

Estado: El preprint no ha sido enviado para publicación

Persistencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV2 en personal de salud - provincia de Buenos Aires.

Marina Pifano, Laura Fischerman, Regina Ercole, Laura Muñoz, Nicolas Kreplak, Enio Garcia, Yamila Comes, Rosa Bologna

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1634>

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación se describen en el manuscrito, cuando corresponda.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints.
- El autor que presenta declara que todos los autores responsables de la preparación del manuscrito están de acuerdo con este depósito.
- Los autores declaran que en el caso de que este manuscrito haya sido enviado previamente a una revista y esté siendo evaluado, han recibido el consentimiento de la revista para realizar el depósito en el servidor de SciELO Preprints.
- Los autores declaran que si el manuscrito se publicará en el servidor SciELO Preprints, estará disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- El autor que hace el envío declara que las contribuciones de todos los autores están incluidas en el manuscrito.
- Si el manuscrito está siendo revisado y publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.

Enviado en (AAAA-MM-DD): 2020-12-18

Postado en (AAAA-MM-DD): 2020-12-30

Título: Persistencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV2 en personal de salud - provincia de Buenos Aires.

Title: Persistence of antibodies IgG to SARS-CoV2 in health care workers – Province of Buenos Aires

Autores:

Marina Pifano, <https://orcid.org/0000-0001-5207-3592>

Laura Fischerman, <https://orcid.org/0000-0002-8392-0755>

Regina Ercole, <https://orcid.org/0000-0002-5240-3464>

Laura Muñoz, <https://orcid.org/0000-0002-0208-4645>

Nicolás Kreplak, <https://orcid.org/0000-0002-4005-2572>

Enio Garcia, <https://orcid.org/0000-0001-5625-9802>

Yamila Comes, <https://orcid.org/0000-0002-7745-6650>

Rosa Bologna, <https://orcid.org/0000-0002-2853-0981>

Resumen

Objetivo: evaluar la persistencia de los anticuerpos IgG contra SARS-CoV2, en trabajadores de salud del subsector público de la Provincia de Buenos Aires, y correlacionarla con variables demográficas (sexo, edad) y otros indicadores de salud (diagnóstico de COVID-19, comorbilidades y embarazo).

Metodología: Estudio descriptivo, observacional, de corte transversal. Al personal de salud con un resultado positivo en una primera muestra (N=388) se les realizó una segunda prueba para evaluar la persistencia de anticuerpos mediante ELISA.

Resultados: De las 386 personas evaluadas con resultado concluyente, 296 contaban con un primer resultado positivo entre los 30 y los 90 días anteriores a la segunda prueba, el 90% presentó anticuerpos detectables. En aquellas personas con un resultado positivo hacía más de 90 días (45) se observó una caída significativa en la persistencia del 26,7%. No hubo asociaciones significativas entre las variables demográficas y de salud y el resultado de la segunda prueba.

Conclusión: Los anticuerpos se mantienen detectables por al menos 90 días en el 90% de los casos analizados. Resulta fundamental continuar este estudio en el tiempo para contar con un período de tiempo mayor entre pruebas. La información aquí mostrada arroja datos interesantes y prometedores en cuanto a la posible protección de nuevos contagios de COVID-19 en personal con alta exposición de riesgo. Estas evidencias podrían contribuir a la toma de decisiones, tanto a nivel local como regional, para la adecuada planificación de la vacunación, así como también, para el manejo de la pandemia ante una posible segunda ola de casos en América Latina.

Abstract

Aim: To evaluate the persistence of IgG antibodies to SARS-CoV2, in health workers of the public subsector of the Province of Buenos Aires, and correlate it with demographic variables (sex, age) and other health indicators (diagnosis of COVID-19, comorbidities and pregnancy).

Methodology: Descriptive, observational, cross-sectional study. Health workers with a positive result in a first sample (N = 388) underwent a second test to evaluate the persistence of antibodies by ELISA.

Results: Of the 386 people evaluated with a conclusive result, 296 had a first positive result between 30 and 90 days before the second test, of these, 90% had detectable antibodies. In those with a positive result more than 90 days ago (45), a significant decrease in persistence of 26.7% was observed. There were no significant associations between demographic and health variables and the second test result.

Conclusion: Antibodies remain detectable for at least 90 days in 90% of the cases analyzed. It is main to continue this study over time to have a major period of time between tests. The information shown here throws interesting and promising data regarding the possible protection of new COVID-19 infections in personnel with high risk exposure. This evidence could contribute to decision-making, both at the local and regional level, for the adequate vaccination planning, as well as for the management in the event of a possible second wave scenario of COVID-19 pandemic in Latin America.

