a cirugía ≥ 7 semanas después del diagnóstico de SARS-CoV-2. Estos hallazgos fueron consistentes tanto en los subgrupos de pacientes de bajo riesgo (edad <70 años, estado físico ASA 1-2, cirugía menor) como de alto riesgo (edad ≥ 70 años, estado físico ASA 3-5, cirugía mayor). Por lo tanto, la cirugía debe retrasarse al menos 7 semanas después de la infección por SARS-CoV-2, para reducir el riesgo de posoperatorio de mortalidad y de complicaciones pulmonares. Además, hemos demostrado que los pacientes que todavía presentan síntomas ≥ 7 semanas después de la infección por SARS-CoV-2, y que se someten a una, cirugía también tienen un aumento de la tasa de mortalidad. Como tal, estos pacientes pueden beneficiarse con un nuevo retraso, hasta que se resuelvan los síntomas.

Nuestros hallazgos, de que la infección preoperatoria por SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de mortalidad postoperatoria y de complicaciones pulmonares, coinciden con trabajos anteriores

[1-3]. Sin embargo, este es el primer estudio que proporciona datos sólidos sobre el momento óptimo para la cirugía después de la infección por SARS-CoV-2.

La mayor agrupación de casos, en comparación con estudios previos [9, 10], ha permitido determinar un plazo ≥ 7 semanas como el punto de corte óptimo. Mientras que los cortes más allá 7 semanas no se probaron formalmente, es poco probable que ofrezcan una ventaja significativa, ya que las tasas de mortalidad ajustadas para los intervalos de retraso ≥ 7 semanas fueron ampliamente estables (ver Información de apoyo en línea, Apéndice S1). Además, en general la mortalidad después de un retraso de ≥ 7 semanas fue similar a mortalidad en pacientes que no tenían infección por SARS-CoV-2.

Hay una acumulación de decenas de millones de cirugías electivas que fueron canceladas durante la primera fase de la pandemia de COVID-19 [18]. Este estudio ofrece evidencia para apoyar el reinicio seguro de la cirugía en el contexto de un número cada vez mayor de personas que han sobrevivido al SARS-CoV-2. Los hallazgos de este estudio deben respaldar toma de decisiones compartida por anestesistas, cirujanos y pacientes. Las decisiones deben adaptarse a cada paciente, ya que las posibles ventajas de retrasar la cirugía al menos 7 semanas después del diagnóstico de SARS-CoV-2 deben equilibrarse contra los posibles riesgos del retraso. Para algunas cirugías urgentes, como la resección de tumores avanzados [19, 20], los cirujanos y los pacientes pueden decidir si los riesgos del retraso son justificados.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la verificación de l estado del SARS-CoV-2 se basó en las rutinas preoperatorias. Por lo tanto, es posible que algunos pacientes que hayan experimentado previamente la infección por SARS-CoV-2 puedan haber sido clasificados erróneamente como nunca infectados. Esto podría ser particularmente probable para pacientes con infecciones asintomáticas, que puede tener menos probabilidades de hacerse la prueba. Sin embargo, esto está reafirmando que una alta proporción de pacientes en esta cohorte fueron registrados como que habían tenido una infección asintomática, lo que sugiere que se detectaron muchos de estos casos.

En segundo lugar, este estudio se basó en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SARS-CoV-2 hasta la cirugía, pero es posible que el diagnóstico se haya retrasado en algunos pacientes, subestimando la verdadera demora, desde que los pacientes estaban infectados hasta la fecha de la cirugía. Esto fue abordado por un análisis de sensibilidad que restringió el diagnóstico de SARS-CoV-2 diagnóstico a pacientes que tenían resultados de RT-PCR positiva de hisopados nasofaríngeos, dado que es probable que el diagnóstico basado en hisopados proporcione la mejor aproximación a la fecha de infección. El resultado de este análisis de sensibilidad fue consistente con los principales análisis.

En tercer lugar, no fue posible realizar análisis específicos de los procedimientos, aunque la exploración de resultados estratificados por grado (menor versus mayor) y urgencia de la cirugía (electiva versus urgencia) demuestran que los hallazgos generales fueron consistentes en todos estos grupos.

Finalmente, mientras ambos análisis de subgrupos por edad, estado físico ASA, urgencia y grado de cirugía, y análisis de sensibilidad para las cirugías electivas, fueron todos consistentes con el análisis principal, hay una posibilidad de sesgo residual.

