



# Seroincidencia de anticuerpos IgG del SARS-CoV-2 y factores de riesgo en trabajadores sanitarios asintomáticos del Hospital Departamental de Villavicencio\*

Seroincidence of Sars-CoV-2 IgG Antibodies and Risk Factors in Asymptomatic Health Care Workers at the Villavicencio Departmental Hospital

Incidência zero de anticorpos IgG do SARS-CoV-2 e fatores de risco em profissionais de saúde assintomáticos do Hospital Estadual de Villavicencio

Lida Carolina Lesmes-Rodríguez<sup>1</sup>, Didier José Velandia-Bobadilla<sup>2</sup>, Dumar Alexander Jaramillo-Hernández<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> M.Sc. Ecología Aplicada. Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia. llesmes@unillanos.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1312-0891>

<sup>2</sup> Biólogo, Universidad de los Llanos. Villavicencio, Colombia. didier.velandia@unillanos.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5568-3326>

<sup>3</sup> PhD en Inmunología. Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia. dumar.jaramillo@unillanos.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1377-1747>

Recibido: 22/04/2021. Aprobado: 18/01/2022. Publicado: 26/02/2022

---

Lesmes-Rodríguez LC, Velandia-Bobadilla DJ, Jaramillo-Hernández DA. Seroincidencia de anticuerpos IgG del sars-CoV-2 y factores de riesgo en trabajadores sanitarios asintomáticos del Hospital Departamental de Villavicencio. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 2022;40(2):e346034. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.e346034>

---

## Resumen

**Objetivo:** Estimar la seroincidencia acumulada de inmunoglobulinas (Ig) clase G (IgG) anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud asintomáticos y su asociación epidemiológica dentro de las áreas funcionales del Hospital Departamental de Villavicencio (HDV). **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio observacional analítico longitudinal de una cohorte de trabajadores, donde cada 21 días, en tres

oportunidades, se midieron IgG anti-SARS-CoV-2 en suero sanguíneo, a través de ELISA indirecto, en una muestra representativa aleatoria (n = 105) de trabajadores sanitarios del hospital (N = 756). Como instrumento de recolección de datos se utilizó una encuesta, donde cada trabajador sanitario declaró no haber sido diagnosticado con COVID-19, e igualmente registró la información sobre las variables independientes:

---

\* Este artículo es resultado del proyecto de investigación "Seroincidencia de anticuerpos IgG del sars-CoV-2 y factores de riesgo en trabajadores sanitarios asintomáticos del Hospital Departamental de Villavicencio", con fecha de inicio el 8 de junio de 2020 y de terminación, el 17 de abril de 2021. Código de inscripción: 346034. Universidad de los Llanos.

sexo, edad, condición laboral, área funcional y comorbilidades. **Resultados:** La prevalencia inicial para SARS-CoV-2 entre los trabajadores sanitarios asintomáticos del HDV fue de 9,52 % (IC 95 % 5,25-16,65). La seroincidencia acumulada durante 42 días fue de 12,38 % (IC 95 % 7,38-20,04). El riesgo relativo (RR) se utilizó para establecer los factores de riesgo asociados a las variables independientes. El sexo masculino (RR ajustado = 3,34, IC 95 % 1,98-5,86), obesidad (RR ajustado = 10,98, IC 95 % 1,41-85,98) y sexo femenino (RR ajustado = 2,15, IC 95 % 1,12-4,31) en las áreas funcionales de Hospitalización, Medicina Crítica y Urgencias, respectivamente, son

factores de riesgo en el HDV. **Conclusión:** Un total de 13 de 105 trabajadores sanitarios del hospital seroconvirtieron positivamente para SARS-CoV-2 y fueron asintomáticos durante 42 días de seguimiento epidemiológico. Además, existen factores de riesgo importantes en su exposición a este virus en el HDV.

-----*Palabras clave:* coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), factores de riesgo de enfermedad, Hospital Departamental de Villavicencio, inmunoglobulina clase G (IgG), pandemia.

## Abstract

**Objective:** To estimate the cumulative seroincidence of anti-sars-CoV-2 immunoglobulin (Ig) class G (IgG) in asymptomatic health care workers and its epidemiological association within the functional areas of the Villavicencio Departmental Hospital (HDV). **Methodology:** A longitudinal analytical observational study of a cohort of workers was conducted in which anti-SARS-CoV-2 IgG levels in blood serum were measured every 21 days on three occasions using an indirect ELISA in a random representative sample (n = 105) of hospital health workers (N = 756). The data collection tool was a survey in which each healthcare worker indicated that they had not been diagnosed with COVID-19 and provided information on the independent variables: sex, age, job status, functional area, and comorbidities. **Results:** The baseline prevalence for SARS-CoV-2 among asymptomatic HDV healthcare workers was 9.52% (CI 95% 5.25-16.65). Cumulative seroincidence

over 42 days was 12.38% (CI 95% 7.38-20.04). Relative risk (RR) was used to establish the risk factors associated with the independent variables. Male sex (adjusted RR 3.34, CI 95% 1.98-5.86), obesity (adjusted RR 10.98, CI 95% 1.41-85.98) and female sex (adjusted RR 2.15, CI 95% 1.12-4.31) in the functional areas of Hospitalization, Critical Medicine and Emergency, respectively, are risk factors in the HDV. **Conclusion:** During 42 days of epidemiological follow-up, 13 out of 105 hospital healthcare workers seroconverted positively for SARS-CoV-2 and remained asymptomatic. Additionally, significant risk factors are associated with their exposure to this virus in the HDV.

-----*Keywords:* severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), indirect ELISA, coronavirus disease 2019 (COVID-19), Villavicencio Departmental Hospital, immunoglobulin class G (IgG), pandemic.

## Resumo

**Objetivo:** Estimar a incidência zero acumulada de imunoglobulinas (Ig) classe G (IgG) anti-SARS-CoV-2 em profissionais de saúde assintomáticos e sua associação epidemiológica dentro das áreas funcionais do Hospital Estadual de Villavicencio (HDV). **Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional analítico longitudinal de uma coorte de profissionais, no qual a cada 21 dias, em três ocasiões mediram-se IgG anti-SARS-CoV-2 em soro sanguíneo, através de ELISA indireto, em uma amostra representativa aleatória (n = 105) de profissionais de saúde do hospital (N = 756). Como instrumento de recoleção de dados foi usada uma pesquisa, onde cada profissional de saúde declarou não ter sido diagnosticado com COVID-19, e igualmente registrou a informação sobre as variáveis independentes: sexo, idade, condições de trabalho, área de atuação e comorbidades. **Resultados:** A prevalência inicial para SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde assintomáticos do HDV foi de 9,52% (IC 95% 5,25-16,65). A incidência zero acumulada

durante 42 dias foi de 12,38% (IC 95% 7,38-20,04). O risco relativo (RR) foi utilizado para estabelecer os fatores de risco associados às variáveis independentes. O sexo masculino (RR ajustado 3,34, IC 95% 1,98-5,86), obesidade (RR ajustado 10,98, IC 95% 1,41-85,98) e sexo feminino (RR ajustado 2,15, IC 95% 1,12-4,31) nas áreas funcionais de Internação, Unidade de Terapia Intensiva e Urgências, respectivamente, são fatores de risco no HDV. **Conclusão:** Um total de 13 de 105 profissionais de saúde do hospital foram detectados positivamente para SARS-CoV-2 e foram assintomáticos durante 42 dias de seguimento epidemiológico. Além disso, existem importantes fatores de risco na sua exposição a este vírus no HDV.

-----*Palavras-chave:* COVID 2 associado à síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV-2); ELISA indireto; Enfermidade por Corona Vírus 2019 (COVID -19); Hospital Estadual de Villavicencio; Imunoglobulina classe G (IgG); Pandemia.