Palabras clave: Estudios seroepidemiológicos – Infecciones por Coronavirus – Anticuerpos - Fuerza laboral en salud

Keywords: Seroepidemiologic Studies - Coronavirus Infections – Antibodies –Health Workforce

Palavras Chave: Estudos soroeepidemiológicos - Infecções por Coronavirus – Anticorpos – Pessoal de Saúde

Introducción

En diciembre de 2019 comenzaron a detectarse en la ciudad de Wuhan, China, los primeros casos de Coronavirus (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV2, que se propagó rápidamente a todo el mundo (1). El día 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la epidemia por COVID-19 como una emergencia sanitaria internacional (2) y el día 11 de marzo del mismo año la declaró como enfermedad pandémica. La COVID-19 llegó a América Latina y el Caribe el día 25 de febrero de 2020 cuando el Ministro de Salud de Brasil, confirma el primer caso (3).

La llegada de la pandemia a América Latina y el Caribe alertó a los países de la región ya que sus sistemas de salud evidenciaron deficiencias estructurales en términos de camas de cuidados intensivos y ventiladores mecánicos (3).

En este marco, el 12 de marzo, la República Argentina, mediante el Decreto de Necesidad y Urgencia N° 260/2020(4), amplió la emergencia pública en materia sanitaria establecida por Ley N° p27.541(5). Al mes de diciembre de 2020 continúa la emergencia sanitaria en Argentina, la región y el mundo debida a este flagelo.

Desde el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Argentina, se trabajó desde el inicio de la emergencia en el fortalecimiento del sistema de salud; se finalizaron 125 obras en hospitales y centros de salud, se incorporaron 1.500 camas de terapia intensiva y 16.213 camas extrahospitalarias, se distribuyeron 1.221 respiradores en hospitales, se crearon más de 50 laboratorios para diagnóstico molecular y se incorporaron 86 millones de insumos, además de casi nueve mil profesionales y trabajadores al sistema de salud(6).

Además del fortalecimiento del sistema sanitario, la provincia de Buenos Aires llevó a cabo distintas estrategias de vigilancia epidemiológica para mitigar la enfermedad. En este sentido, se realizaron diversas acciones como la vigilancia activa, tanto en barrios populares mediante la búsqueda de casos, como en establecimientos de estancia prolongada mediante la técnica de pools de muestras para RTqPCR en forma periódica (7), y la vigilancia serológica de grupos de interés como población vulnerable, pasajeros de trenes y personal de salud de establecimientos públicos. Dentro de estas estrategias se realizaron pruebas de anticuerpos IgG a la población general y, en forma dirigida, al personal de salud.

La implementación de distintas estrategias de vigilancia, está vinculada a la evaluación de variables entre las que se encuentran el tiempo establecido para el desarrollo de anticuerpos desde el inicio de los síntomas y la detección de niveles poblacionales de los mismos en función de la circulación comunitaria del virus. El interés por la persistencia de anticuerpos ha ganado atención desde que existe evidencia que explica patrones divergentes en la durabilidad de los mismos, comparado con otras enfermedades virales (8).

Los anticuerpos juegan un rol esencial en la neutralización del virus y en la protección del huésped contra la reinfección viral. Los niveles de anticuerpos contra la proteína spike son particularmente importantes ya que esta gran glicoproteína trimérica alberga el dominio de unión al receptor (RBD). Este receptor facilita el acceso del SARS-CoV2 a las células humanas al unirse a su contrarreceptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) (9), se ha

demostrado que los anticuerpos neutralizantes se dirigen al RBD(8). La mayoría de los estudios coinciden en que los anticuerpos IgG contra la proteína spike de SARS-CoV2 y los antígenos RBD se detectan en la sangre en más del 90% de los sujetos a los 10-11 días posteriores al inicio de los síntomas (PSO)(10–15). Sin embargo, si los niveles de IgG específicos para el antígeno del SARS-CoV2 (16–21) (14–19) o, eventualmente, disminuyen (22), aún se encuentra en debate.

Se ha estudiado a nivel mundial la presencia de anticuerpos en la sangre (suero o plasma) contra el virus causante de COVID-19, especialmente a partir de pasados los primeros meses desde la aparición de los casos más tempranos. Sin embargo, hay escasa evidencia sobre seroprevalencia y persistencia de anticuerpos en Argentina y, particularmente, en la provincia de Buenos Aires, al tratarse de la provincia más poblada del país. Los datos de seroprevalencia en el mundo y América Latina, indican una gran heterogeneidad y resulta importante conocer la respuesta inmunitaria en términos de producción de anticuerpos en cada territorio en particular. En este sentido, Rostami et al. realizan un estudio basado en una revisión sistemática y meta-análisis, que evidencia las marcadas diferencias de niveles de seroprevalencia frente a las variaciones en el nivel de ingreso, índice de desarrollo humano, las latitudes geográficas y/o clima(23).

