

SEROPREVALENCIA FRENTE A SARS-COV-2 EN LOS TRABAJADORES DE UN HOSPITAL DE MADRID

Felipe Pérez-García (1), Aurora Pérez-Zapata (2), Naroa Arcos Varela (2), Manuel de la Mata Herrera (2), María Ortiz García (2), Encarnación Simón Ramos (2), Carlos Calero Barzano (2), Begoña Clemente García (2), Laura García Miranda (1), Lorena Martín Soto (1), María Ropero Martínez (1), Rosa María Barrabés Bayascas (1) y Juan Cuadros-González (1)

(1) Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid. España.

(2) Servicio de Prevención de Riesgos Laborales y Salud Laboral. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: El impacto de la primera oleada de la pandemia debida a SARS-CoV-2 ha sido enorme en los hospitales españoles, siendo Madrid una de las comunidades más afectadas. El objeto de este estudio fue analizar el impacto de la pandemia en los trabajadores de un hospital situado en una de las zonas más afectadas de Madrid (Alcalá de Henares) mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia.

Métodos: Realizamos un estudio de seroprevalencia entre el 25 de junio y el 31 de julio de 2020 entre los trabajadores de nuestro centro, que se estudió previamente utilizando otra aproximación diagnóstica (PCR y test rápido serológico). Para este estudio, analizamos la prevalencia de anticuerpos tipo IgG contra SARS-CoV-2 mediante quimioluminiscencia. Analizamos la prevalencia en personal sanitario (PS) y no sanitario (PNS). Se recopiló información sobre la categoría profesional, uso de equipos de protección individual (EPI) y contactos COVID-19 para determinar los factores de riesgo asociados con la seropositividad. Las comparaciones se hicieron con el test de la U de Mann-Whitney (variables continuas) y la prueba exacta de Fisher de dos colas (variables categóricas). Los factores de riesgo para la seropositividad se analizaron mediante regresión logística multivariable.

Resultados: Incluimos a 2.219 trabajadores, de los cuales 847 (38,2%) presentaron anticuerpos IgG, siendo la seroprevalencia significativamente mayor en PS (39,3%) que en PNS (30,7%, $p=0,006$). No encontramos diferencias respecto a la primera aproximación diagnóstica en los porcentajes de positividad para personal sintomático, asintomático, o estratificando por categoría profesional. Mediante regresión logística multivariable, el uso de EPI (protector, OR=0,65; IC95%:0,48-0,89; $p<0,001$) y el contacto previo con pacientes COVID-19 (factor de riesgo, OR=1,93; IC95%:1,37-2,72; $p<0,001$) fueron factores asociados de forma independiente con la seropositividad.

Conclusiones: Más del 38% de nuestros trabajadores presentaron anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2. No encontramos diferencias en los porcentajes de positividad entre ésta y la anterior aproximación diagnóstica. El uso de EPI (protector) y el contacto con pacientes con COVID-19 (factor de riesgo) se asociaron de forma independiente con la infección.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Personal sanitario, Control de la infección, Estudios de seroprevalencia.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 seroprevalence among workers in a hospital in Madrid

Background: The impact of the first wave of the pandemic due to SARS-CoV-2 has been enormous in Spanish hospitals, being Madrid one of the most affected communities. The aim of this study was to analyze the impact of the pandemic on the workers of a hospital located in one of the most affected areas of Madrid (Alcalá de Henares) using a chemiluminescence immunoassay (CLIA).

Methods: We conducted a seroprevalence survey between June 25th and July 31st, 2020, over hospital workers from our institution. This study population was previously analyzed using a diagnostic approach which consisted of PCR and a serologic rapid test. For the present survey, prevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 was studied using chemiluminescence. We analyzed the prevalence in healthcare workers (HCW) and non-healthcare workers (nHCW). Information about professional category, use of personal protective equipment (PPEs) and previous COVID-19 contacts was collected to determine the risk factors associated with SARS-CoV-2 seropositivity. Comparisons were made using the Mann-Whitney U test (continuous variables) and the two-tailed Fisher's exact test (categorical variables). Risk factors for seropositivity were analyzed using multivariate logistic regression.