En conclusión, realizamos un trabajo internacional, multicéntrico, de cohorte prospectivo de 140.231 pacientes sometidos cirugía en 116 países, con el fin de determinar el óptimo momento de la cirugía después de la infección por SARS-CoV-2. Encontramos que los riesgos

de morbilidad y mortalidad posoperatorias son mayores si los pacientes son operados dentro de las 6 semanas posteriores al diagnóstico de infección SARS-CoV-2. Nuestros resultados sugieren que, cuando sea posible, la cirugía debe retrasarse al menos 7 semanas después de la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con síntomas continuos o persistentes en ≥ 7 semanas desde el diagnóstico pueden beneficiarse de un mayor retraso.

Referencias

1. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARSCoV- 2 infection: an international cohort study. *Lancet* 2020; 396: 27–38.
2. Glasbey JC, Nepogodiev D, Simoes JFF, et al. Elective cancer surgery in COVID-19-free surgical pathways during the SARSCoV-2 pandemic: an international, multicenter, comparative cohort study. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39: 66–78.
3. Jonker PKC, van der Plas WY, Steinkamp PJ, et al. Perioperative SARS-CoV-2 infections increase mortality, pulmonary complications, and thromboembolic events: a Dutch, multicenter, matched-cohort clinical study. *Surgery* 2021; 169: 264–74.
4. Economist Intelligence Unit. Coronavirus vaccines: expect delays. Q1 global forecast 2021. 2021. <https://www.eiu.com/n/campaigns/q1-global-forecast-2021/> (accessed 01/02/2021).
5. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet* 2021. Epub 12 February. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00306-8).
6. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113: 1338–50.
7. Canet J, Sabate S, Mazo V, et al. Development and validation of a score to predict postoperative respiratory failure in a multicentre European cohort: a prospective, observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 2015; 32: 458–70.
8. Mazo V, Sabate S, Canet J, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* 2014; 121: 219–31.
9. COVIDSurg Collaborative. Delaying surgery for patients with a previous SARS-CoV-2 infection. *British Journal of Surgery* 2020;107: e601–2.
10. Baiocchi G, Aguiar S Jr, Duprat JP, et al. Early postoperative outcomes among patients with delayed surgeries after preoperative positive test for SARS-CoV-2: a case-control study from a single institution. *Journal of Surgical Oncology* 2021;123: 823–33
11. Arnal Velasco S, Morales-Conde S. Recomendaciones para la programación de cirugía en condiciones de seguridad durante la pandemia COVID19.2020. [https://www.aecirujanos.es/files/noticias/165/documentos/COVID19_Cirugia_electiva\(1\).pdf](https://www.aecirujanos.es/files/noticias/165/documentos/COVID19_Cirugia_electiva(1).pdf) (accessed 03/02/2021).

12. Andrea A, Stefano A, Francesco C, et al. Gestione della Fase Pre-Operatoria. 2020. https://www.sicm.it/storage-file/covid19/0525-LG-Pre-Op-Covid-SICM_PDF.pdf (accessed 05/02/2021).
13. Frydenberg M, Maddern G, Collinson T, et al. Delaying surgery for patients recovering from COVID-19: a rapid review commissioned by RACS. 2021. <https://www.surgeons.org/-/media/Project/RACS/surgeons-org/files/news/covid19-information-hub/2021-01-11-RACS-Post-covid-delay-to-surgery-report.pdf> (accessed 04/02/2021).
14. American Society of Anesthesiologists. ASA and APSF Joint Statement on Elective Surgery and Anesthesia for Patients after COVID-19 Infection. 2020. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/12/asa-and-apsf-joint-statement-on-elective-surgery-and-anesthesia-for-patients-after-covid-19-infection> (accessed 04/02/2021).
15. European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques. Preoperative testing and screening for elective surgery during the pandemic COVID-19 to re-start surgery. 2021. <https://eaes.eu/covid-19-statements/preoperative-testing-and-screening-for-elective-surgery-during-the-pandemic-covid-19-to-re-start-surgery/> (accessed 04/02/2021).
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370: 1453–7.
17. World Bank. World Bank Country and Lending Groups. 2021. <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> (accessed 04/01/2021).
18. COVIDSurg Collaborative. Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *British Journal of Surgery* 2020;107: 1440–9.
19. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2020; 371: m4087.
20. Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncology* 2020; 21: 1023–34.