Tanto la Ciudad Autónoma de Buenos Aires como la Provincia de Buenos Aires, han sido los primeros epicentros del brote de Covid-19 en la Argentina. La introducción viral al país se produjo mediante el ingreso de personas que llegaban desde el exterior, incluso desde regiones de las que a ese momento no había documentación de casos de COVID-19, posteriormente se inició la transmisión comunitaria y en la semana epidemiológica 35 (24 al 30 de agosto) se registró la mayor cantidad de casos confirmados y a partir de la misma, los casos comenzaron a descender hasta la fecha que se observa un leve ascenso de los mismos. La tasa de incidencia cada cien mil habitantes acumulada hasta la semana 44 (31/10) fue de 3.438 con un porcentaje de letalidad de 2,12%. Desde el inicio del brote hasta la semana 45 (7/11) un 5% de los trabajadores de la salud se habían confirmado como casos de COVID-19. La tasa de letalidad entre ellos fue del 0,6%(24).

Los trabajadores y trabajadoras de la salud han sido el grupo poblacional que primero fue expuesto al riesgo de contagio por su rol en la primera línea de atención. Durante el inicio de la epidemia en la Argentina muchos brotes se dieron en establecimientos de salud. La llegada de los insumos de protección personal, la adaptación de las áreas de trabajo y las prácticas adecuadas para disminuir el riesgo se fueron dando paulatinamente a medida que avanzaba la

pandemia(24,25). Por esta razón el personal de salud es un grupo de gran interés para el estudio de anticuerpos ya que dentro de este grupo se encuentran casos confirmados desde hace meses, hay acceso a las pruebas serológicas y posibilidad de seguimiento de un gran número de personas. Un estudio realizado con trabajadores de la salud indica que personal de salud no hospitalizado presenta una declinación importante de anticuerpos y que la protección de los mismos para prevenir una reinfección es corta(24).

Este estudio tiene como objetivo evaluar el tiempo de persistencia de los anticuerpos IgG contra SARS-CoV2 en un grupo de trabajadores y trabajadoras de salud de establecimientos de salud del subsector público de la Provincia de Buenos Aires, y correlacionar la presencia de anticuerpos en el tiempo con variables demográficas y otros indicadores de salud.

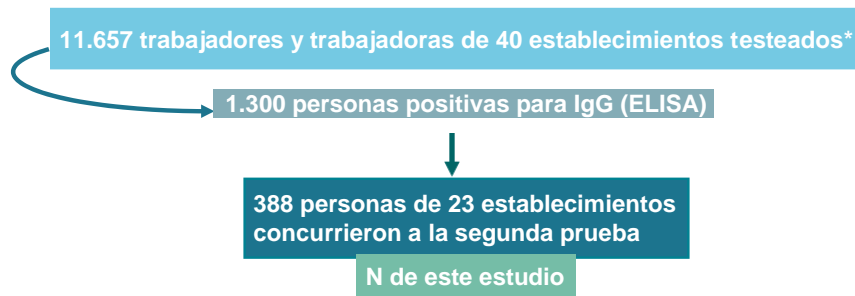
1. Metodología

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal que utilizó información de seroprevalencia de personal de salud de establecimientos estatales de la Provincia de Buenos Aires. Este estudio forma parte de una estrategia de vigilancia activa de anticuerpos para evaluar la seroprevalencia en personal de salud llevada a cabo por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires desde el mes de agosto de 2020(7). Esta estrategia de vigilancia se basó en el estudio piloto llevado a cabo por el Instituto Nacional de Epidemiología (INE) Dr Juan H. Jara, Mar del Plata (25). El INE Jara, además, participó del diseño de la estrategia mencionada llevada adelante por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

De 11.657 trabajadores estudiados en la estrategia mencionada, correspondientes a 40 establecimientos de salud estatales, hasta el momento de inicio de este trabajo, 1300 habían tenido un resultado positivo para anticuerpos IgG contra SARS-Cov-2. El período de tiempo en que se registraron estos primeros resultados positivos para IgG mediante ELISA fue variable (entre agosto y noviembre de 2020).

El criterio de inclusión para la toma de la segunda muestra fue haber tenido una serología positiva para SARS-Cov-2 en el marco del estudio de seroprevalencia de personal de salud (7).

Las personas seropositivas fueron convocadas para realizar una segunda prueba de anticuerpos. De estas 1300, acudieron, 388 pertenecientes a 23 establecimientos públicos de salud entre los días 19 al 30 de noviembre de 2020 (Figura 1).



*En el marco de la estrategia de vigilancia: Estudio de seroprevalencia de personal de salud de establecimientos públicos de la provincia de Buenos Aires.

Fuente: elaboración Propia en base a datos de vigilancia

Tanto las primeras como las segundas pruebas fueron realizadas mediante la técnica de ELISA (COVIDAR IgG), un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas desarrollado y validado en Argentina (Laboratorio Lemos SRL, Buenos Aires, Argentina) y aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y tecnología médica (ANMAT)(26). Las condiciones de obtención de la segunda muestra fueron idénticas a la de la primera toma(7). Las características de rendimiento del kit indican una sensibilidad del 75% después de 7 días desde el inicio de los síntomas y 95% después de 21 días, utilizando RTqPCR como estándar de oro. La especificidad fue del 100% corroborado mediante el estudio de 200 muestras obtenidas antes de la pandemia (datos en proceso de publicación por desarrolladores del kit). La prueba detecta anticuerpos contra dos antígenos virales, la proteína spike trimérico y el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína spike(27).

