

Respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2 previa a la vacunación en personal de salud de Alto Paraná, Paraguay, un estudio seroepidemiológico

Immune response to SARS-CoV-2 prior to vaccination among healthcare workers from Alto Paraná, Paraguay, a seroepidemiological study

Arturo Vargas Correa^{1*}, Nancy Segovia Coronel^{1,2}, Alexandra Clarissa Bayer¹, Eva Fabiana Mereles^{1,2}, Margarita Samudio³, Andrea Giménez Ayala¹, Lorena Santacruz^{1,2}, María Leticia Ojeda^{1,2}, Ingrid Espinola² y Roxana Jorgge²

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional del Este. Paraguay.

²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Paraguay.

³Universidad del Pacífico. Asunción, Paraguay.

Estudio financiado por el Grupo Sarabia.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Recibido: 16 de octubre de 2023 / Aceptado: 6 de febrero de 2024

Resumen

Introducción: La comprensión del comportamiento de la respuesta humoral en COVID-19 continúa siendo un desafío para la producción de vacunas que proporcionen inmunidad más duradera. **Objetivo:** Describir la respuesta humoral natural inducida por SARS-CoV-2 en personal de salud con base en el perfil epidemiológico y clínico. **Materiales y Métodos:** Estudio transversal en personal de salud de hospitales públicos de referencia del Departamento de Alto Paraná, Paraguay. Se incluyeron 962 participantes, mediante muestreo no probabilístico de tipo consecutivo, aplicación de cuestionario y toma de muestras sanguíneas. Se buscaron anticuerpos por ensayo inmunocromatográfico para detección de IgM e IgG contra SARS-CoV-2 y por el método ELISA de captura de IgG específicos contra la proteína *spike* (SARS-CoV-2) y se evaluaron factores asociados a la seropositividad. **Resultados:** La seroprevalencia global fue 36,5% (IC 95%: 33,4 - 39,5); 59,3% (n: 571) de los encuestados refirió haber tenido síntomas compatibles al COVID-19 entre el inicio de la pandemia y la fecha de toma de muestra, de estos 44% (n: 251) resultó seropositivo; 10,4% (n: 100) manifestó no haber tenido síntomas en el periodo estudiado, pero tuvo un resultado positivo. Los factores asociados a la seropositividad fueron: presencia de síntomas ($p < 0,0001$); anosmia ($p: 0,011$); poseer algún factor de riesgo ($p: 0,036$); trabajar en el Hospital Distrital Presidente Franco ($p: 0,016$). No se observó asociación con factores sociodemográficos. La seroprevalencia en los sintomáticos varió de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el

Abstract

Background: Understanding the behavior of humoral response in COVID-19 continues to be a challenge to produce vaccines that provide long-lasting immunity. **Aim:** To describe the natural humoral response induced by SARS-CoV-2 among healthcare workers based on epidemiological and clinical profiles. **Methods:** Cross-sectional study in healthcare workers from public hospitals in the Department of Alto Paraná, Paraguay, 962 participants were recruited through consecutive sampling, using a questionnaire and blood sampling. Antibodies were determined by immunochromatography assay for detection of IgM and IgG and by SARS-CoV-2 IgG anti-spike capture ELISA method and factors associated with seropositivity were evaluated. **Results:** The overall seropositivity was 36.5% (95% CI: 33.4 - 39.5); 59.3% (n: 571) of respondents reported symptoms compatible with COVID-19 since the start of the pandemic and the date of blood draw, 44% (n: 251) of them tested positive; 10.4% (n: 100) who reported no history of symptoms tested positive. The factors associated with seropositivity were the presence of symptoms ($p < 0.0001$); anosmia ($p: 0.011$); to have a risk factor ($p: 0.036$); working at the Presidente Franco District Hospital ($p: 0.016$). No association with sociodemographic factors was observed. Seroprevalence in symptomatic participants varied according to the time elapsed from the onset of symptoms to serology: 34.3% (< 15 days), 58.6 (15-90 days), 40.1% (> 90 days). **Conclusions:** Clinical characteristics were mostly associated with seropositivity and sero-

Correspondencia a:

Arturo Vargas Correa

arturo.vargas@facisaune.edu.py

inicio de los síntomas y la serología: 34,3% (< 15 días), 58,6 (15-90 días), 40,1% (> 90 días). *Conclusiones:* Las características clínicas fueron mayormente asociadas con la seropositividad y la seroprevalencia en los sintomáticos varió de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y la serología.

Palabras clave: estudio epidemiológico; anticuerpos; SARS-CoV-2; personal de salud; Paraguay.

prevalence in symptomatic participants varied according to the time elapsed from the onset of symptoms to serology.

Keywords: epidemiological study; antibodies; SARS-CoV-2; healthcare worker; Paraguay.

Introducción

A finales del año 2019 surgió en Wuhan, provincia de Hubei (China), un nuevo coronavirus causante de una enfermedad respiratoria emergente, el virus SARS-CoV-2, agente etiológico de la patología que fue denominada COVID-19¹. En los primeros meses del 2020 se había extendido a todo el mundo; ante la rápida expansión del virus a través de distintos países, la Organización Mundial de la Salud declaró situación de pandemia el 11 de marzo de 2020². En el mes de marzo de 2021, las cifras a nivel mundial se habían elevado a 122 millones de casos notificados y a más de 2,6 millones de muertes desde el inicio de la pandemia³. En Paraguay, el primer caso notificado por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social fue el 7 de marzo de 2020, y hasta mediados marzo de 2021 se habían confirmado cerca de 190.000 casos⁴.