Results: A total of 2,219 workers were included and 847 of them (38.2%) presented IgG antibodies against SARS-CoV-2, being seroprevalence significantly higher for HCW (39.3%) than for nHCW (30.7%, $p=0.006$). We found no differences regarding positivity rates compared with the first diagnostic approach for symptomatic and asymptomatic workers, or infected workers per professional category. In the multivariate logistic regression analysis, the use of PPE (protective, OR=0.65; 95%CI: 0.48–0.89; $p<0.001$) and previous contact with COVID-19 patients (risk factor, OR=1.93; 95%CI: 1.37–2.72; $p<0.001$) were independent factors that were associated with SARS-CoV-2 seropositivity.

Conclusions: More than 38% of our workers presented IgG antibodies against SARS-CoV-2. We found no differences in the positivity rates between diagnostic approaches. The use of PPE (protective) and previous contact with COVID-19 patients (risk factor) were associated with infection.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, Health personnel, Infection control, Seroprevalence studies.

INTRODUCCIÓN

El impacto de la pandemia debida al virus SARS-CoV-2 en el personal sanitario está siendo muy importante. De acuerdo con las series reportadas en diferentes hospitales, en la Unión Europea y Reino Unido el porcentaje de trabajadores afectados oscila del 1,6% al 19,7%^(1,2,3,4,5) y en Estados Unidos, dichos porcentajes van desde el 4,1% a un 12,4%^(4,6).

Para tratar de cuantificar la carga de esta pandemia en el entorno hospitalario, se han desarrollado diferentes aproximaciones diagnósticas, basadas principalmente en el uso de PCR y tests serológicos^(7,8,9). Al principio de la pandemia, existía cierto debate en torno a la fiabilidad de estos tests serológicos, debido a su baja rentabilidad diagnóstica en términos de sensibilidad y especificidad^(10,11). Sin embargo, han probado ser herramientas muy útiles como complemento a la PCR tanto para el diagnóstico como para el manejo de la infección por SARS-CoV-2⁽¹⁰⁾, así como para la realización de estudios epidemiológicos^(8,9). Existen tres tipos de tests serológicos comercializados: las inmunocromatografías (ICTs), los inmunoensayos basados en enzimas (ELISAs) y los ensayos basados en quimioluminiscencia (CLIAs), y la gran mayoría de estos tests detectan anticuerpos frente a las proteínas de la nucleocápside (N) y/o la espícula (S) del virus⁽¹²⁾.

Se han publicado un gran número de artículos sobre la utilidad de estos tests serológicos. Sin embargo, existen pocos estudios comparativos sobre la rentabilidad diagnóstica y la fiabilidad de estos tests serológicos cuando son aplicados en grandes grupos de población⁽¹³⁾.

Los objetivos de nuestro estudio fueron establecer la prevalencia de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 (seropositividad) entre los trabajadores sanitarios de nuestro hospital, así como describir los diferentes grupos de trabajadores

infectados. Como objetivos secundarios, quisimos comparar estos resultados con los obtenidos a través de una primera aproximación diagnóstica que fue realizada previamente en la misma población⁽¹⁴⁾, así como establecer los factores de riesgo asociados a la seropositividad.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población y periodo de estudio: Se realizó un estudio de seroprevalencia entre el 25 de junio y el 31 de julio de 2020 (tras la primera ola de la pandemia) entre los trabajadores sanitarios de nuestro centro, un hospital secundario (490 camas) con un área sanitaria de cerca de 450.000 habitantes. Todos los trabajadores del hospital fueron invitados a participar en este estudio.

Métodos diagnósticos empleados:

– Enfoque diagnóstico actual: La detección de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 se realizó mediante quimioluminiscencia (CLIA), empleando un algoritmo ortogonal⁽¹⁵⁾: el primer paso del algoritmo consistía en un test de cribado para detectar anticuerpos totales (IgM+IgG) contra la proteína de la espícula (región RBD de la subunidad S1) (*SARS-CoV-2 Total COV2T* [Siemens, Erlangen, Alemania]). Las muestras positivas para anticuerpos totales fueron sometidas a un segundo test para detectar anticuerpos tipo IgG, usando un ensayo de quimioluminiscencia que detectaba anticuerpos frente a las proteínas de la nucleocápside (N) y la espícula (S1) (*COVID-19 VIRCLIA® IgG MONODOSE* [Vircell, Granada, España]).