La muestra de sangre para la prueba de ELISA fue obtenida por punción venosa y fue acompañada por una encuesta para relevar las siguientes variables demográficas y de salud: edad, sexo, presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo), embarazo y diagnóstico molecular de COVID-19.

Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables y se llevaron a cabo asociaciones entre edad, sexo, diagnóstico de COVID-19, comorbilidades y persistencia o no de anticuerpos en la segunda muestra, así como también, con los días transcurridos entre muestras.

Los datos fueron analizados y presentados mediante herramientas de la estadística descriptiva (frecuencias, mediana, rango, rango intercuartil y media), según corresponda por el tipo de variable, y la estadística inferencial (asociaciones).

Para la preparación de los datos y los análisis se utilizaron los softwares IBM SPSS Statistics 26 y GraphPad Prism 7.0.

Las asociaciones entre variables cualitativas se analizaron en tablas de contingencia mediante test de Chi Cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondía. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante test de diferencia de proporciones (prueba t) o test de Mann Whitney. Se consideraron estadísticamente significativas las pruebas que presentaron un valor de $p < 0.05$.

Este trabajo forma parte de una estrategia de vigilancia de anticuerpos para Sars-Cov-2 llevada a cabo por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. A fin de cumplir con los requerimientos éticos de investigación con seres humanos, se ha sometido el estudio a una evaluación del Comité de Ética Central del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, y aprobado mediante el código IF 2020-17528107-GDEBA-CECMSALGP, con fecha del 27 de agosto de 2020. Se entregó a cada participante un consentimiento libre y esclarecido que ha sido comprendido y firmado en dos copias.

2. Resultados

3.1 Descripción de variables demográficas y de salud de la muestra de personas positivas para IgG participantes de este estudio

La muestra para la realización de la segunda muestra de anticuerpos estuvo conformada por 388 personas pertenecientes a 23 hospitales de la Provincia de Buenos Aires. De este número, 2 de ellas, tuvieron un segundo resultado indeterminado en el segundo test serológico y por lo tanto fueron descartados para los análisis posteriores. La muestra estuvo constituida por personas entre 19 y 68 años de edad, la mayoría tenía entre 31 a 40 años seguido por los de 41 a 50 años. La media de edad fue de 41 años y la moda de 35 años. El sexo fue predominantemente femenino (Tabla 1). La obesidad (10,6%) y la hipertensión (13,7%) fueron las co-morbilidades mayormente encontradas, seguidas por el tabaquismo y la diabetes. Hubo 2,8 % de embarazadas y más de la mitad de los casos había tenido COVID-19 diagnosticado con PCR (Tabla 1). La mediana de días entre la primera y la segunda muestra fue de 59,5 días y la media de 59,1 días. El rango fue de entre 14 y 100 días entre las muestras (Tabla 1).

Tabla 1 - Descripción de las variables demográficas y de salud de la muestra de 388 casos que tuvieron una primera serología positiva. Provincia de Buenos Aires - noviembre de 2020

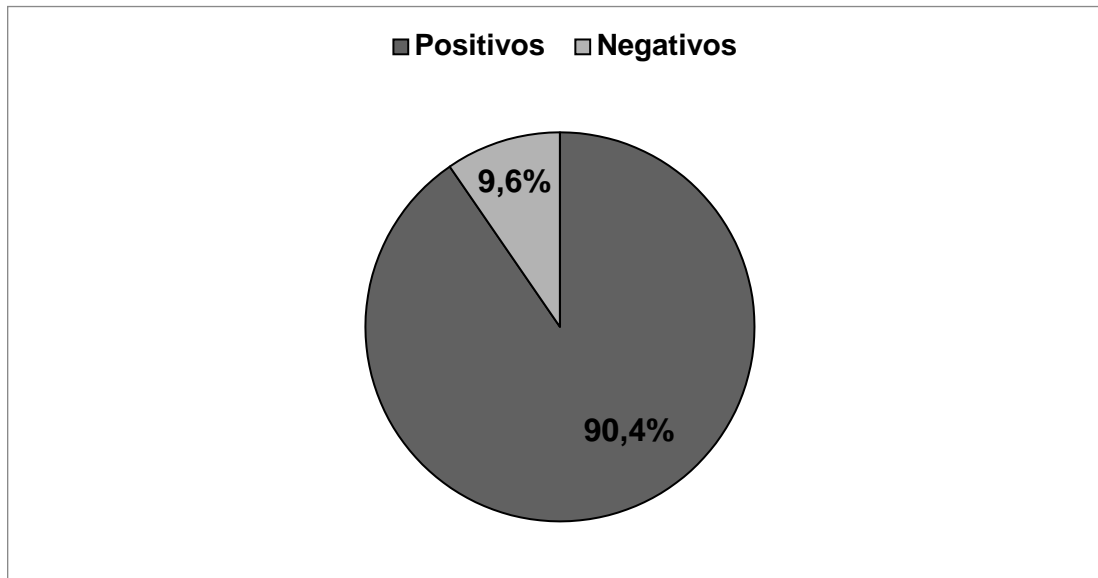
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
18-30	69	17,8
31-40	122	31,4
41-50	97	25
51-60	73	18,8
>60	15	3,9
Sin datos	12	3,1
Total	388	100
Sexo		
Femenino	259	66,8
Masculino	118	30,4
Sin Datos	11	2,8
Total	388	100
Embarazo		
NO	375	96,6
Si	11	2,8
Sin datos	2	0,5
Total	388	100
tuvo COVID diagnosticado por PCR		
NO	150	38,7
SI	234	60,3
Sin datos	4	1
Total	388	100
Hipertensión arterial		
NO	334	86,1
Si	53	13,7
Sin datos	1	0,3
Total	388	100
Diabetes		
NO	365	94,1
Si	21	5,4
Sin datos	2	0,5
Total	388	100