El Área Metropolitana de Ciudad del Este es la segunda mayor región metropolitana del Paraguay con una población de alrededor de 600.000 habitantes; se encuentra en el Departamento de Alto Paraná y está compuesta por las ciudades de Hernandarias, Presidente Franco, Minga Guazú y Ciudad del Este, esta última fronteriza con Brasil, uno de los países que más habían sido afectados por la pandemia en la región de las Américas^{3,5}. El Departamento de Alto Paraná, a finales de marzo de 2021 era una de las regiones con mayor cantidad de casos de COVID-19 en Paraguay, con más de 15.000 casos registrados⁴.

En diciembre de 2020, en Ciudad del Este se había realizado un estudio de seroprevalencia el que reportó 29,9 % de seropositividad para el SARS-CoV-2 en la ciudad⁶, porcentaje superior a lo observado en el mismo periodo en el Departamento Central y Asunción con valores de 23,1 y 15,5%, respectivamente⁷. Los estudios de seroepidemiología son importantes para comprender cómo la enfermedad se disemina en determinada población, permite estimar la cantidad de personas que fueron infectadas e incluso, es útil como herramienta de monitoreo en campañas de vacunación^{8,9}.

El personal de salud es considerado una población de alto riesgo por encontrarse en la primera línea de acción en los diferentes niveles de atención sanitaria, además de la posibilidad de convertirse en diseminadores de infecciones dentro y fuera del ámbito hospitalario, por lo que su estudio es fundamental para evaluar la eficiencia de las medidas de protección adoptadas, y así, contribuir a evitar el colapso del sistema de sanitario^{10,11}. En septiembre del 2020 la Organización Panamericana de la Salud informaba del gran número de personal de salud que había sido afectado, refiriéndose a la pandemia como una situación sin precedentes que había golpeado fuertemente a este sector¹².

Los anticuerpos generados contra las proteínas virales *spike* (S) y nucleocápside (N) son utilizados para determinar la respuesta humoral contra el SARS-CoV-2; estas proteínas son altamente inmunogénicas¹³. Las inmunoglobulinas (Ig) del tipo M son detectables a partir de 8 a 12 días luego de la infección y puede perdurar por semanas, las inmunoglobulinas del tipo G son detectables luego de dos semanas y persisten por meses por lo que brindarían inmunidad humoral transitoria contra una reinfección, comportamiento que aún se continúa estudiando para el COVID-19^{14,15}. El establecimiento de una respuesta humoral robusta estaría asociado, entre otros factores, a la gravedad con que se presenta la enfermedad en el hospedero, apuntando a otros mecanismos distintos a los anticuerpos como claves con la protección ante el COVID-19¹⁶.

El presente estudio tuvo como objetivo describir la respuesta humoral natural inducida por SARS-CoV-2 en personal de salud de los hospitales públicos de referencia del Departamento de Alto Paraná, Paraguay, con base en el perfil epidemiológico y clínico.

Materiales y Métodos

Diseño de estudio y participantes

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, realizado con el personal de salud de los principales hospitales públicos en el Área Metropolitana de Ciudad del Este del Departamento del Alto Paraná, Paraguay. Establecimientos de Alta Complejidad: Hospital Regional de Ciudad del Este (HRCDE) e Instituto de Previsión Social- Hospital Regional de Ciudad del Este (IPS-HRCDE). Establecimientos de Mediana Complejidad: Hospital Distrital de Minga Guazú (HDMG), Hospital Distrital de Hernandarias (HDH), Hospital Distrital Presidente Franco (HDPF). El muestreo fue probabilístico, no consecutivo. Todo el personal de salud fue invitado a participar de forma voluntaria al estudio, durante el periodo del 22 de febrero al 22 de marzo de 2021. Fue reclutado un total de 978 participantes de los cuales 16 fueron excluidos debido a datos incompletos, quedando así 962 para el presente estudio. El reclutamiento se realizó previo al inicio de la vacunación en Alto Paraná. Los participantes fueron incluidos independientemente de la manifestación de síntomas de COVID-19 desde el inicio de la pandemia.

Recolección de datos

Todo el personal de salud que aceptó participar completó un cuestionario digital compuesto de tres apartados y de las siguientes variables de interés analítico:

- Datos sociodemográficos: sexo, edad, ciudad de procedencia y profesión. La edad fue estratificada en grupos etarios.
- Datos laborales: institución laboral, sector/área de trabajo y carga horaria semanal (baja: ≤ 30 horas, media: de 31 a 40 horas, alta: > 40 horas)
- Datos clínicos y antecedentes relacionados al COVID-19: factores de riesgo y comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma bronquial, obesidad, cardiopatía crónica, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, alergias, embarazo, tabaquismo, neoplasia), diagnóstico previo de COVID-19 por RT-PCR o detección de antígeno, presencia o no de síntomas asociados al COVID-19 en algún periodo desde el inicio de la pandemia y tipos de síntomas presentados. Se definió oligosintomático como la presencia de dos síntomas y polisintomático la presencia de más de dos síntomas.

Toma de muestra sanguínea y análisis laboratoriales

Por cada participante se recolectó sangre total para la obtención de suero libre de hemólisis y turbidez, los cuales fueron almacenados a -20°C hasta el momento del análisis. La presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en el suero fue determinada cualitativamente por medio un ensayo inmunocromatográfico para la detección de IgM e IgG con el reactivo Wantai SARS-CoV-2 Ab Rapid Test (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Beijing, China) y a través de un ensayo de ELISA para la detección de IgG contra la proteína *spike* (S) con el reactivo (Devax Biotecnología Para Saúde, Foz de Iguaçu, Brasil). Este reactivo fue previamente validado con un estudio en una cohorte de 3.585 participantes, y reportó una sensibilidad de 95% y una especificidad de 99%¹⁷. Todos los procedimientos fueron realizados siguiendo las instrucciones del fabricante y empleando el equipo de ELISA Mindray MR-96A.