## Introducción

El coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es un virus ARN monocatenario lineal de polaridad positiva, perteneciente a la familia *Coronaviridae*, género *Betacoronarivirus* [1]. Este virus es el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), detectada por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020 [2].

Los signos clínicos causados por el virus SARS-CoV-2 varían desde leves hasta una neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte [3]. Así mismo, la exposición al virus puede ocasionar infecciones asintomáticas [4], razón por la cual la estimación del número de infecciones generadas por SARS-CoV-2 no se conoce realmente [5]. Esta consideración es precisamente uno de los mayores desafíos para contener la dispersión de la enfermedad, ya que la escasa detección de casos asintomáticos ha producido una alta diseminación del virus mediante los contactos cercanos. Adicionalmente, un factor que incrementa la transmisión viral a partir de pacientes asintomáticos es la duración de su diseminación, la cual puede extenderse por más de 14 días en estos [6].

Numerosos estudios sobre el comportamiento de las infecciones asintomáticas se han venido desarrollando durante el curso de la pandemia, obteniendo como resultado un rango muy amplio de la proporción de estos pacientes [7]. Por ejemplo, en el crucero Diamond Princes [4] se determinó un porcentaje de 17,90 % de casos asintomáticos. En un estudio serológico de los residentes de Islandia [8] se halló un 43 %, hasta llegar a porcentajes elevados, como el obtenido en un estudio realizado a los pasajeros del crucero Ernest Shackleton, donde se halló una proporción de 81,30 % [9]. Ahora bien, estas infecciones pueden estar asociadas con anomalías subclínicas en los pulmones, las cuales han sido detectadas por medio de tomografías computarizadas en muestras de individuos asintomáticos [6].

En el marco de esta problemática mundial de salud pública, esta investigación acogió a los trabajadores de la salud del Hospital Departamental de Villavicencio (HDV), dado que ellos se encuentran en la primera línea de defensa frente al virus y están altamente expuestos a una infección nosocomial [5]. Según cifras del Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS) [10], hasta mayo de 2021, en el personal de salud se reportaron 59 302 casos de COVID-19, con 285 fallecimientos, lo que evidencia que esta población se ha visto seriamente afectada por las infecciones nosocomiales por SARS-CoV-2. De igual manera, es fundamental entender los factores de riesgo para este personal en centros de salud. Esto no solo provee una guía a los trabajadores sanitarios para su

autocuidado, sino que además ayuda a los responsables de la toma de decisiones político-administrativas, para formular medidas adecuadas para el control de esta infección en ambientes hospitalarios [5].

Las infecciones nosocomiales por SARS-CoV-2 representan un problema considerable, no solo debido a su alto porcentaje de ocurrencia (entre 12 y 29 %) [11], sino que, ante la presencia de pacientes vulnerables dentro de las instituciones hospitalarias, es de vital importancia reducir el riesgo de este tipo de infecciones, mediante el aislamiento tanto de trabajadores sintomáticos como asintomáticos [5,12]. Es por esta razón por lo que la vigilancia epidemiológica enfocada en la detección de personal sanitario sintomático es insuficiente para evitar brotes en los centros de salud [12].

Desde el conocimiento de los autores, este estudio es el primero en Colombia en enfocarse en la vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 en trabajadores sanitarios exclusivamente asintomáticos; y es uno de los primeros que lleva a cabo un estudio seroepidemiológico de SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud. El primero fue realizado por Franco *et al.* [13], quienes hicieron un seguimiento epidemiológico en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), en la ciudad de Bogotá, y por su parte, el INS emprendió un estudio de seroprevalencia en Colombia [14], donde se incluyeron trabajadores sanitarios de diez ciudades del país. Sin embargo, dada la relevancia de este tipo de investigaciones, es necesario que en Colombia continúen los estudios serológicos cuya población objetivo sea el personal sanitario.

El objetivo de esta investigación fue estimar la seroincidencia acumulada de inmunoglobulinas (Ig) clase G (IgG) anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud asintomáticos, y su asociación epidemiológica dentro de las áreas funcionales del HDV.

## Metodología

### Diseño de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico longitudinal, de una cohorte de trabajadores sanitarios del HDV (Meta, Colombia). Se realizó un muestreo probabilístico por conglomerados bietápico aleatorio, de acuerdo con las áreas funcionales (Hospitalización, Hospitalización COVID-19, Medicina Crítica, Medicina Crítica COVID-19, Urgencias, Cirugía y Salud Mental), predefinidas por el HDV (véase Figura 1).

Dentro de estas áreas, se seleccionó aleatoriamente personal sanitario que prestase servicios o cuidados a los pacientes, tales como médicos (generales y especialistas), enfermeros y auxiliares. En cada conglomerado se realizó un muestreo aleatorio simple.

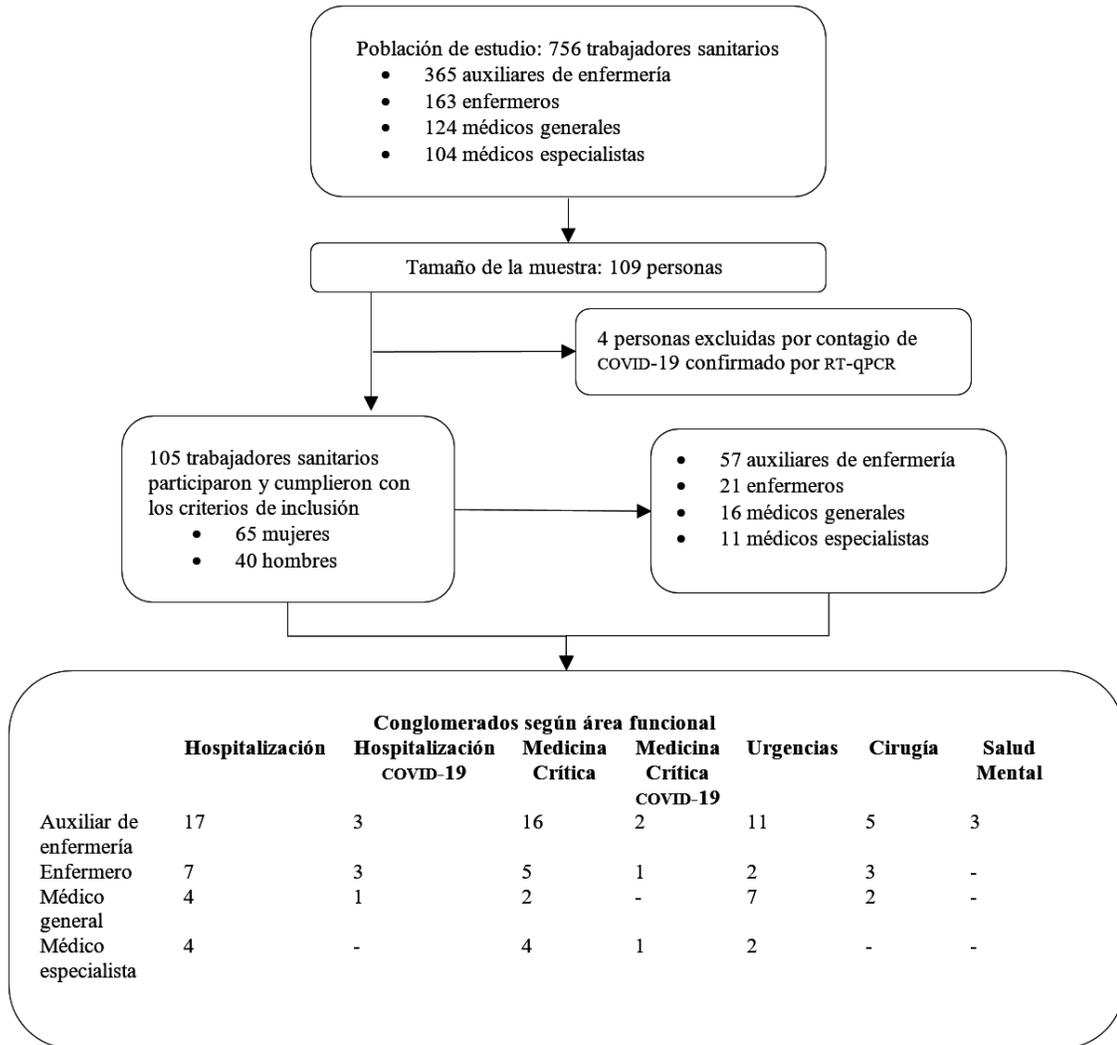


Figura 1. Diagrama de flujo del diseño del estudio. RT-qPCR: método reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción inversa.