– Anterior aproximación diagnóstica: Puesto que nuestra población de estudio había sido previamente analizada⁽¹⁴⁾ mediante una primera aproximación diagnóstica, quisimos comparar los resultados obtenidos mediante quimioluminiscencia en el actual estudio con los obtenidos mediante esa primera aproximación. Dicho primer estudio se realizó en 2 periodos:

- Primer periodo (marzo y abril de 2020): se realizó PCR en exudado nasofaríngeo a todos los trabajadores del hospital que presentaban síntomas de infección por SARS-CoV-2 y fueron atendidos por el departamento de Salud Laboral.
- Segundo periodo (mayo de 2020): se estudió la presencia de anticuerpos IgM e IgG frente a SARS-CoV-2 usando un test rápido serológico basado en inmunocromatografía (*AllTest COVID-19 IgG/IgM* [AllTest Biotech, Hangzhou, China])⁽¹⁶⁾ en los trabajadores asintomáticos y los sintomáticos que fueron negativos por PCR.

Definición de caso: Un caso de infección por SARS-CoV-2 se definió para aquellos trabajadores que presentaban anticuerpos tipo IgG usando CLIA (enfoque diagnóstico actual). En lo que respecta a la primera aproximación diagnóstica, se consideraron casos de infección a aquellos trabajadores que presentaron una PCR o ICT positiva.

Consideraciones éticas y consentimiento informado: El estudio se realizó de acuerdo con los requisitos éticos establecidos por la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid) aprobó el estudio (Protocolo n.º: COVID-HUPA). El Comité de Ética autorizó una exención de la necesidad de obtención de consentimiento informado.

Información clínica y laboral: Se recogieron datos demográficos y clínicos mediante un cuestionario que fue ofrecido a aquellos trabajadores que aceptaron voluntariamente participar en el estudio. Se registraron variables demográficas (edad, sexo), comorbilidades [hábito de fumar, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica – EPOC, embarazo e

inmunosupresión], categoría profesional y datos epidemiológicos.

El personal del hospital fue clasificado como personal sanitario (PS, incluyendo personal médico, enfermería, técnicos en cuidados auxiliares de enfermería – TCAE y celadores) y personal no sanitario (PNS, como por ejemplo el personal de cafetería y administrativo).

Los datos epidemiológicos incluidos fueron el uso de equipos de protección individual (EPIs), la realización de maniobras generadoras de aerosoles (MGA) y los contactos previos con pacientes, compañeros de trabajo o familiares con COVID-19.

Análisis estadístico: Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartil (RIC) y las variables categóricas como proporciones. Para la interpretación de los resultados del CLIA, se consideraron como positivas aquellas muestras que fueron positivas tanto para anticuerpos totales como para anticuerpos IgG. Las comparaciones entre distintos grupos fueron hechas con el test de la U de Mann-Whitney (para variables continuas) y la prueba exacta de Fisher de dos colas (para variables categóricas). Para las comparaciones en las variables demográficas y clínicas, se usaron a los pacientes seronegativos como categoría de referencia y se efectuó una corrección usando el procedimiento de Bonferroni para comparaciones múltiples. Para todas estas comparaciones, se consideró como significativo un valor P menor o igual a 0,05.

Se realizó un análisis mediante regresión logística multivariable, para establecer qué variables se asociaban de forma independiente con la seropositividad, empleando las siguientes variables: tipo de trabajador (PS versus PNS), categoría profesional (empleando el personal médico como categoría de referencia), uso de

EPIs, realización de MGA y contacto previo con pacientes, compañeros de trabajo o familiares con COVID-19. La regresión logística multivariable se ajustó con las covariables más significativas, que se seleccionaron utilizando un método de selección por pasos (stepwise forward). Los resultados de la regresión se expresaron como razones de Odds (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%), que se calcularon para cada factor de riesgo usando el método de la aproximación de Wald. El análisis estadístico se realizó usando Stata/IC 13.1 (StataCorp, Texas, EE.UU.).