Fuente: Elaboración Propia en base a datos de Vigilancia - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires - 2020

3.2 Análisis por resultado de la segunda muestra

De las 386 personas con muestras con un resultado concluyente, 349 (90,4%) mantuvieron anticuerpos detectables (positivas) y 37 no presentaron anticuerpos detectables (negativas) (Figura 2).

Figura 2. Resultados de prueba de ELISA para IgG en segunda prueba^a - Provincia de Buenos Aires - Noviembre de 2020



Fuente: Elaboración Propia en base a datos de Vigilancia - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires - 2020

Entre los casos con segundo test serológico positivo, se observa que hubo una media de 58,2 días y una mediana de 59 días entre pruebas. El rango de días fue de 14 a 100 y el rango intercuartil de 42-75,5 días entre pruebas.

Entre los casos con segundo test serológico negativo hubo una media de 67,3 días y una mediana de 70 días entre la toma de ambas muestras para detección de anticuerpos. El rango de días fue de 28 a 96 días y el rango intercuartil 50-88 días entre pruebas. La diferencia de días entre estos dos grupos fue significativamente estadística (prueba de Mann Whitney a dos colas $p=0,012$).

La distribución de los 349 positivos fue la siguiente, el 86,3% presentó al momento del estudio una persistencia mayor a 30 días, y el 49,3% mayor a 60 días. El 9,5% llevaba más de 90 días desde el primer resultado positivo. En cuanto a las muestras con resultado negativo, únicamente un 2,7% mostró persistencia de menos de 30 días. El 87,3% de los negativos contaba con más de 30 días desde el primer resultado positivo y el 59,4% contaba con más de 60 días desde la primera prueba con anticuerpos IgG detectables.

La proporción entre mujeres y varones de la muestra inicial se mantuvo en el subgrupo que obtuvo un resultado positivo. Sin embargo, cuando no hubo persistencia, se halló un exceso de porcentaje en mujeres. Esta diferencia no resultó significativa (test de diferencia de proporciones $p=0.14$) (tabla 2). No se observaron diferencias significativas por edad entre los resultados positivos y negativos (tabla 2), y tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de co-morbilidades o de embarazo (Tabla 2).

Tabla 2 – Descripción y asociaciones de variables demográficas y de salud según resultado de la segunda prueba - Provincia de Buenos Aires - Noviembre de 2020

Variable	Positivo		Negativo		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Edad					
18-30	63	18,1	6	16,2	
31-40	106	30,4	14	37,8	
41-50	86	24,6	11	29,7	
51-60	68	19,5	5	13,5	
>60	14	4	1	2,7	
Sin datos	12	3,4	0	0	
Total	349	100	37	100	P=0,59*
Sexo					
Femenino	228	65,3	29	78,4	
Masculino	110	31,5	8	21,6	
Sin Datos	11	3,2	0	0	
Total	349	100	37	100	P=0,14**
Embarazo					
No	337	96,6	36	97,3	
Si	11	3,2	0	0	
Sin datos	1	0,3	1	2,7	
Total	349	100	37	100	P=0,60**
tuvo COVID diagnosticado por PCR					
No	132	38%	16	43,2	
Si	213	61%	21	56,8	
Sin datos	4	1%	0	0	
Total	349	100%	37	100	P=0,60**
Hipertensión arterial					
No	298	85,4	34	91,9	
Si	50	14,3	3	8,1	
Sin datos	1	0	0	0	
Total	349	100	37	100	P=0,45**
Diabetes					

No	328	94	35	94,6	
Si	20	5,7	1	2,7	
Sin datos	1	0,3	1	2,7	
Total	349	100	37	100	P=0,70**
Obesidad					
No	310	88,8	32	86,5	
Si	37	10,6	4	10,8	
Sin datos	2	0,6	1	2,7	
Total	349	100	37	100	p=0,60**