A la muestra de trabajadores sanitarios se le hizo seguimiento durante 42 días, con toma de muestra de sangre en tres momentos diferentes, separados por 21 días cada una, durante los meses de agosto, septiembre y octubre del año 2020, bajo las mismas condiciones para todos los individuos.

### Tamaño de la muestra

Como población de estudio del presente trabajo se eligió al personal sanitario del HDV (756 trabajadores), quienes, según su profesión, se distribuían de la siguiente manera: 365 auxiliares de enfermería, 163 enfermeros, 124 médicos generales y 104 médicos especialistas.

Para la estimación del tamaño muestral se utilizó el cálculo de un tamaño de muestra para un estudio clásico

analítico longitudinal de epidemiología, donde  $n$  se calculó a través de la siguiente fórmula:

$$n = [EDFF \times Np(1-p)] / [(d^2 / (Z_{1-\alpha/2}^2) \times (N1) + p \times (1-p))],$$

utilizando el *software* Epi Info™ v. 3.0 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta [15].

Para este estudio, se utilizaron los resultados obtenidos por Garcia-Basteiro *et al.* [5] respecto a la proporción ( $p$ ) esperada de seroprevalencia de SARS-CoV-2 en grupos de trabajadores de la salud de un hospital de Barcelona (España), la cual fue de 9,3 %.

Por otra parte,  $N$  constituye la población objeto de estudio, que consta de 756 personas (personal asistencial directo a pacientes) del sector sanitario del HDV

Se utilizó un intervalo de confianza (IC) de 95 % (IC 95 %).

Un total de 109 personas fueron elegidas (14,2 % de la población). Sin embargo, de estas 109 personas, 4 fueron excluidas, debido a diagnóstico mediante el método *reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción inversa* (RT-qPCR) positivo para SARS-CoV-2 durante el muestreo, con lo que se obtuvo un tamaño de muestra definitivo de 105 trabajadores asintomáticos.

### Criterios de inclusión y no inclusión

Como criterios de inclusión se determinó que los trabajadores debían tener al menos 18 años de edad cumplidos, cuyo trabajo habitual se desarrollara en el HDV desde un tiempo no menor a 30 días respecto al momento de iniciar el estudio. Se incluyeron aquellos que se desenvolvían como médicos generales, especialistas, enfermeros o auxiliares de enfermería.

Por otro lado, no se incluyó el personal que en algún momento, desde el inicio de la pandemia, hubiese sido paciente sintomático de COVID-19, con diagnóstico confirmado por RT-qPCR, o personal que hubiese presentado síntomas evidentes de infección respiratoria a partir de febrero de 2020; personal con historial clínico de enfermedad autoinmune o con consumo de medicación inmunomoduladora respectiva, que pudiera afectar la producción de anticuerpos; personal que hubiese recibido transfusiones sanguíneas a partir de febrero de 2020, y mujeres en embarazo.

### Instrumento de recolección de datos

Se utilizó una encuesta, donde cada trabajador sanitario declaró no haber sido diagnosticado con COVID-19.

Igualmente, se registró la información sobre las variables independientes: sexo, edad, condición laboral, área funcional y comorbilidades.

### Toma de muestra e inmunoensayo

Para la toma de muestras se obtuvieron alícuotas de suero de 0,8 mL cada una, las cuales se almacenaron a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en ultracongeladores (Thermo Scientific®, Alemania), para su posterior análisis.

Se recolectaron 5 mL de sangre usando tubos tapa roja de extracción de sangre al vacío con presión negativa. Las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente ( $10\text{-}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante 30 minutos. Luego, se centrifugaron (Centrífuga de Corning®, Alemania) a 4200 rpm durante 12 minutos. Acto seguido, se recolectó el suero sanguíneo en dos o tres tubos de 1,5 mL de plástico estériles (Eppendorf®, Alemania).

Para la determinación cualitativa de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en suero humano, se empleó el inmunoensayo ELISA indirecto (kit DEIASL019 - Creative Diagnostics®, New York, Estados Unidos) [16], si-

guiendo las recomendaciones del fabricante para la ejecución de la prueba. Para hallar los límites de detección de este ensayo, los fabricantes probaron tres productos de referencia con límites mínimos de detección, donde todos resultaron positivos. Con respecto a la reproducibilidad, realizaron un interensayo, que consistió en probar con 10 repeticiones el ensayo control, con un valor del *cut-off* inferior al 15 % y realizaron igualmente un intraensayo, en donde probaron 10 veces tres lotes con las mismas muestras, con un valor de *cut-off* inferior al 20 %. Así mismo, para la determinación de la sensibilidad y especificidad, los fabricantes utilizaron muestras de sueros de dos cohortes de pacientes.

La cohorte combinada consistía en muestras de pacientes sanos colectadas antes de la pandemia de SARS-CoV-2 ( $n = 30$ ) y de pacientes que padecieron COVID-19 confirmados por RT-qPCR después de la segunda semana de inicio de la enfermedad ( $n = 16$ ). Una vez aplicado el kit ELISA indirecto DEIASL019, de los pacientes confirmados positivos, 16 resultaron positivos, y de los pacientes confirmados negativos, 30 resultaron negativos. La prueba fue validada con sensibilidad diagnosticada de 100 % y especificidad diagnosticada de 100 %.

Este ensayo tuvo en cuenta el antígeno lisado del virus completo, con el cual venían sensibilizadas previamente las placas. Por cada placa de 96 pozos, se efectuaron dos controles negativos y uno positivo. En cada pozo se agregaron 100  $\mu\text{L}$  de suero sanguíneo en dilución 1:10; a continuación, se incubaron durante 30 minutos a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Incubadora Memmert®, Alemania). Cada pozo se lavó manualmente cinco veces con la solución buffer de tampón fosfato salino (PBS). Luego, se añadió la solución enzimática de anticuerpo anti-IgG humana marcado con peroxidasa de rábano (PHR). Posteriormente, se hizo una segunda incubación, a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 20 minutos. Después de un lavado adicional, se agregó 3,3',5,5'-tetramethylbenzidina (TMB) y peróxido de hidrógeno; de nuevo se incubó por 20 minutos. Una vez cumplido este tiempo, la reacción fue detenida con 50  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,5 M por pozo. Se tomó como *cut-off* el valor de densidad óptica (DO) de los controles negativos (0,05) más 0,1. Las placas fueron leídas usando el equipo ELx808™ (BioTek Instruments®, Inc. Winooski, Estados Unidos), con una longitud de onda de 450 nm.

### Análisis estadístico

Los individuos seropositivos en la primera toma de muestra son presentados como la prevalencia inicial ( $P_i$ ), bajo la fórmula

$P_i = \text{Número de casos seropositivos a SARS-CoV-2 en la primera toma de muestras} / \text{Total de población en riesgo}$ , expresando la  $P_i$  en porcentaje, con un IC 95 %.