El criterio de seropositividad se basó en la obtención de un resultado positivo con ambos o al menos uno de los ensayos realizados. Se consideraron seropositivas aquellas muestras que resultaron positivas únicamente por el método de ELISA debido a la mayor sensibilidad de este, y así también, aquellas que resultaron positivas únicamente por el método inmunocromatográfico debido a que este también detecta IgM.

Análisis estadísticos

A partir de la información obtenida se generó una base datos en una planilla del programa Microsoft Excel 2021. Para los análisis estadísticos se utilizó programa Epi Info 7 (CDC, Atlanta, E.U.A.). Las variables categóricas fueron presentadas en número absoluto y porcentaje; para

determinar diferencias significativas en la distribución de la variable resultado “*seropositividad*” respecto a las demás variables de interés, se utilizó la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fischer a un nivel de significancia de $p < 0,05$. En los casos con diferencias significativas, para establecer asociación con la seropositividad se realizó un análisis multivariado con regresión logística y para medir la fuerza de asociación se calculó la odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95%.

Consideraciones éticas

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional del Este. La participación del personal de salud fue voluntaria, fueron explicados los objetivos, procedimientos y aceptaron participar por medio de un consentimiento informado digital. Las muestras fueron identificadas por medio de un código numérico a fin de no identificar al participante, se respetó la confidencialidad y los resultados fueron entregados a cada participante.

Resultados

De los 962 participantes, la mayoría correspondió al sexo femenino (74,8%; n: 720), con poco más de la mitad procedente de Ciudad del Este (53%; n: 510), de profesión médica y del área de enfermería mayoritariamente (30,6%; n: 294) y (41,7%; n: 401), respectivamente. La mediana de la edad fue de 36 (30-43) años. Las principales instituciones laborales de los participantes fueron el HRCDE y el IPS-HRCDE, pero un tercio (33,8%; n: 326) mencionó trabajar en dos o más instituciones.

El 59,3% (n: 571) reportó síntomas compatibles al COVID-19. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea (22%; n: 212), odinofagia (13,7%; n: 132) y fiebre (11,4%; n: 110). Con respecto a los factores de riesgo, 26,2% (n: 252) mencionó poseer alguno y de estos, los principales correspondieron a hipertensión arterial (46%; n: 116), diabetes mellitus (21%; n: 54), obesidad (19%; n: 49) y asma bronquial (12%; n: 31) (Tabla 1).

Un total de 251 muestras dieron un resultado positivo en ambos ensayos, ELISA e inmunocromatografía, 54 solo por el método de ELISA, y 46 solo por el método inmunocromatográfico, sumando así un total de 351 (36,5%; IC 95%: 33,4-39,5) seropositivos en la población estudiada.

La cantidad de participantes que reportó un diagnóstico previo de COVID-19 por RT-PCR o detección de antígeno fue de 29,8% (n: 287); de estos, aproximadamente un tercio (34,8%; n: 100) resultó seropositivo. De 59,3% (n: 571) que reportó síntomas compatibles al COVID-19, 251 (44%) fueron seropositivos. El 10,4% (n: 100) manifestó no haber tenido síntomas en el periodo estudiado,

Tabla 1. Características sociodemográficas del personal de salud participante (n: 962)

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	242	25,2
Femenino	720	74,8
Distrito de procedencia		
Ciudad del Este	510	53,0
Hernandarias	164	17,0
Presidente Franco	160	16,6
Minga Guazú	102	10,6
Otras ciudades	26	2,6
Grupo etario		
20 a 39 años	618	64,2
40 a 49 años	197	20,5
50 a 59 años	126	13,1
60 y más	21	2,2
Profesión		
Enfermero/a	401	41,7
Médico/a	294	30,6
Personal administrativo	84	8,7
Personal de apoyo	41	4,3
Bioquímico/a	40	4,2
Licenciado/a en Obstetricia	27	2,8
Técnicos del área de la salud	16	1,7
Otras profesiones de la salud	59	6,1

pero tuvo un resultado positivo.

En la distribución de casos seropositivos según características laborales, se evidenció una frecuencia estadísticamente mayor en los participantes del HDPF y menor en los participantes del HDH y en los que desempeñaban funciones en el área de quirófano (Tabla 2). Con respecto a la distribución de casos seropositivos según características clínicas, se observó una frecuencia estadísticamente mayor en participantes que presentaron síntomas, principalmente anosmia, ageusia y disnea, así también, en aquellos que fueron polisintomáticos. La frecuencia de seropositivos en participantes que portaban algún factor de riesgo, independientemente del número y tipo de factores de riesgos, también fue estadísticamente mayor (Tabla 2). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la distribución de casos seropositivos según las características sociodemográficas (datos no mostrados).

Luego del análisis multivariado se determinó que los factores que se mantuvieron asociados a la seropositividad fueron en su mayoría clínicos: presencia de síntomas, anosmia y portación de factor de riesgo, además del laboral: pertenecer al HDPF (Tabla 3).

Un total de 504 (52,4%) participantes reportó haber tenido síntomas compatibles al COVID-19 y también reportaron los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la serología. Se observó un mayor porcentaje de seropositivos en el grupo que manifestó haber tenido síntomas entre 15 y 90 días previos a la serología (58,6), en contraste a aquellos que manifestaron haber tenido síntomas hacían menos de 15 días (34,3%) o más de 90 días (40,1%) (Figura 1).