Fuente: Elaboración Propia en base a datos de Vigilancia - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires - 2020

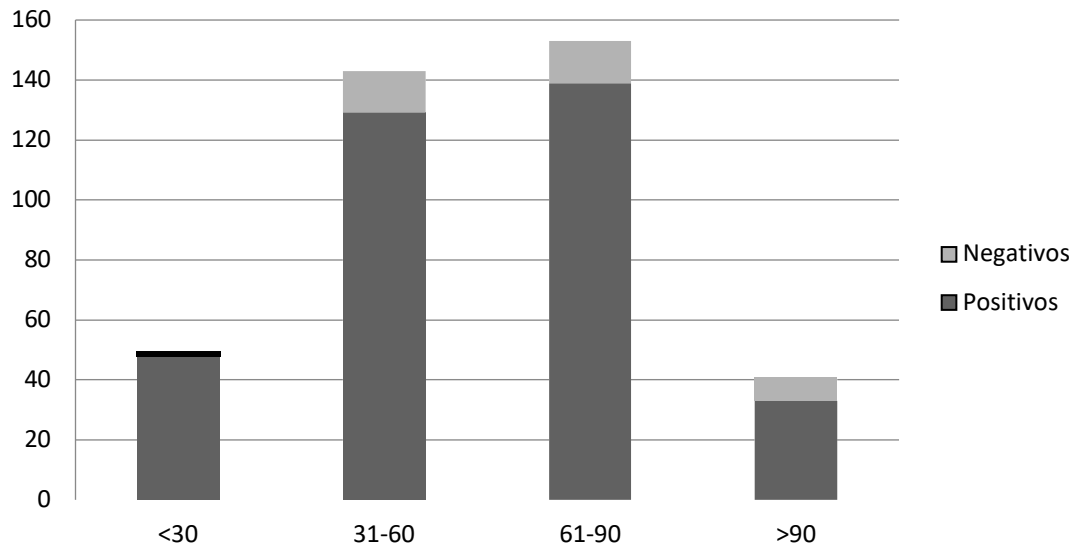
- Prueba de Chi Cuadrado
- ** Prueba Exacta de Fisher

El 61% de los casos que tenían un diagnóstico de COVID-19 previo a la primera toma de muestra tuvieron persistencia de anticuerpos para SARS-Cov-2. En el caso de las personas que mostraron un resultado negativo, el 57 % tenía diagnóstico de COVID-19 (Tabla 2). La asociación entre diagnóstico de COVID-19 (presencia de síntomas) y resultado de la segunda prueba muestra fue evaluada con una prueba exacta de Fisher y la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,60$).

Al analizar la muestra estratificada por los días transcurridos entre pruebas, podemos ver que una única muestra con menos de 30 días (28 días) presentó un resultado negativo en la segunda prueba. Se trata de una persona de sexo femenino, de 52 años que cumplía funciones en la cocina de un hospital, con hipertensión y diabetes como comorbilidad.

De las 386 personas evaluadas con resultado concluyente, 143 contaban con un primer resultado positivo entre los 30 y los 60 días anteriores a la segunda prueba. De estos, el 90% fue positivo y un 10% resultó negativo. En el caso de 153 personas, transcurrieron entre 60 y 90 días entre pruebas y en este subgrupo el 91% continuó siendo positivo y el 9% resultó negativo en la segunda prueba. 45 personas de la muestra contaban con un resultado positivo hacía más de 90 días y de éstas, el 73% mantuvo un resultado positivo y el 26,7% resultó negativo en la segunda prueba (Figura 3).

Figura 3. Estratificación de resultados positivos y negativos según rango de tiempo desde el primer resultado positivo para IgG. Provincia de Buenos Aires - Noviembre de 2020



Fuente: Elaboración Propia en base a datos de Vigilancia - Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires - P2020. Los datos se representan como frecuencias en el eje x y rango de días entre pruebas en el eje y.

Para analizar la asociación entre las variables “rango de días entre pruebas” y “resultado de la prueba de ELISA” se realizó la prueba de Chi Cuadrado. La asociación entre variables fue estadísticamente significativa ($p=0,047$). La cantidad mayor de negativos se encontró en las personas con resultado inicial hacía más de 90 días.

3. Discusión

El estudio de los anticuerpos contra SARS-CoV2 ha sido objeto de interés desde el inicio de la pandemia por ser uno de los componentes de mayor importancia en el desarrollo de la inmunidad protectora contra nuevas infecciones virales. El conocimiento de la duración de estos anticuerpos a nivel poblacional es fundamental ya que no solo permite predecir posibles rebrotes sino brindar también información relevante al desarrollo y jerarquización de candidatos para la implementación de la vacunación. Otro motivo de interés radica en que el monitoreo de la seroprevalencia en las comunidades en general y en subgrupos de interés en particular por su mayor exposición al riesgo, permite seleccionar donantes de plasma para el tratamiento compasivo en personas afectadas por COVID-19.