Por otro lado, la seroincidencia acumulada (IA) de IgG anti-SARS-CoV-2 en el personal sanitario asintomático del HDV se expresó en proporción, utilizando la

fórmula  $IA = \text{Número de casos seropositivos nuevos a SARS-CoV-2 durante el seguimiento} / \text{Total de población en riesgo al inicio del seguimiento}$ , expresando la IA en porcentaje, con un IC 95 %, asociado al tiempo de estudio de 42 días.

La estadística descriptiva se utilizó para el manejo de datos asociados al personal sanitario seropositivo hallado durante el estudio de forma global y por área funcional dentro del HDV, para expresar frecuencias dentro de las variables edad, sexo, condición laboral y comorbilidades.

Para determinar si estas variables de forma global o por áreas funcionales del HDV tenían relación con la seropositividad a SARS-CoV-2, se utilizó la medida de asociación de *riesgo relativo* (RR), calculada a través del modelo de regresión logística binomial, y dentro de este, el método regresión logística, con un IC 95 %, usando el *software* Epi Info™ v3.0 del CDC, Atlanta [15].

La regresión logística binomial se empleó, dado que el número de variables explicativas (factores de riesgo) era mayor que uno. Esta regresión permitió mostrar la relación entre una variable resultado, que en este caso fue la exposición o no a SARS-CoV-2 (variable dependiente dicotómica), y las variables explicativas independientes (factores de riesgo).

A su vez, el método empleado dentro de esta regresión logística binomial fue la regresión logística, el cual produce todas las predicciones, residuos, estadísticas de influencia y pruebas de bondad de ajuste utilizando datos a nivel de caso individual, independientemente de cómo se ingresen los datos y si el número de patrones de covariables o no es menor que el número total de casos.

### Consideraciones éticas

La investigación estuvo orientada bajo las normas de la declaración de Helsinki: “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” [17] y la reglamentación ética del Ministerio de Salud de Colombia. “Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, establecidas mediante la Resolución 8430 de 1993 [18].

Todos los trabajadores que hicieron parte de este estudio firmaron un documento referente al consentimiento informado, aceptando ser parte de la investigación. Cada persona vinculada en el estudio fue anónima referente a la muestra tomada, donde se le asignó un número para hacer su seguimiento dentro del estudio.

El proyecto contó con el aval del Comité de Bioética del Centro de Investigaciones de la Universidad de los Llanos, según Acta 03 por consenso del 08 de junio de 2020, y del Comité de Ética en Investigación del Hospital Departamental de Villavicencio, según Acta 076 del año 2020.

## Resultados

La prevalencia inicial de IgG anti-SARS-CoV-2 fue de 9,52 % (IC 95 % 5,25-16,65) en los trabajadores sanitarios del HDV, es decir, se detectaron mediante el ensayo inmunoenzimático 10 individuos seropositivos asintomáticos de 105 trabajadores sanitarios, al momento de la primera toma de muestra dentro de la muestra poblacional (agosto 2020).

Para la segunda toma de muestra (septiembre 2020) y para la tercera toma (octubre 2020), seroconvirtieron positivamente 5 y 8 individuos asintomáticos, respectivamente.

Un total de 13 individuos asintomáticos seroconvirtieron positivamente durante el tiempo de estudio, dando como resultado una seroincidencia acumulada a 42 días de 12,38 % (IC 95 % 7,38-20,04).

En la Figura 2 se presentan los trabajadores seropositivos asintomáticos durante el tiempo del estudio, según áreas funcionales del HDV.

Por otro lado, no se encontró asociación estadística significativa ( $p > 0,05$ ) entre la seropositividad IgG anti-SARS-CoV-2 en el personal sanitario asintomático y los factores de riesgo evaluados dentro del HDV (véase Tabla 1).

Con respecto a los factores de riesgo de exposición SARS-CoV-2 analizados en cada una de las áreas funcionales del HDV, se encontraron resultados estadísticamente significativos de asociación entre la seropositividad a SARS-CoV-2 de los individuos del sexo masculino y el área de Hospitalización (RR ajustado 3,34 IC 95 % 1,98-5,86) (véase Figura 3), la obesidad en el área de Medicina Crítica (RR ajustado 10,98 IC 95 % 1,41-85,98) (véase Figura 4) y el sexo femenino en el área de Urgencias (RR ajustado 2,15 IC 95 % 1,12-4,31) (véase Figura 5). En las áreas otras áreas funcionales del HDV no se hallaron medidas de tendencias de asociación significativas ( $p > 0,05$ ) (datos no mostrados).

## Discusión

Los trabajadores de la salud y específicamente los posibles portadores SARS-CoV-2 asintomáticos fueron elegidos como población de estudio, debido a la importancia de los casos subclínicos dentro de la epidemiología de COVID-19.

Los pacientes asintomáticos pueden transmitir silenciosamente el SARS-CoV-2 de manera eficaz hasta por 19 días, en comparación con el estado de los pacientes clínicos COVID-19, donde una vez se identifican signos clínicos compatibles con la condición patológica, se genera aislamiento por 14 días, disminuyendo así de forma considerable la posibilidad de diseminación del virus entre la población [6]. Las particularidades de los indi-

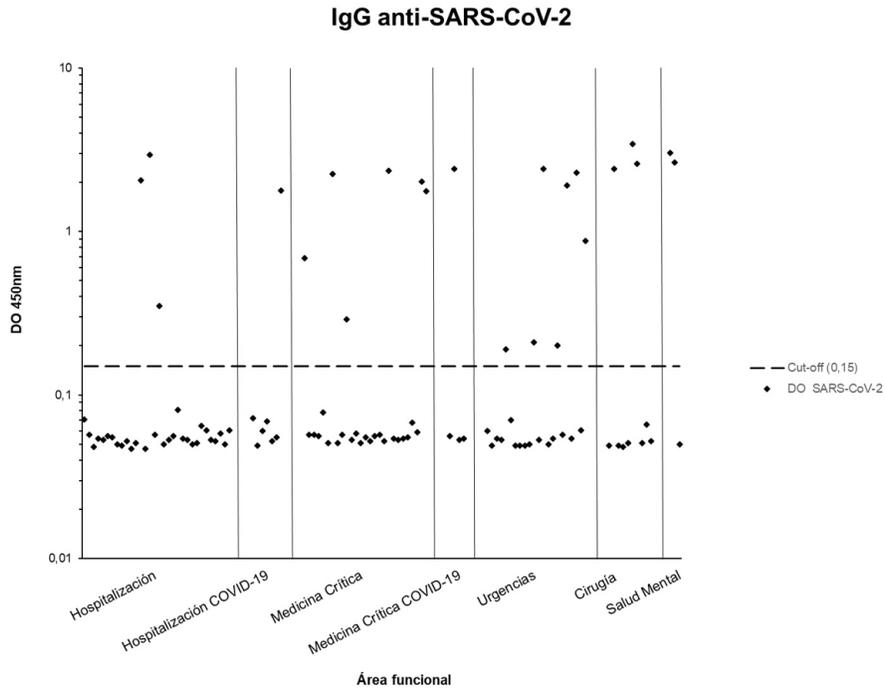


Figura 2. Trabajadores seropositivos a SARS-CoV-2, asintomáticos, en áreas funcionales del HDV. Resultados obtenidos durante el seguimiento (42 días). DO: Densidad óptica.