Discusión

En el presente estudio observamos que la mayoría de los participantes correspondió al sexo femenino y que la mediana de la edad fue de 36 (30-43) años, datos en concordancia con la reciente caracterización de Recursos Humanos en Salud del Sector Público del Sistema Nacional de Salud del Paraguay, donde se reportó que el sexo femenino predomina en prácticamente todas las profesiones y que prevalece a nivel etario el segmento entre los 30 y los 39 años¹⁸.

Con respecto a los síntomas manifestados, los más frecuentes fueron cefalea, odinofagia y fiebre, datos semejantes a los descriptos por nuestro grupo en un estudio realizado en la población de Alto Paraná a mediados del año 2020¹⁹. El 26,2% mencionó poseer algún factor de riesgo y de estos, 46% correspondía a hipertensión arterial, lo que se refleja en informaciones oficiales del Ministerio de Salud de Paraguay que apuntan que la prevalencia de hipertensos en la población paraguaya es de 46,8%²⁰.

La seroprevalencia en la población objetivo fue de 36,5%, con un aumento de casi 7% en comparación a los resultados de Alto Paraná reportados por Cabello y cols., en diciembre del 2020⁶, lo que era de esperar debido al repunte de casos COVID-19 a inicios del 2021 y a que el personal de salud permaneció trabajando y expuesto al contagio fuera del hogar, incluso durante el periodo de aislamiento social, preventivo y obligatorio en la pandemia⁴. En estudios realizados en el personal de salud en Brasil y Chile a finales del 2020, las seroprevalencias fueron de 45,5% y 21,8%, respectivamente, demostrando así una gran variabilidad en cuanto a la seropositividad del personal de salud en países de la región y el Paraguay^{21,22}.

El 10,4% manifestó no haber tenido síntomas en el periodo estudiado, pero tuvo un resultado positivo, lo que destaca la condición de asintomáticos que cursaron la enfermedad. Un análisis realizado con más 30 millones de casos COVID-19 concluyó que 40% de las infecciones

Tabla 2. Distribución de casos seropositivos y seronegativos para SARS-CoV-2 según características clínicas y laborales del personal de salud participante (n: 962)

Institución laboral a la que pertenece					Carga horaria semanal				
		Seropositivos	Seronegativos	Valor p			Seropositivos	Seronegativos	Valor p
		n (%)	n (%)				n (%)	n (%)	
Hospital Regional de Ciudad del Este	Sí	140 (36,5)	244 (63,5)	0,988	Baja		104 (37,1)	176 (62,9)	0,787
	No	211 (36,5)	367(63,5)		Media		48 (38,7)	76 (61,3)	
Hospital Distrital de Presidente Franco	Sí	61 (46,9)	69 (53,1)	0,008	Alta		199 (35,7)	359 (64,3)	
	No	290 (34,9)	542 (65,1)		Presencia de síntomas				
Hospital Distrital de Minga Guazú	Sí	44 (40,0)	66 (60,0)	0,416	Sintomático		251 (44,0)	320 (56,0)	0,0001
	No	307 (36,0)	545 (64,0)		Asintomático		100 (25,6)	291 (74,4)	
Hospital Distrital de Hernandarias	Sí	50 (28,6)	125 (71,4)	0,016	Número de síntomas				
	No	301 (38,2)	486 (61,8)		Polisintomático		92 (46,7)	105 (53,3)	0,040
Instituto de Previsión Social - HRCDE SI	Sí	78 (33,5)	155 (66,5)	0,273	Oligosintomático		47 (35,3)	86 (64,7)	
	No	273 (37,4)	456 (62,6)						
Sector en el cual desempeña sus funciones					Tipo de síntoma				
Sector COVID-19	Sí	110 (39,0)	172 (61,0)	0,296	Cefalea	Sí	87 (41,0)	125 (59,0)	0,119
	No	241 (35,4)	439 (64,6)			No	264 (35,2)	486 (64,8)	
Inmunizaciones	Sí	9 (22,5)	31 (77,5)	0,061	Anosmia	Sí	50 (69,4)	22 (30,6)	0,0001
	No	342 (37,1)	580 (62,9)			No	301 (33,8)	589 (66,2)	
Polivalente	Sí	24 (36,9)	41 (63,1)	0,940	Ageusia	Sí	39 (67,2)	19 (32,8)	0,0001
	No	327 (36,5)	570 (63,5)			No	312 (34,5)	592 (65,5)	
Urgencias	Sí	44 (40,4)	65 (59,6)	0,371	Rinorrea	Sí	41 (47,7)	45 (52,3)	0,024
	No	307 (36,0)	546 (64,0)			No	310 (35,4)	566 (64,6)	
Internación	Sí	45 (37,2)	76 (62,8)	0,863	Mialgia	Sí	41 (46,1)	48 (53,9)	0,049
	No	306 (36,4)	535 (63,6)			No	310 (35,5)	563 (64,5)	
Quirófano	Sí	12 (23,5)	39 (76,5)	0,048	Odinofagia	Sí	55 (41,7)	77 (58,3)	0,183
	No	339 (37,2)	572 (62,8)			No	296 (35,7)	534 (64,3)	
Enfermería asistencial	Sí	11 (37,9)	18 (62,1)	0,870	Disnea	Sí	24 (57,1)	18 (42,9)	0,004
	No	340 (36,4)	593 (63,6)			No	327 (35,5)	593 (64,5)	
Vigilancia de la Salud	Sí	4 (36,4)	7 (63,6)	0,993	Fatiga	Sí	44 (44,9)	54 (55,1)	0,068
	No	347 (36,5)	604 (63,5)			No	307 (35,5)	557 (64,5)	
Administración	Sí	37 (34,6)	70 (65,4)	0,664	Tos	Sí	32 (40,5)	47 (59,5)	0,439
	No	314 (36,7)	541 (63,3)			No	319 (36,1)	564 (63,9)	
Diagnóstico	Sí	10 (29,4)	24 (70,6)	0,383	Fiebre	Sí	48 (43,6)	62 (56,4)	0,098
	No	341 (36,7)	587 (63,3)			No	303 (35,6)	549 (64,4)	
Consultorios	Sí	38 (40,9)	55 (59,1)	0,357	Diarrea	Sí	26 (46,4)	30 (53,6)	0,111
	No	313 (36,0)	556 (64,0)			No	325 (35,9)	581 (64,1)	
Servicios generales	Sí	17 (37,0)	29 (63,0)	0,946	Dolor retroorbital	Sí	17 (51,5)	16 (48,5)	0,068
	No	334 (36,5)	582 (63,5)			No	334 (36,0)	595 (64,0)	
Cantidad de instituciones en el cual trabaja					Postración	Sí	8 (66,7)	4 (33,3)	0,029
Una		234 (36,7)	403 (63,3)	0,833		No	343 (36,1)	607 (63,9)	
Dos		95 (35,3)	174 (64,7)	Portación de factor de riesgo					
Tres		22 (39,3)	34 (60,7)		Sí	105 (41,7)	147 (58,3)	0,047	
						No	246 (34,6)		464 (65,4)