La asociación de variables socio demográficas y de indicadores de salud con la presencia de anticuerpos puede también aportar información interesante para la toma de decisiones y la evaluación de políticas públicas relacionadas a la enfermedad COVID-19 y a la exposición de

personal esencial en la primera línea de atención. Mientras en otros continentes se está experimentando una segunda o tercera ola de la pandemia con un número de casos alarmante, América Latina, y en particular Argentina, se encuentran en una situación diferente ya que la segunda ola se esperaría en los próximos meses.

En este trabajo evaluamos la persistencia de anticuerpos IgG anti spike y anti RBD mediante ELISA en personal de salud de establecimientos de salud públicos de la provincia de Buenos Aires que presentaba un resultado positivo entre los 14 y los 100 días anteriores al inicio de este estudio.

Los datos obtenidos y analizados aquí muestran que un 90% de las personas estudiadas mantienen anticuerpos entre 60 y 90 días luego de un primer resultado positivo, recién en aquellas muestras con más de 90 días se observa una pérdida significativa en los anticuerpos IgG en el 26% de los casos. Si bien es necesario continuar con el estudio para evaluar si esta caída se profundiza luego de más de tres meses, o si se debe a la pérdida de sensibilidad de las metodologías utilizadas, la información relevada en este estudio garantiza una persistencia de anticuerpos de al menos 3 meses en el 90% de los casos, esto es consistente con lo reportado por otros autores(28,29).

Con los datos relevados aquí no se obtuvieron diferencias en cuanto a la persistencia de anticuerpos en función de la presencia de comorbilidades ni de síntomas de COVID-19. Algunos trabajos muestran una relación entre la severidad de los síntomas y la persistencia de anticuerpos (8), una debilidad de este trabajo fue no contar con información sobre el tipo y severidad de la sintomatología de aquellas personas que fueron diagnosticadas con COVID-19 en la muestra, resta en futuros estudios incluir esta información a fin de poder analizar este aspecto.

Por otra parte, consideramos que dentro del 9,6% que no resultaron detectables en la segunda muestra puede haber una parte que se explique por la sensibilidad de la técnica que es del 95%. Si consideramos el número total de la muestra (388) es esperable por la sensibilidad reportada para la técnica (26) que 19 personas den negativas por esta causa.

No debe descartarse que pueda conservarse inmunidad por medio de células memoria que se encuentren en órganos reservorios y que frente un nuevo estímulo se active protección (30–32)

Si bien los datos aportados por este trabajo son insuficientes para evaluar la persistencia más allá de 90 días y es necesario continuar estudiando las muestras durante más tiempo, los datos mostrados aquí constituyen la primera aproximación al estudio de persistencia de anticuerpos

IgG en personal de salud de la Argentina, con datos de la provincia de Buenos Aires, la provincia más poblada del país, con 17 millones de habitantes y la primera jurisdicción, junto a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en contar con brotes de COVID-19.

Contar con información que describa la población local es determinante para el análisis e implementación de acciones específicas que permitan prever medidas tanto en el trabajo asistencial en el ámbito de salud, como en aspectos sanitarios de inmunización, estado general de salud y habitacionales que permitan disminuir al mínimo la circulación y transmisión de SARS-CoV-2 y otros virus de potencial epidémico y/o pandémico.

Conclusiones

Con los datos relevados hasta el momento, a partir de la estrategia de seroprevalencia del Personal de salud llevada a cabo por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires se puede afirmar que los anticuerpos IgG se mantienen detectables por al menos 90 días en el 90% de los casos analizados. Restaría estudiar en futuros estudios la caída de los títulos de anticuerpos en el tiempo y el rol protector a largo plazo de los mismos. Resulta fundamental continuar este estudio en el tiempo a fin de contar con una mayor cantidad de días entre pruebas.

La información aquí mostrada arroja datos interesantes y prometedores en cuanto a la protección de nuevos contagios de COVID-19 en personal con alta exposición de riesgo. Las evidencias de este estudio pueden contribuir a la toma de decisiones, tanto a nivel local como regional, para la adecuada planificación de la vacunación, así como también, para el manejo de la pandemia ante una posible segunda ola de casos en América Latina.

Agradecimientos

Se agradece la participación y adhesión de los y las trabajadoras y trabajadores de hospitales públicos provinciales y municipales que llevaron a cabo el estudio de seroprevalencia en personal de salud aceptando voluntariamente realizarse la prueba, realizando la extracción de sangre, el procesamiento de la muestra y la carga tanto del resultado como de la información de la encuesta que hizo posible la realización de este estudio.

La solidaridad, el compromiso y el deseo de generar conocimiento para mejorar la toma de decisiones en el contexto de emergencia del personal de salud ha sido uno de los pilares fundamentales para la contención de la pandemia en la provincia de Buenos Aires. A pesar del

cansancio de estar desde hace meses en la trinchera han respondido a cada pedido de generación de conocimiento sumándose una tarea más por el bienestar del pueblo.