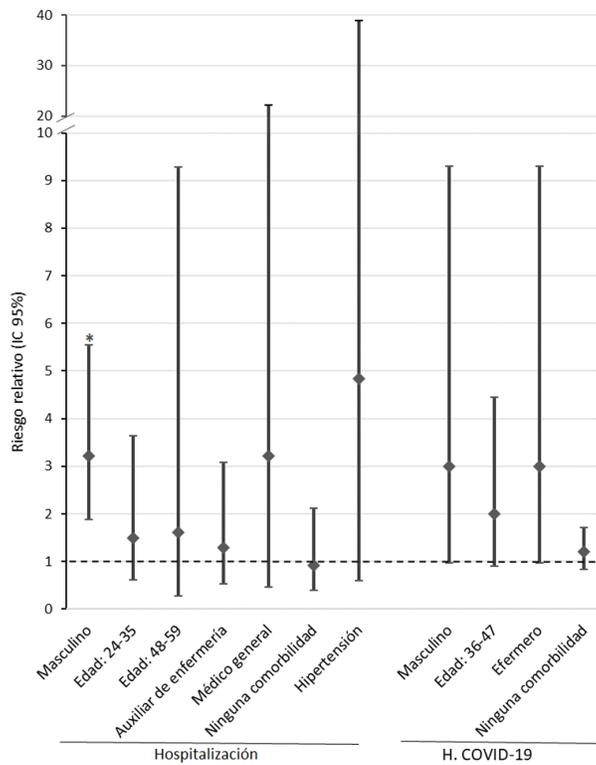


Figura 3. Asociación entre seropositividad a SARS-CoV-2 y variables estudiadas dentro de los individuos asintomáticos de las áreas funcionales Hospitalización y Hospitalización COVID-19 del HDV. Regresión logística, \*  $p < 0,0456$ . IC 95 %: Intervalo de confianza del 95 %; H COVID-19: Área funcional Hospitalización COVID-19. Edad expresada en años.

**Tabla 1.** Caracterización del personal sanitario del HDV según su seropositividad a SARS-CoV-2 y su medida de asociación con respecto al sexo, edad, condición laboral, área funcional y comorbilidades.

Seropositividad a SARS-CoV-2								
	n	%	Porcentaje (%)	Número de trabajadores expuestos según el tamaño de la muestra	RR crudo	IC 95 %	RR ajustado	IC 95 %
Sexo								
Masculino	40	38,10	17,50	7 / 40	0,76	0,39-1,48	0,83	0,32-1,67
Femenino	65	61,90	24,60	16 / 65	1			
Edad								
24-35	50	47,60	28	14 / 50	1			
36-47	35	33,30	17,10	6 / 35	0,74	0,35-1,56	0,75	0,38-1,59
48-59	20	19,10	15	3 / 20	0,63	0,21-1,96	0,64	0,25-2,01
Condición laboral								
Auxiliar de enfermería	57	54,30	28,10	16 / 57	1,39	0,98-1,97	1,39	0,94-1,99
Enfermero	21	20	19,10	4 / 21	0,84	0,31-2,25	0,91	0,62-2,44
Médico general	16	15,20	18,80	3 / 16	0,82	0,26-2,6	0,83	0,31-2,72
Médico especialista	11	10,50	0	0 / 11	1			
Área funcional								
Hospitalización	32	30,50	9,40	3 / 32	0,37	0,12-1,10	0,41	0,18-1,98
Hospitalización covid-19	7	6,70	14,30	1 / 7	0,59	0,08-4,69	0,73	0,16-4,81
Medicina Crítica	27	25,70	22,20	6 / 27	1,02	0,47-2,22	1,11	0,45-2,41
Medicina Crítica covid-19	4	3,80	25	1 / 4	1,19	0,13-10,89	1,19	0,13-10,71
Urgencias	22	21	31,80	7 / 22	1,66	0,77-3,59	1,71	0,79-3,64
Cirugía	10	9,50	30	3 / 10	1,53	0,43-5,45	1,54	0,43-5,47
Salud Mental	3	2,80	66,70	2 / 3	1			
Comorbilidades								
Ninguna	72	68,60	20,80	15 / 72	1,14	0,60-2,18	1,15	0,66-2,23
Anemia	1	1,00	-	-	-	-	-	-
Asma	1	1,00	-	-	-	-	-	-
Coagulopatía	1	1,00	100	1 / 1				
Diabetes	4	3,70	-	-	-	-	-	-
Hipertensión	10	9,50	30	3 / 10	1,53	0,43-5,45	1,61	0,71-5,98
Hipotiroidismo	4	3,70	0	0 / 4	1			
Nefrectomía	1	1,00	0	0 / 1				
Obesidad	10	9,50	40	4 / 10	2,38	0,73-7,72	2,71	0,84-8,02
Urolitiasis	1	1,00	-	-	-	-	-	-

IC 95 %: Intervalo de confianza 95 %; RR: Riesgo relativo

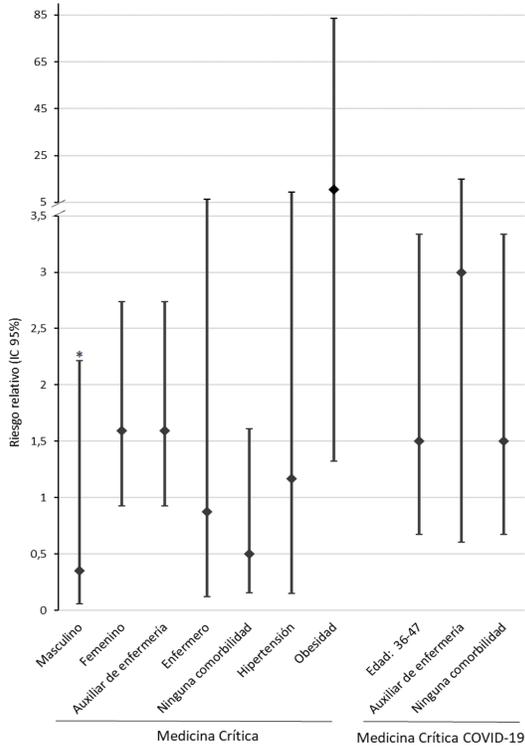


Figura 4. Asociación entre seropositividad a SARS-CoV-2 y variables estudiadas dentro de los individuos asintomáticos de las áreas funcionales Medicina Crítica y Medicina Crítica COVID-19 del HDV. Regresión logística, \*  $p < 0,0234$ . IC 95 %: Intervalo de confianza del 95 %. Edad expresada en años.

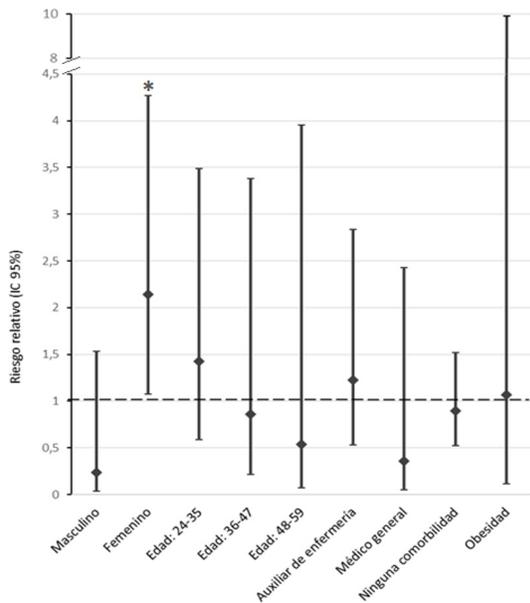


Figura 5. Asociación entre seropositividad a SARS-CoV-2 y variables estudiadas dentro de los individuos asintomáticos del área funcional Urgencias del HDV. Regresión logística, \*  $p < 0,0398$ . IC 95 %: Intervalo de confianza del 95 %. Edad expresada en años.

viduos asintomáticos dificultan, entonces, el control de nuevas infecciones, y más aún, en ambientes altamente expuestos al SARS-CoV-2 como lo son hospitales y centros de salud [11,12].