*Prueba χ^2 o exacta de Fisher. Se consideró significativo $p < 0,05$.

Tabla 3. Factores asociados a la seropositividad para SARS-CoV-2 en el personal de salud participante (n: 962)

Variables	B	EE	Valor p	OR	IC 95% de OR	
					Inferior	Superior
Hospital Distrital de Presidente Franco	0,695	0,288	0,016	2,003	1,139	3,523
Presencia de síntomas	0,937	0,182	0,000	2,553	1,785	3,650
Anosmia	1,241	0,488	0,011	3,459	1,330	8,997
Portación de factor de riesgo	0,340	0,162	0,036	1,405	1,023	1,928
Constante	-1,722	0,581	0,003	0,179		

R² = 14,1%. Beta: coeficiente de regresión, EE: error estándar, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

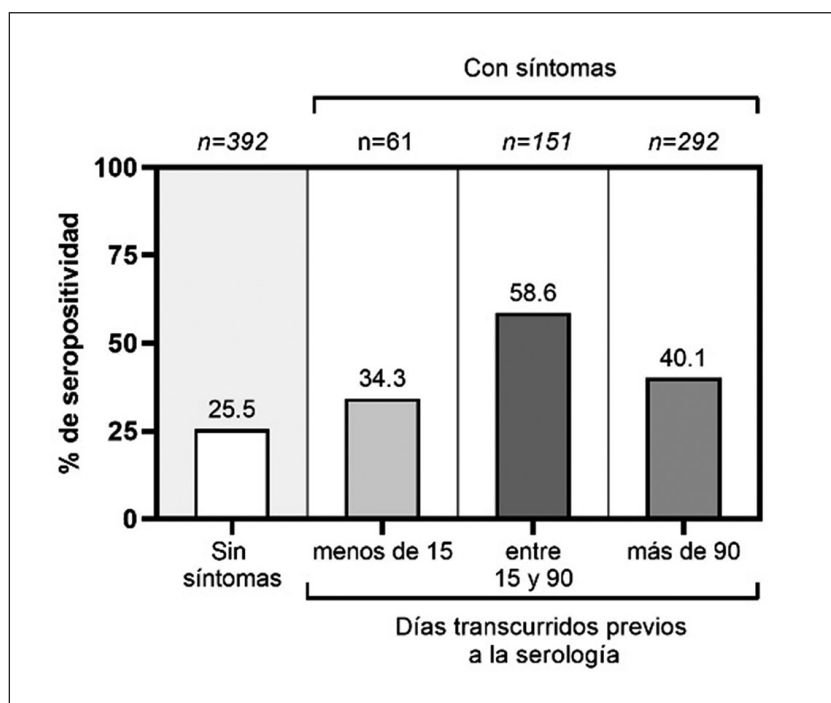


Figura 1. Distribución de la seropositividad en sintomáticos según el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la serología (n: 504).

son asintomáticas, por lo que estos serían responsables de gran parte de la diseminación y contagio de la enfermedad. Además, otro estudio demostró que podrían interferir en alcanzar una inmunidad robusta a escala poblacional^{17,23}. Se evidenció una frecuencia mayor de seropositivos en participantes con síntomas y dependiente del número de síntomas, resultados acordes a lo obtenido en diferentes trabajos ya publicados por otros autores, en los cuales se demostró que estas variables fueron estadísticamente asociadas a la seropositividad²⁴⁻²⁶. Así también, ya se ha reportado la asociación de síntomas específicos como agusia, anosmia y disnea con la seropositividad en otros

estudios realizados en países de Europa, en concordancia con nuestros resultados, donde observamos una frecuencia estadísticamente mayor de seropositivos en participantes con estos síntomas²⁷⁻²⁹. En una investigación realizada en el 2021 por nuestro grupo, reportamos que el hecho de ser portador de un factor de riesgo, independientemente del número y tipo de factores de riesgos presentes, y el hecho de tener como síntoma disnea, síntoma asociado a formas graves de la enfermedad, serían factores asociados a la mortalidad³⁰. Coincidentemente, en el presente estudio se encontró una frecuencia mayor de seropositivos en los participantes que manifestaron haber desarrollado disnea y que eran portadores de algún factor de riesgo, reforzando lo ya descrito en varios trabajos anteriores donde se asoció la seropositividad con la gravedad de la enfermedad³¹⁻³⁴.