Nuestro profundo agradecimiento a la Investigadora Andrea Gamarnik y su equipo de trabajo del Instituto Leloir quienes nos han donado los kits nacionales de ELISA COVIDAR con el que se llevó adelante este estudio.

Un reconocimiento especial al Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara, su contribución en el diseño de la estrategia de seroprevalencia de personal de salud de la provincia de Buenos Aires fue fundamental para llevar adelante este estudio.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Nicolás Kreplak y Enio Garcia participaron en la idea inicial del artículo, la redacción general del mismo y la edición final

Marina Pifano y Yamila Comes participaron del análisis de los datos, la redacción general y la revisión final

Laura Fischerman, Laura Muñoz y Regina Ercole participaron de los resultados y la discusión del artículo

Rosa Bologna participó de la Redacción y la revisión final del mismo.

Bibliografía

1. Li L quan, Huang T, Wang Y qing, Wang Z ping, Liang Y, Huang T bi, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. Vol. 92, Journal of Medical Virology. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 577–83.
2. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Mil Med Res [Internet]. 2020 Dec 13 [cited 2020 May 20];7(1):11. Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>
3. Sánchez-Duque JA, Arce-Villalobos LR, Rodríguez-Morales AJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Latin America: Role of primary care in preparedness and response. Aten Primaria. 2020;52(6):369–72.
4. República Argentina. Emergencia Sanitaria DECNU-2020-260-APN-PTE - Coronavirus (COVID-19). Disposiciones. 2020.

5. República Argentina. LEY DE SOLIDARIDAD SOCIAL Y REACTIVACIÓN PRODUCTIVA EN EL MARCO DE LA EMERGENCIA PÚBLICA Ley 27541. 2020.
6. Gobierno de la Provincia de Buenos Aires. Ampliación de infraestructura para COVID-19. 2020.
7. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Minist Sanid Gob España Inst Salud Carlos III. 2020;1–16.
8. Ibarondo J, Fulcher J, Goodman-Meza D, Elliot J, Hofmann C, Hausner M, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *Ne*. 2020;1–2.
9. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
10. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(7):1033–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>
11. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845–8.
12. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(48):1–10.
13. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Public Heal Emerg Collect - Public Heal Emergeny COVID-19 Initiat*. 2020;28(344).
14. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, Geurtsvankessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1478–88.
15. Aguilar-Gamboa FR. Desafíos para el manejo y detección de pacientes con COVID-19 en Latinoamérica. *Rev Exp en Med del Hosp Reg Lambayeque*. 2020;6(1):43–50.
16. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*

[Internet]. 2020;1–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32743600><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7386524>

17. Híjar M, Trostle J, Bronfman M. Pedestrian injuries in Mexico: A multi-method approach. *Soc Sci Med*. 2003;57(11):2149–59.
18. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Jun 25;2020(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013652>
19. Baumgarth N, Nikolich-zugich F, Eun-Hyung L, Bhattacharya D. Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let’s stick to known knowns. *J Immunol* [Internet]. 2020;205:2342–50. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/205/9/2342>
20. Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Detection, prevalence, and duration of humoral responses to SARS-CoV-2 under conditions of limited population exposure. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32817969><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7430613>
21. Crawford K, Dingens A, Eguia R, Wolf C, Wilcox N, Logue J, et al. Dynamics of neutralizing antibody titers in the months after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv Prepr*. 2020;1–24.
22. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200–4.
23. Rostami A, Sepidarkish M, LeeFlang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;(xxxx).
24. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient — Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):472–6.

25. Silva A, Aguirre M, Ballejo C, Marro M, 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 Argentina Salud Pública - Supl COVID-19*. 2020;14.
26. Figar S, Pagotto V, Luna L, Salto J, Manslau W, Mistchenko A, et al. Community-level SARS-CoV-2 Seroprevalence Survey in urban slum dwellers of Buenos Aires City, Argentina: a participatory research. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2020;1–22.
27. República Argentina. Reactivos COVID-19 [Internet]. ANMAT. 2020 [cited 2020 Dec 10]. p. 1. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/productos-medicos/reactivos-covid-19>
28. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(52):1–13.
29. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(52):1–21.
30. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(10):581–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00436-4>
31. Vaisman-Mentesh A, Dror Y, Tur-Kaspa R, Markovitch D, Kournos T, Dicker D, et al. SARS-CoV-2 specific memory B cells frequency in recovered patient remains stable while antibodies decay over time. *medRxiv*. 2020;1–13.
32. Rodda L, Netland J, Shehata L, Pruner K, Morawsky P, Thouvenel C, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Res Sq Prepr* [Internet]. 2020; Available from: <http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>
1. Silva A, Aguirre M, Ballejo C, Marro M, 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 Argentina Salud Pública - Supl COVID-19*. 2020;14.
- 33.