Los inmunoensayos diagnósticos ELISA indirecta informan la posible exposición al SARS-CoV-2, al confirmar la generación de una respuesta humoral del hospedero, tipo IgG, que bien no podría ser protectora, caso contrario de los anticuerpos neutralizantes [19]. Así mismo, la IgG anti-SARS-CoV-2 es generada posiblemente alrededor de 7 días postexposición, tiempo altamente variable entre individuos, y puede llegar a perdurar entre los límites detectables por pruebas serológicas desde el día 14 [20], hasta mínimamente dos meses después de la exposición [21]. Este intervalo sustenta los 21 días entre cada toma de muestra del seguimiento epidemiológico activo efectuado en este estudio. Según los estudios realizados por Zhao *et al.* [19] y Guo *et al.* [20], la mayoría de las personas seroconvierten positivamente entre el día 15 y 21 después de la exposición a SARS-CoV-2. Estos títulos de IgG, específicos contra la proteína viral spike, pueden tener una duración de hasta 8 meses [22]. La prueba utilizada en este estudio dirige la reacción de la IgG en suero del hospedero al virus SARS-CoV-2 lisado, donde, según sus proveedores, existe una sensibilidad y especificidad del 100% [16].

La prevalencia inicial de IgG anti-SARS-CoV-2 fue de 9,52 % (IC 95 % 5,25-16,65) en los trabajadores sanitarios asintomáticos del HDV. Al comparar este resultado con estudios de seroepidemiología de trabajadores de la salud asintomáticos en el mundo, se tiene: Pallett *et al.* [23] registraron una seroprevalencia de 10,60 %, proporción similar a la encontrada en el presente estudio. Este trabajo se llevó a cabo en Londres (Reino Unido), en junio de 2020, y se tuvieron en cuenta trabajadores sanitarios de dos hospitales. En el estudio se utilizó la técnica ELISA (Epitope Diagnostics, San Diego, Estados Unidos), con una sensibilidad 93 % y especificidad 99 %, además de ensayos de flujo lateral.

Adicionalmente, Chen *et al.* [11] y Shields *et al.* [24] evidenciaron seroprevalencias de personal asintomático elevadas en hospitales universitarios, de 18,10 y 17,10 % respectivamente. Sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo en ciudades altamente afectadas por la pandemia en su momento (Nanjing en China y Birmingham en Reino Unido, respectivamente).

El estudio de Chen *et al.* [11] se efectuó en los primeros días de febrero de 2020, cuando el Hospital Drum Tower no había implementado las directrices de protección anti-SARS-CoV-2 en el personal sanitario. Para este estudio se realizaron pruebas ELISA *in-house*, con una sensibilidad de 90 % y especificidad de 93,3 %.

Por otro lado, el trabajo de Shields *et al.* [24] se desarrolló en abril de 2020 en el Hospital Universitario de Bir-

mingham, Fundación NHS, utilizando la técnica ELISA *in-house*, con sensibilidad de 100 % y especificidad de 97,8 %.

Otros trabajos epidemiológicos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en personal sanitario presentan seroprevalencias más bajas que la reportada en este estudio, debido a la vinculación que hicieron de casos sintomáticos y asintomáticos sin distinción. Franco *et al.* [13] hallaron una seroprevalencia de 2,28 % en el HUSI (Bogotá, Colombia), en julio de 2020, utilizando las técnicas de quimioluminiscencia (CLIA), ensayos de flujo lateral y ensayos de fluorescencia ligados a enzimas (ELFA).

Por su parte, Garcia-Basteiro *et al.* [5] realizaron estudios en el Hospital Clínic, en Barcelona (España), en marzo de 2020, obteniendo una seroprevalencia de 9,30 %. Este estudio utilizó la técnica Luminex (Thermo Scientific®, Alemania).

Así mismo, Lumley *et al.* [25] hallaron una seroprevalencia de 9,40 % en un estudio efectuado con trabajadores sanitarios de cuatro hospitales de Oxford (Reino Unido) en abril de 2020; utilizaron pruebas ELISA *in-house*, con sensibilidad de 99,1 % y especificidad de 99 %.

Con respecto al estudio de seroprevalencia de SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud en la ciudad de Villavicencio, llevado a cabo por el INS en noviembre de 2020 [14], se encontró una seroprevalencia de 55 %, la proporción más alta reportada en el personal de salud en las 10 ciudades estudiadas; igualmente, la proporción más alta en comparación con las demás investigaciones analizadas en el presente artículo. Esta información evidencia la magnitud de la problemática de salud pública en los trabajadores sanitarios en Villavicencio, lo cual también incentiva la continuidad de este tipo de estudios seroepidemiológicos, especialmente en las instituciones sanitarias de la región.

En esta investigación, la detección de anticuerpos totales se efectuó por la técnica de quimioluminiscencia (SARS-CoV-2 Total, Advia Centaur – Siemens), con sensibilidad de 86 % y especificidad de 99 %. Sin embargo, es importante aclarar que en este estudio se tomaron muestras únicamente del personal sanitario de los institutos prestadores de salud (IPS) y el HDV no hace parte de este tipo de entidades. Por esta razón, no es posible hacer una comparación directa entre las seroprevalencias encontradas.

Por otro lado, la seroincidencia acumulada a 42 días de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en el personal sanitario asintomático del HDV fue de 12,38 % (IC 95 % 7,38-20,04), lo que constituye una seroincidencia alta en comparación con las halladas por los estudios anteriormente mencionados: Franco *et al.* [13] reportaron 5,98 %, durante un mes de seguimiento, y Lumley *et al.* [25], 7,48 %, durante 8 meses de seguimiento. Es de resaltar que los datos de personal sanitario en estos estudios incluyen casos tanto sintomáticos como asintomáticos.

Con respecto a la situación epidemiológica COVID-19 de la ciudad de Villavicencio (Meta, Colombia)

durante el presente estudio, según información del INS [26], en los últimos días del mes de agosto de 2020 (primera toma de muestras) se registraron 7019 casos acumulados, 52 hospitalizaciones, 50 personas en unidades de cuidados intensivos (UCI) y 213 fallecidos. Al finalizar octubre de 2020 (tercera toma de muestras), se registraron 16 075 casos acumulados, 57 hospitalizaciones, 59 personas en UCI y 526 fallecidos. Es decir, en el transcurso de los 42 días de seguimiento epidemiológico, el número de casos positivos RT-qPCR para SARS-CoV-2 en la ciudad de Villavicencio aumentó el 229 % y el número de personas fallecidas debido a COVID-19 se incrementó en 247 %. Esta situación puede ser el sustento epidemiológico tanto de la alta seroincidencia acumulada hallada entre los trabajadores sanitarios del HDV, como del resultado de seroprevalencia del INS, donde se estudiaron trabajadores de las IPS de Villavicencio en noviembre de 2020 [14].

Adicionalmente, es importante resaltar que el presente estudio comenzó enseguida del pico más alto de incidencia que ha tenido la ciudad de Villavicencio hasta el momento, 362 nuevos casos el día 17 de agosto de 2020, pasando por un pico igualmente importante de 274 nuevos casos el día 13 de octubre de 2020 [26]. Por lo tanto, teniendo en cuenta estas cifras elevadas de nuevos casos COVID-19 en Villavicencio, así como los resultados de este estudio en trabajadores de la salud asintomáticos (prevalencia inicial 9,52 %, incidencia acumulada a 42 días 12,38 %) en ese mismo periodo de tiempo, se refrenda la importancia de la implementación de seguimientos epidemiológicos activos, reconociendo así las posibles infecciones nosocomiales de SARS-CoV-2 dentro de las distintas áreas funcionales del HDV.