Curiosamente, se observó una frecuencia menor de seropositivos en participantes que desempeñaban sus funciones en el área de quirófano, lo que podría estar directamente relacionado a las condiciones de esterilidad que se manejan para los procedimientos en el área, al equipo de protección personal (EPP) utilizado, a la necesidad de poseer un resultado de diagnóstico negativo para SARS-CoV-2 para los procedimientos quirúrgicos y de diagnósticos invasivos³⁵, y así también, a que en las otras dependencias o servicios hospitalarios no hubo un uso extensivo del EPP. Reportes publicados en otros países demostraron una mayor asociación entre seropositividad y exposición directa con los pacientes, así como a sectores con menor disponibilidad de EPP para su uso³⁶⁻³⁸. Cabe mencionar que puede darse la enfermedad en personas que no desarrollen anticuerpos o lo hagan en concentraciones muy bajas; en ese sentido, la inmunidad celular y otros mecanismos serían fundamentales para el control de la infección.

A pesar de evaluados el número de instituciones laborales en que trabajan y la carga horaria semanal, variables que fueron estratificadas para el análisis en niveles de exposición según la cantidad, no se encontraron diferencias significativas, al igual a lo observado en un estudio realizado en Argentina³⁹.

El único factor laboral asociado a la seropositividad fue pertenecer al HDPF; este hecho podría deberse a que en el año 2020 los hospitales HRCDE e IPS-CDE fueron los únicos destinados para pacientes con COVID-19 en la región, motivo por el cual la concurrencia de pacientes al HDPF por otras dolencias pudo haber aumentado, dada la cercanía de la Ciudad Presidente Franco a Ciudad del Este, contribuyendo así a la diseminación de la enfermedad.

Se observó un mayor porcentaje de seropositivos en el grupo que manifestó haber tenido síntomas entre 15 y 90 días previos a la serología, resultados similares a los obtenidos por Moreno-Medina y cols.⁴⁰. Si bien el estudio tiene las limitaciones de ser de corte transversal, por lo que no fue posible acompañar la seroconversión en los participantes a lo largo del tiempo, de utilizar una detección cualitativa de anticuerpos y que está sujeto a sesgos de memoria en el reporte de síntomas por parte de los participantes, el hecho de que haya un menor porcentaje de seropositivos en los participantes que reportaron haber tenido síntomas hacían menos de 15 días, podría deberse a cuestiones inherentes al individuo y su sistema inmunológico en el montaje de una respuesta inmunológica específica contra el virus^{15,41}. Así también, un menor porcentaje de seropositivos en el grupo que manifestó haber tenido síntomas a más de 90 días previos a la serología, podría deberse a la disminución natural de los niveles de anticuerpos a lo largo del tiempo como ya fuera reportado en varios estudios sobre la inmunidad en el COVID-19 y que también se ha observado

post vacunación⁴²⁻⁴⁴. Esta misma razón podría explicar que de 59,3% de la población que manifestó síntomas compatibles al COVID-19 solo 44% fuera seropositivo y que de 29,8% que reportó un diagnóstico previo de COVID-19 solo 34,8% resultó seropositivo, con probable pérdida de la seropositividad en 56 y 65,2% de los casos, respectivamente. Es importante también indicar que el tiempo de permanencia de niveles detectables de anticuerpos de una infección natural estaría condicionado a factores como, por ejemplo, la gravedad de la enfermedad (hospitalizado o no, sintomático o no)⁴⁵.

Conclusión

Con esta investigación fue posible evidenciar que las características clínicas fueron mayormente asociadas con la seropositividad y que la seroprevalencia en los sintomáticos varió de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y la serología. Dada la complejidad y diversidad de las manifestaciones clínicas del COVID-19, a pesar de que ya se hayan dilucidado muchos aspectos claves de la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2, aún quedan varias cuestiones pendientes por abordar para explicar mejor el papel desempeñado por la respuesta inmunológica en la interacción del virus con el hospedero humano, siendo esto un factor fundamental para comprender la inmunidad colectiva, el uso de vacunas y la protección de la fuerza laboral.