RESULTADOS

Impacto de la pandemia de SARS-CoV-2 y resultados del estudio de seroprevalencia: De la población inicial (2.963 trabajadores), 744 (25,1%) decidieron no participar, resultando una población de estudio de 2.219 trabajadores. La participación fue significativamente mayor entre el personal que había presentado síntomas durante la primera oleada (80,6%) que entre el personal asintomático (71,6%, valor $p < 0,001$). Los resultados del estudio de seroprevalencia están resumidos en la **tabla 1**. En total, 847 (38,2%) trabajadores presentaban anticuerpos IgG mediante quimioluminiscencia (CLIA) frente al SARS-CoV-2. En cuanto al personal sanitario (PS), 760 de 1.936 (39,3%) fueron positivos por CLIA, y este porcentaje fue estadísticamente superior al del personal no sanitario (87 casos, 30,7%, $p = 0,006$). Las categorías profesionales más afectadas en el grupo de PS fueron los celadores (67 casos, 45,9%), seguidos de los TCAE (199 casos, 42,3%) y enfermería (261 casos, 40,2%). En cuanto al PNS, el personal de cafetería fue la categoría más afectada (18 casos, 33,3%), seguida del personal administrativo (55 casos, 32,4%).

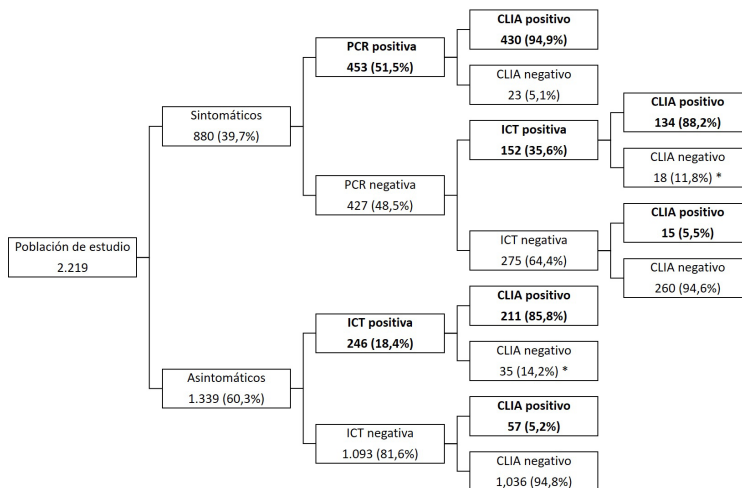
En cuanto a los casos de trabajadores positivos por CLIA con respecto a los resultados obtenidos en el estudio previo, la distribución

de los mismos se encuentra resumida en la **figura 1**. Respecto a los trabajadores sintomáticos durante la primera oleada y que fueron PCR positivos, el 94,9% de ellos presentó un CLIA positivo (**figura 1**). Para los trabajadores sintomáticos PCR negativos, el CLIA fue positivo en el 88,2% de los que habían tenido una ICT positiva anteriormente, mientras que sólo el 5,5% de los trabajadores con ICT negativa presentaron un CLIA positivo. En cuanto a los trabajadores asintomáticos durante la primera oleada, el CLIA fue positivo para el 85,8% de los trabajadores con ICT positiva previa y para el 5,2% de los trabajadores con ICT negativa. Los resultados discrepantes con ICT positiva y CLIA negativo correspondieron a los siguientes patrones: 13 casos con IgM positiva, 3 casos con solo IgG positiva y 37 casos con IgM e IgG positivas.

Características de los diferentes grupos conforme a los resultados de quimioluminiscencia (CLIA) frente a SARS-CoV-2: Los trabajadores seronegativos por CLIA presentaron algunas diferencias frente a los seropositivos, como se puede ver en la **tabla 2**. Los trabajadores sintomáticos seropositivos presentaban menores porcentajes en el hábito de fumar y presentaban más frecuentemente comorbilidades como hipertensión, diabetes, EPOC o inmunosupresión comparados con los trabajadores seronegativos. En cuanto a los trabajadores seropositivos asintomáticos, presentaron menos diferencias con los seronegativos, mostrando solo diferencias en la edad y el hábito de fumar.

Comparación entre aproximaciones diagnósticas: Las poblaciones de estudio reclutadas tanto en el primer como el segundo enfoque diagnóstico eran muy similares, no habiendo diferencias significativas entre los porcentajes de trabajadores por categoría profesional, excepto en el caso de los residentes (**anexo I**). En cuanto a los resultados de ambos enfoques diagnósticos, no se encontraron diferencias significativas en

Figura 1
Resultados del estudio de seroprevalencia.



ICT, inmunocromatografía; CLIA: inmunoensayo de quimioluminiscencia; (*) Los resultados discrepantes con ICT positiva y CLIA negativo correspondieron a los siguientes patrones: 13 casos con IgM positiva, 3 casos con solo IgG positiva y 37 casos con IgM e IgG positivas.