Por otra parte, existe una tendencia de asociación positiva entre la exposición a SARS-CoV-2 y la condición laboral auxiliar de enfermería (RR ajustado = 1,39, IC 95 % 0,94-1,99) en el HDV, aunque este resultado no fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ), al igual que el resto de análisis generales efectuados sobre los factores de riesgo estudiados (véase Tabla 1). No se encontró, entonces, evidencia de asociaciones significativas entre la actividad laboral y la exposición al virus SARS-CoV-2.

Franco *et al.* [13] tampoco evidenciaron esas asociaciones (*odds ratio* —OR— = 1,03, IC 95 % 0,41-2,57). De cara a estos resultados, donde no existe asociación entre la alta seroincidencia acumulada y factores de riesgo dentro del HDV, los autores plantean la hipótesis de que los procesos de exposición a SARS-CoV-2 por parte del personal sanitario del HDV pueden estar vinculados principalmente con la vida personal de los mismos (condiciones externas al HDV). Esta hipótesis se sustenta, según lo expuesto por Schneider *et al.* [27] y Schwierzeck *et al.* [28], en que el buen uso de los equipos de protección personal (EPP) por parte del personal de salud es suficiente para evitar la dispersión de SARS-CoV-2 entre

trabajadores y pacientes. Schneider *et al.* [27] mencionan que durante los momentos no asociados a la actividad laboral, como, por ejemplo, al compartir tiempo de descanso entre colegas o al dialogar mientras se consume alimentos, los trabajadores descuidan su protección frente al virus, exponiéndose de esta forma al contacto con posibles portadores asintomáticos.

Por otro lado, en un estudio realizado por Rudberg *et al.* [29], se presentaron tasas elevadas de COVID-19 en trabajadores cuya actividad laboral se desarrollaba en las áreas específicas COVID-19 del Hospital de Danderyd, en Estocolmo (Suecia). Adicionalmente, Zhang *et al.* [30] mostraron que el personal que efectuaba procesos de intubación y extubación traqueal en UCI tuvo tendencia a desarrollar síntomas COVID-19, mientras que aquellos trabajadores que contaban con protección constante de los ojos y usaban respiradores N95 tendían a ser asintomáticos. Es este un importante hallazgo, que corrobora la asociación entre la carga viral durante la exposición a SARS-CoV-2 con la severidad o ausencia de los síntomas COVID-19 [31].

Al evaluar la medida de asociación entre los individuos asintomáticos seropositivos a SARS-CoV-2 y los factores de riesgo dentro de cada una de las áreas funcionales del HDV, se encontraron resultados estadísticamente significativos en el área de Hospitalización con respecto al sexo masculino; en el área de Medicina Crítica, con relación a la obesidad, y en el área de Urgencias, con respecto al sexo femenino (véanse Figuras 3-5).

Acerca de la obesidad, esta se ha reportado en numerosas investigaciones como un factor de riesgo para la severidad de COVID-19 e igualmente en el presente estudio se encontró que para individuos asintomáticos puede llegar a serlo (véase Figura 4). Según Michalakis *et al.* [32], la obesidad y el SARS-CoV-2 comparten elementos comunes de procesos inflamatorios, así como de alteraciones metabólicas, situación que se agrava durante una infección de SARS-CoV-2. Por estas razones, ya sea que se desarrollen infecciones sintomáticas como asintomáticas, la obesidad debería considerarse un factor de riesgo para el personal sanitario.

Los resultados en el área de Hospitalización se sustentan según lo mencionado por Vahidy *et al.* [33], quienes mencionan que es más probable que el sexo masculino sea positivo para COVID-19 y presente más complicaciones al exponerse al SARS-CoV-2, independientemente de la edad, dado que las mujeres muestran una respuesta inmunológica (activación de células T) más robusta que los hombres. Acerca del factor sexo femenino, Zheng *et al.* [34] encontraron que la generación de IgG en mujeres es más fuerte en relación con la observada en hombres en una fase temprana de la infección, razón por la cual las IgG anti-SARS-CoV-2 de las mujeres pudieron haberse detectado con mayor frecuencia en el área funcional de Urgencias. Así mismo, es plausible que casos específicos de patologías reproductivas de los

individuos de sexo femenino del área de Urgencias generen efectos de predisposición a exposición efectiva al virus SARS-CoV-2. Subramanian *et al.* [35] y Moazzani *et al.* [36] reportan incrementos de casos COVID-19 en mujeres con ovarios poliquísticos y endometriosis, respectivamente. Los resultados dispares entre las áreas funcionales Hospitalización y Urgencias se explican según lo afirmado por Pivonello *et al.* [37], quienes mencionan que la variable sexo (y sus categorías masculino-femenino) tendrá o no asociación con la exposición a SARS-CoV-2 según cada contexto de exposición al virus, dependiendo de igual forma del desarrollo particular de la enfermedad en cada individuo.

En lo relacionado con la seroconversión negativa de personas asintomáticas, el estudio de Milani *et al.* [21] indica que la mayoría de los individuos que desarrollaron una infección asintomática no presentaron IgG después de 8 semanas de seguimiento. Dado que nuestro estudio tuvo una duración de 6 semanas, no pudimos reafirmar los hallazgos realizados por estos investigadores, siendo esta una limitación del presente estudio. Por lo tanto, con el fin de evaluar la seroconversión negativa de IgG anti-SARS-CoV-2 en futuras investigaciones, recomendamos un tiempo de seguimiento mayor a 2 meses.

Finalmente, es importante resaltar que el hecho de presentar IgG no asegura directamente su efectividad para inhibir una posible reinfección del virus SARS-CoV-2. Existe evidencia de que los individuos que fueron asintomáticos COVID-19 presentan niveles más bajos de IgG, así como de anticuerpos neutralizantes, en comparación con los individuos sintomáticos COVID-19 [6,38]. Por esta razón, se evidencia la importancia de las medidas de bioseguridad en los centros hospitalarios, los cuales deben incluir las recomendaciones del buen uso de los EPP, distanciamiento social, lavado de manos, entre otros, incluso, en momentos no asociados con la vida laboral del personal de salud, tanto dentro como fuera de las instalaciones hospitalarias. La implementación de estas medidas aumentará la confianza no solo del personal sanitario, sino también de los pacientes con y sin COVID-19.

En el marco de la pandemia COVID-19, futuros estudios epidemiológicos de seroprevalencia y seroincidencia de SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud asintomáticos son necesarios. La identificación, el estudio y el rastreo de personal sanitario asintomático es un enfoque proactivo clave para evitar brotes dentro de los centros hospitalarios.

## Conclusiones

La seroincidencia acumulada para SARS-CoV-2 entre los trabajadores sanitarios del HDV asintomáticos fue de 12,38 % (IC 95 % 7,38-20,04) durante 42 días de seguimiento epidemiológico activo, donde cada 21 días se evidenció seroconversión positiva para la segunda y tercera toma de muestras de 5 y 8 individuos, respectivamente.

No se encontró asociación estadística significativa entre la seropositividad a SARS-CoV-2 del personal sanitario asintomático del HDV y las variables estudiadas sexo, edad, condición laboral, área de trabajo y comorbilidades, cuando fueron analizadas desde su generalidad en el HDV. Sin embargo, al hacer los análisis de asociación en cada área funcional del HDV, se encontró que el sexo masculino es un factor de riesgo en el área de Hospitalización (RR ajustado = 3,34, IC 95 % 1,98-5,86); la obesidad es una comorbilidad factor de riesgo en el área de Medicina Crítica (RR ajustado = 10,98, IC 95 % 1,41-85,98) y el sexo femenino es un factor de riesgo en el área de Urgencias (RR ajustado = 2,15, IC 95% 1,12-4,31).