Referencias bibliográficas

- 1.- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- 2.- Lai C C, Shih T P, Ko W C, Tang H J, Hsueh P R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. marzo de 2020; 55 (3): 105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- 3.- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2021 [citado 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- 4.- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Paraguay). Reportes Paraguay - COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/reporte-covid19.html>
- 5.- Gobernación del Alto Paraná. 2023. [citado 29 de septiembre de 2023]. Ciudad del Este. Disponible en: <http://www.altoparana.gov.py/v0/index.php/ciudad-del-este>
- 6.- Cabello A, Acevedo M S, Sequera G, Galeano R, Ocampos S. Alta circulación de SARS-CoV-2 en el distrito de Ciudad del Este, Paraguay, 2020. *Rev Cub Salud Publica Internet*. 2023; 49 (1): 3850-73. <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/3850>
- 7.- Cabello Á, Samudio M, Sequera G, Ocampos S, Galeano R, Vázquez C. Infección por COVID 19: estudio seroepidemiológico de cohorte de base poblacional, estratificado por edad, en Asunción y Central. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. junio de 2022; 39 (3): 238-47. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182022000200238>
- 8.- Aballay L R, Coquet J B, Scruzzi G F, Haluszka E, Franchini G, Carreño P, et al. Estudio de base poblacional de seroprevalencia y factores asociados a la infección por SARS-CoV-2 en Córdoba, Argentina. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2022; 38 (4): ES219821. <https://doi.org/10.1590/0102-311XES219821>
- 9.- Vázquez R, Aguilera F, Centurión O, Roa R, Vargas A. Seroepidemiología del virus de Epstein-Barr en estudiantes universitarios del Alto Paraná, Paraguay. *Revista Científica Ciencias de la Salud* [Internet]. 17 de noviembre de 2023; 5: 01-5. <https://doi.org/10.53732/rccsalud/2023.e5126>
- 10.- Bielicki J A, Duval X, Gobat N, Goossens H, Koopmans M, Tacconelli E, et al. Monitoring approaches for health-care workers during the COVID-19 pandemic. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020; 20 (10): e261-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30458-8
- 11.- Organización Panamericana de la Salud. Atención del trabajador de salud expuesto al nuevo coronavirus (SARS- CoV-2) en establecimientos de salud [Internet]. 2020 [citado 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52033>
- 12.- Organización Panamericana de la Salud. Cerca de 570.000 trabajadores de la salud se han infectado y 2.500 han muerto por COVID-19 en las Américas [Internet]. 2020 [citado 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.revinf.cl>

- www.paho.org/es/noticias/2-9-2020-cerca-570000-trabajadores-salud-se-han-infectado-2500-han-muerto-por-covid-19
- 13.- Martynova E, Hamza S, Markelova M, Garanina E, Davidiyuk Y, Shakirova V, et al. Immunogenic SARS-CoV-2 S and N protein peptide and cytokine combinations as biomarkers for early prediction of fatal COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 21 de marzo de 2022; 13 doi: 10.3389/fimmu.2022.830715
 - 14.- Da Silva Oliveira L M, Tiyo B T, Silva L T da, Fonseca L A M, Rocha R C, Santos V A dos, et al. Prevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in outpatients of a large public university hospital in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2020;62: e 91. doi: 10.1590/S1678-9946202062091
 - 15.- Boechat J L, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology* [Internet]. 2021; 27 (5): 423-37. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.03.008
 - 16.- Trinité B, Tarrés-Freixas F, Rodon J, Pradenas E, Urrea V, Marfil S, et al. SARS-CoV-2 infection elicits a rapid neutralizing antibody response that correlates with disease severity. *Sci Rep* [Internet]. 28 de enero de 2021; 11 (1): 2608. doi: 10.1038/s41598-021-81862-9
 - 17.- Viana K, Zarpelon L, Leandro A, Terencio M, Lopes R, Martins C, et al. Infection in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 can interfere with the achievement of robust immunity on a population scale. *J Gen Virol* [Internet]. 2021; 102 (11): 001684. doi: 10.1099/jgv.0.001684
 - 18.- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Paraguay). Recursos Humanos en Salud del Sector Público del Sistema Nacional de Salud del Paraguay [Internet]. 2023 [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://paraguay.observatoriorh.org/infograf%C3%ADas>
 - 19.- Vargas-Correa A, Mereles E F, Segovia Coronel N, Giménez Ayala A, Santacruz L, Ojeda M L, et al. Clinical-epidemiological characteristics of patients confirmed with COVID-19 from the Department of Alto Paraná, Paraguay. *Rev Salud Pública Parag* [Internet]. 30 de junio de 2021; 11 (1): 54-61. <https://doi.org/10.18004/rspp.2021.junio.54>
 - 20.- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (Paraguay). Hipertensión es el primer factor de riesgo de mortalidad a nivel mundial [Internet]. 2019 [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal-18347/hipertension-es-el-primer-factor-de-riesgo-de-mortalidad-a-nivel-mundial.html>
 - 21.- Gonzalez M, Carvalho R, Rangel I, Menezes P, Azevedo B, Ferry F. Prevalência de infecção pelo coronavírus SARS-COV-2 em profissionais de saúde em um hospital universitário no Rio de Janeiro durante a pandemia de COVID-19 em 2020. *Rev Bras Análises Clínicas-RBAC* [Internet]. 2021. Doi: 10.21877/2448-3877.202100959
 - 22.- Olea A, Matute I, Hirmas M, González C, Iruretagoyena M, Munita J M, et al. Respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2 y factores asociados previo a la vacunación, en personal de salud de atención primaria en una comuna de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2022; 39 (4): 382-7 <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182022000400382>
 - 23.- Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global percentage of asymptomatic SARS-CoV-2 infections among the tested population and individuals with confirmed COVID-19 diagnosis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021; 4 (12): e2137257. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.37257
 - 24.- Ariza B, Torres X, Salgado D, Cepeda M, Gómez Restrepo C, Castellanos J C, et al. Seroprevalence and seroconversion rates to SARS-CoV-2 in interns, residents, and medical doctors in a University Hospital in Bogotá, Colombia. *Infectio* [Internet]. 2021; 25 (3): 145. <https://doi.org/10.22354/in.v25i3.938>
 - 25.- Shields A, Faustini S E, Perez-Toledo M, Jossi S, Aldera E, Allen J D, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study. *Thorax* [Internet]. 2020; 75 (12): 1089-94. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215414.
 - 26.- Weber S, Didelot A, Agrinier N, Peyrin-Biroulet L, Schvoerer E, Rabaud C, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in healthcare workers and risk factors. *Infect Dis Health* [Internet]. 1 de noviembre de 2022; 27 (4): 203-10. <https://doi.org/10.1016/j.idh.2022.05.002>
 - 27.- Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch R B, Kristensen J H, Nielsen P B, Pries-Heje M, et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020; 20 (12): 1401-8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30589-2
 - 28.- Sandri M T, Azzolini E, Torri V, Carloni S, Pozzi C, Salvatici M, et al. SARS-CoV-2 serology in 4000 health care and administrative staff across seven sites in Lombardy, Italy. *Sci Rep* [Internet]. 2021; 11 (1): 12312. doi: 10.1038/s41598-021-91773-4.
 - 29.- Martínez P T, García P D, Salas M R, Sánchez R R, Avendaño-Ortiz J, Guerrero-Monjo S, et al. SARS-CoV-2 IgG seropositivity in a cohort of 449 non-hospitalized individuals during Spanish COVID-19 lockdown. *Sci Rep* [Internet]. 2021; 11 (1): 21612. doi: 10.1038/s41598-021-00990-4
 - 30.- Mereles Aranda E F, Vargas Correa A, Santacruz G, Santacruz L, Poullion D, Ojeda M L, et al. Predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Integrado Respiratorio del Alto Paraná, 2021. *Rev Cient Cienc Salud* [Internet]. 2022; 4(1): 105-13. <https://doi.org/10.53732/rcsalud/04.01.2022.105>
 - 31.- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; 71 (16): 2027-34. doi: 10.1093/cid/ciaa344
 - 32.- Wang P, Liu L, Nair M S, Yin M T, Luo Y, Wang Q, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses are more robust in patients with severe disease. *Emerg Microb Infect* [Internet]. 2020; 9 (1): 2091-3. doi: 10.1080/22221751.2020.1823890.
 - 33.- Röltgen K, Powell A E, Wirz O F, Stevens B A, Hogan C A, Najeeb J, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol* [Internet]. 2020; 5 (54): eabe0240. doi: 10.1126/sciimmunol.abe0240.
 - 34.- Korona-Główniak I, Mielnik M, Podgajna M, Grywalska E, Hus M, Matuska K, et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence in healthcare workers before the vaccination in Poland: evolution from the first to the second pandemic outbreak. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022; 19 (4): 2319 doi: 10.3390/ijerph19042319
 - 35.- Dirección General de Vigilancia de la Salud. Recomendaciones para Procedimientos Quirúrgicos y Procedimientos de Diagnóstico Invasivos Programados [Internet]. 2023 [citado 1 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://dgvs.mspbs.gov.py/wp-content/uploads/2023/08/Recomendaciones-para-Procedimientos-Quirurgicos-y-Procedimientos-de-Diagnostico-Invasivos-Programados-5-9.pdf#36>
 - 36.- Chafloque-Vásquez R A, Pampa-Espinoza L, Celis Salinas J C. Seroprevalencia de COVID-19 en trabajadores de un hospital de la Amazonia peruana. *ACTA MEDICA PERUANA* 2020; 37 (3): 390-2. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.373.1050>
 - 37.- Bobrovitz N, Arora R K, Cao C, Boucher E, Liu M, Donnici C, et al. Global seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Khudyakov Y E, editor. PLoS One* [Internet]. 2021; 16 (6): e0252617. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252617>
 - 38.- Rudberg A S, Havervall S, Månberg A, Jernbom Falk A, Aguilera K, Ng H, et al. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 5064. doi: 10.1038/s41467-020-18848-0.
 - 39.- Silva P A, Aguirre M F, Ballejo C, Marro M J, Gamarnik A, Vargas G, et al Seroprevalencia de infección por SARS-CoV-2 en personal de salud de la Región Sanitaria VIII, Provincia