Tabla 1
Resultados del estudio de seroprevalencia.

Categoría profesional	Trabajadores por categoría	Trabajadores infectados
Personal sanitario	1.936	760 (39,3%)
Médicos	350	115 (32,9%)
Enfermería	649	261 (40,2%)
Técnicos especialistas	109	39 (35,8%)
Técnicos en cuidados auxiliares de enfermería	471	199 (42,3%)
Celadores	146	67 (45,9%)
Residentes	151	58 (38,4%)
Otros(*)	61	21 (34,4%)
Personal no sanitario	283	87 (30,7%)
Personal de cafetería	54	18 (33,3%)
Personal administrativo	170	55 (32,4%)
Otros(**)	59	14 (23,7%)
Población de estudio	2.219 trabajadores hospitalarios	
Trabajadores infectados (total)	847 (38,2%)	
Trabajadores sintomáticos positivos	579 (65,8%)	
Trabajadores asintomáticos positivos	268 (20%)	

Estadística: los valores están expresados en números absolutos y porcentaje; (*) Esta categoría incluye principalmente fisioterapeutas, psicólogos y matronas; (**) Esta categoría incluye personal de mantenimiento, ingenieros y personal de limpieza.

Tabla 2
Características de los diferentes grupos de trabajadores de acuerdo con el estatus serológico por CLIA.

Características		Trabajadores con CLIA negativo	Sintomáticos con CLIA positivo	Valor p	Asintomáticos con CLIA positivo	Valor p
Nº de trabajadores		1.372	579	-	268	-
Sexo (mujer)		1.157 (84,3%)	488 (84,3%)	1,000	212 (79.1%)	0,072
Edad (años)		46,6 (33,6 – 55,7)	47,2 (38,2 – 56,4)	0,076	40,6 (29,4 – 53,4)	0,005
Comorbilidades	Hábito de fumar	196 (14,3%)	51 (8,8%)	0,002	15 (5,6%)	<0,001
	Hipertensión	82 (6%)	65 (11,2%)	<0,001	14 (5,2%)	1,000
	Diabetes	28 (2%)	23 (4%)	0,038	3 (1,1%)	0,922
	Enfermedad cardiovascular	25 (1,8%)	17 (2,9%)	0,253	5 (1,9%)	1,000
	EPOC	41 (3%)	35 (6%)	0,004	4 (1,5%)	0,440
	Embarazo	6 (0,4%)	9 (1,6%)	0,038	4 (1,5%)	0,130
	Inmunosupresión	10 (0,7%)	12 (2,1%)	0,033	0 (0%)	0,765

Estadística: Los valores están expresados como mediana (RIC) y recuento absoluto (porcentaje); Valor p: nivel de significación; CLIA: inmunoensayo de quimioluminiscencia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

los porcentajes de positividad para cada categoría profesional (tabla 3). Con respecto al número total de trabajadores infectados, con el primer enfoque 1.081 trabajadores (36,5%) fueron diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 en comparación con los 847 (38,2%) trabajadores diagnosticados con el segundo enfoque, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,214$). Además, tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la positividad entre los enfoques diagnósticos para trabajadores sintomáticos (736 (67,4%) vs 579 (65,8%), $p=0,442$) o trabajadores asintomáticos (345 (18,4%) vs 268 (20%), $p=0,263$) (tabla 3).

Factores de riesgo asociados con la seropositividad por CLIA: Los resultados del análisis de regresión logística de los factores de riesgo asociados con la seropositividad por CLIA frente al SARS-CoV-2 se resumen en la tabla 4. El análisis univariable mostró que el tipo de personal (PS), la categoría profesional (enfermeras, TCAE, celadores) y la realización de MGA se asociaron significativamente con la seropositividad. En cuanto al uso de EPIs, fue un factor protector frente a la infección ($OR=0,72$; IC 95%: 0,53-0,97; $p<0,001$). Con respecto al tipo de contacto, el contacto con pacientes con COVID-19 fue el más fuertemente

Tabla 3
Comparación entre los resultados obtenidos en las dos aproximaciones diagnósticas.