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Johana Castañeda, coordinadora de Docencia, Servicio e Investigación del HDV, y al doctor Wilson Ortiz, director del Laboratorio Clínico del Hospital, por su apoyo en el desarrollo de la fase experimental del proyecto. Al profesor de la Universidad de los Llanos, Oscar Alirio Torres Clavijo, por su colaboración durante la ejecución del proyecto. A Jacqueline Herrera Santiago, por su ayuda durante la toma de muestras de suero sanguíneo. A los trabajadores del HDV que aceptaron participar en el estudio.

## Financiación

Este proyecto fue financiado por la Dirección General de Investigaciones de la Universidad de los Llanos, según la convocatoria especial para la presentación de proyectos COVID-19 del año 2020.

## Conflictos de intereses

Los autores no reportan conflictos de intereses.

## Declaración de responsabilidad

Los autores declaran que los puntos de vista expresados son responsabilidad de los autores y no de las instituciones en las que trabajan o de la fuente de financiación.

## Declaración de autoría

*Lida Carolina Lesmes:* Conceptualización, diseño experimental, metodología, fase experimental, análisis de resultados, redacción general, edición y revisión.

*Didier José Velandia:* Conceptualización, metodología, fase experimental, análisis de resultados, análisis estadístico, redacción general, edición y revisión

*Dumar Alexander Jaramillo:* Conceptualización, diseño experimental, metodología, análisis de resultados, análisis estadístico, fase experimental, redacción general, edición y revisión.

## Referencias

- Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol.* 2020;79:104211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104211>
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [internet]. 2020 [citado 2021 ene. 21]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708-20. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Mizumoto K, Kagaya K, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan. *Euro Surveill.* 2020;25(10):2000180. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- García-Basteiro A, Moncunill G, Tortajada M, et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun.* [internet]. 2020 [citado 2021 mar. 20]; 11:3500. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17318-x>
- Long Q, Tang X, Shi Q, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26:1200-4. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Oran D, Topol E. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-7. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
- Gudbjartsson D, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med.* [internet]. 2020 [citado 2021 ene. 21]; 382:2302-15. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Ing A, Cocks C, Green J. COVID-19: In the footsteps of Ernest Shackleton. *Thorax.* 2020;75(8):693-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215091>
- Instituto Nacional de Salud. Bogotá: COVID-19 en personal de salud en Colombia. Boletín. 2021 [internet]; (92) [citado 2021 may. 27]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-personal-salud.aspx>
- Chen Y, Tong X, Jian Wang J, et al. High SARS-CoV-2 antibody prevalence among healthcare workers exposed to COVID-19 patients. *J Infect.* 2020;81(3):420-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.067>
- Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-transmission. *eLife.* [internet]. 2020 [citado 2021 mar. 15]; 9:e58728. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.58728>
- Franco M, Ariza B, Torres T, et al. Seroprevalence and seroconversion rates to SARS-CoV-2 in interns, residents, and medical doctors in a University Hospital in Bogotá, Colombia. *Infectio.* 2021;25(3):145-52. doi: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v25i3.938>
- Instituto Nacional de Salud de Colombia y Grupo Colaborativo Estudio País. Seroprevalencia de SARS-CoV-2 durante la epidemia en Colombia: estudio país. Reporte preliminar No. 2. Resultados globales Leticia, Barranquilla, Medellín, Bucaramanga, Cúcuta, Villavicencio, Cali, Bogotá, Ipiales, Guapí [internet]. 2020 [citado 2021 may. 27]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co>

- gov.co/BibliotecaDigital/Seroprevalencia-Colombia-reporte-preliminar-n-2.pdf
15. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC. Atlanta: Epi Info™ [internet]; 2019 [citado 2021 may. 27]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/epiinfo/esp/es\\_index.html](https://www.cdc.gov/epiinfo/esp/es_index.html)
  16. Creative Diagnostics®. SARS-CoV-2 ELISA Kit (DEIASL019) [internet]; s. f. [citado 2021 may. 27]. Disponible en: <http://img2.creative-diagnostics.com/pdf/DEIASL019.pdf>
  17. Asociación Médica Mundial [internet]. Ferney-Voltaire. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [internet]; 2017 [citado 2021 may. 27]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
  18. Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 008430, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la administración en salud (1993 octubre 4).
  19. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-34. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
  20. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):778-85. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
  21. Milani G, Dioni L, Favero C, et al. Serological follow-up of SARS-CoV-2 asymptomatic subjects. *Sci Rep.* 2020;10:20048. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77125-8>
  22. Dan J, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371(6529):eabf4063. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>
  23. Pallett S, Rayment M, Patel A, et al. Point-of-care serological assays for delayed SARS-CoV-2 case identification among health-care workers in the UK: A prospective multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):885-94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30315-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30315-5)
  24. Shields A, Faustini S, Perez-Toledo M, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: A cross-sectional study. *Thorax.* [internet]. 2020 [citado 2021 feb. 22]; 75(12):1089-94. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215414>
  25. Lumley S, O'Donnell D, Stoesser N, et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med.* 2021;384(5):533-40. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034545>
  26. Instituto Nacional de Salud. Bogotá: COVID-19 en Colombia. Distribución de casos por departamento [internet]; 2021 [citado 2021 may. 27]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-departamento.aspx>
  27. Schneider S, Piening B, Nouri-Pasovsky P, et al. SARS-Coronavirus-2 cases in healthcare workers may not regularly originate from patient care: Lessons from a university hospital on the underestimated risk of healthcare worker to healthcare worker transmission. *Antimicrob Resist Infect Control.* [internet]. 2020 [citado 2021 mar. 08]; 9:192. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00848-w>
  28. Schwierzeck V, Correa-Martinez C, Schneider K, et al. SARS-CoV-2 in the employees of a large university hospital. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(19):344-5. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0344>
  29. Rudberg A, Havervall S, Månberg A, et al. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat Commun.* [internet]. 2020 [citado 2021 mar. 20]; 11:5064. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18848-0>
  30. Zhang S, Guo M, Wu F, et al. Factors associated with asymptomatic infection in health-care workers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Wuhan, China: A multicentre retrospective cohort study. *Clinical Microb Infect.* 2020;26(12):1670-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.038>
  31. Yang L, Li-Meng Y, Lagen W, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
  32. Michalakos K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):469-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.033>
  33. Vahidy F, Pan A, Ahnstedt H, et al. Sex differences in susceptibility, severity, and outcomes of coronavirus disease 2019: Cross-sectional analysis from a diverse US metropolitan area. *PLOS ONE* [internet]. 2021 [citado 2021 abr. 15]; 16(1):e0245556. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245556>
  34. Zeng F, Dai C, Cai P, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol.* 2020;92(10):2050-4. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25989>
  35. Subramanian A, Anand A, Adderley N, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: A population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;184(5):637-45. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1163>
  36. Moazzami B, Chaichian S, Samie S, et al. Does endometriosis increase susceptibility to COVID-19 infections? A case-control study in women of reproductive age. *BMC Women's Health.* 2021;21,119. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01270-z>
  37. Pivonello R, Auremma R, Pivonello C, et al. Sex disparities in COVID-19 severity and outcome: Are men weaker or women stronger? *Neuroendocrinology* [internet]. 2020 [citado 2021 may. 28]; 1-20. DOI: <https://doi.org/10.1159/000513346>
  38. Reynolds C, Swadling L, Gibbons J, et al. Discordant neutralizing antibody and T cell responses in asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infection. *Sci. Immunol* [internet]. 2020 [citado 2021 abr. 16]; 5(54):eabf3698. DOI: <https://immunology.sciencemag.org/content/5/54/eabf3698>