- de Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Salud Publica*. 2020; 12 (1): 14-22. https://rasp.msar.gov.ar/rasp/articulos/vol12supl/AO_Silvae14.pdf
- 40.- Moreno-Medina K, Sáenz Pérez L D, Villar J C, Váquiro Herrera E, Pérez Franco J E, Varón-Vega F A, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in workers from a Colombian University Hospital. *Occup Med (London)* 2023; 73 (3): 128-32 doi: 10.1093/occmed/kqad003.
- 41.- Malfertheiner S F, Brandstetter S, Roth S, Harner S, Buntrock-Döpke H, Toncheva A A, et al. Immune response to SARS-CoV-2 in health care workers following a COVID-19 outbreak: A prospective longitudinal study. *J Clin Virol*. 2020; 130: 104575. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104575.
- 42.- Self W H, Tenforde M W, Stubblefield W B, Feldstein L R, Steingrub J S, Shapiro N I, et al. Decline in SARS-CoV-2 antibodies after mild infection among frontline health care personnel in a multistate hospital network-12 states, April-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (47): 1762-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6947a2.
- 43.- Bordini L, Sberna G, Piscioneri C N, Cocchiara R A, Miani A, Grammatico P, et al. Longitudinal dynamics of SARS-CoV-2 anti-receptor binding domain IgG antibodies in a wide population of health care workers after BNT162b2 vaccination. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2022; 122: 174-7. doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.061
- 44.- Xiang T, Liang B, Fang Y, Lu S, Li S, Wang H, et al. declining levels of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 in convalescent COVID-19 patients one year post symptom onset. *Front Immunol [Internet]* 2021; 12: 708523. doi: 10.3389/fimmu.2021.708523.
- 45.- Swartz M D, DeSantis S M, Yaseen A, Brito F A, Valerio-Shewmaker M A, Messiah S E, et al. Antibody duration after infection from SARS-CoV-2 in the Texas Coronavirus Antibody Response Survey. *J Infect Dis [Internet]*. 2023; 227 (2): 193-201. doi: 10.1093/infdis/jiac167.