Variables	Primera aproximación	Segunda aproximación	
Técnicas diagnósticas	PCR e ICT		CLIA
Población de estudio	2.963		2.219
Categorías profesionaesl	Trabajadores infectados	Trabajadores infectados	Valor p
Personal sanitario	977 (37,4%)	760 (39,3%)	0,197
Médicos	154 (34,7%)	115 (32,9%)	0,589
Enfermería	340 (39,6%)	261 (40,2%)	0,803
Técnicos especialistas	41 (29,1%)	39 (35,8%)	0,260
Técnicos en cuidados auxiliares de enfermería	250 (39%)	199 (42,3%)	0,263
Celadores	83 (44,9%)	67 (45,9%)	0,852
Residentes	90 (33,1%)	58 (38,4%)	0,271
Otros(*)	19 (26,4%)	21 (34,4%)	0,183
Personal no sanitario	104 (29,8%)	87 (30,7%)	0,893
Personal de cafetería	26 (33,3%)	18 (33,3%)	1,000
Personal administrativo	59 (30,3%)	55 (32,4%)	0,666
Otros(**)	19 (25%)	14 (23,7%)	1,000
Trabajadores infectados (total)	1.081 (36,5%)	847 (38,2%)	0,214
Trabajadores sintomáticos positivos	736 (67,4%)	579 (65,8%)	0,442
Trabajadores asintomáticos positivos	345 (18,4%)	268 (20%)	0,263

Estadística: Los valores están expresados como mediana (RIC) y recuento absoluto (porcentaje); Valor p: nivel de significación; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; CLIA: inmunoensayo de quimioluminiscencia; ICT: inmunocromatografía; (*) Esta categoría incluye principalmente fisioterapeutas, psicólogos y matronas; (**) Esta categoría incluye personal de mantenimiento, ingenieros y personal de limpieza.

Tabla 4
Factores de riesgo asociados con la seropositividad por CLIA.

Factores de riesgo		Análisis univariable	
		OR (IC95%)	Valor p
Tipo de trabajador (PS versus PNS)		1,45 (1,11 – 1,90)	0,006
Categoría profesional (comparado con personal médico)	Enfermería	1,37 (1,05 – 1,80)	0,022
	Técnico especialista	1,14 (0,73 – 1,78)	0,572
	Técnicos en cuidados auxiliares de enfermería	1,50 (1,12 – 2,00)	0,006
	Celadores	1,73 (1,17 – 2,57)	0,006
	Residentes	1,27 (0,86 – 1,89)	0,230
	Otro PS(*)	1,07 (0,72 – 1,89)	0,810
	Cafetería	1,02 (0,56 – 1,87)	0,945
	Personal administrativo	0,98 (0,66 – 1,45)	0,908
	Otro PNS(**)	0,64 (0,34 – 1,20)	0,163
Uso de EPIs		0,72 (0,53 – 0,97)	0,032
Realización de MGA		2,33 (1,48 – 3,68)	<0,001
Contacto previo con casos de COVID-19	Contacto con pacientes	4,66 (3,84 – 5,66)	<0,001
	Contacto con compañeros de trabajo	2,56 (2,08 – 3,14)	<0,001
	Contacto con familiares	2,01 (1,34 – 3,01)	<0,001
Factores de riesgo		Análisis multivariable	
		OR (IC95%)	Valor p
Uso de EPIs		0,65 (0,48 – 0,89)	<0,001
Contacto con pacientes con COVID-19		1,93 (1,37 – 2,72)	<0,001

Estadística: Los resultados de la regresión logística están expresados como OR; CLIA: inmunoensayo de quimioluminiscencia; PS: personal sanitario; PNS: personal no sanitario; EPI: equipo de protección individual; MGA: maniobras generadoras de aerosoles; valor p: nivel de significación; OR: razón de Odds; IC95%: intervalo de confianza al 95%; (*) Esta categoría incluye principalmente fisioterapeutas, psicólogos y matronas; (**) Esta categoría incluye personal de mantenimiento, ingenieros y personal de limpieza.

se asoció con la infección por SARS-CoV-2 (OR=4,66; IC 95%: 3,84-5,66; p<0,001).

En el análisis multivariable, solo el uso de EPIs (factor protector, OR=0,65; IC95%: 0,48-0,89; p<0,001) y el contacto previo con pacientes COVID-19 (factor de riesgo, OR=1,93; IC95%: 1,37-2,72; p<0,001) fueron factores independientes asociados con la seropositividad.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio corrobora los resultados obtenidos en el primer enfoque diagnóstico, y muestra que el impacto que sufrió nuestra institución fue enorme, ya que aproximadamente el 38% de nuestros trabajadores presentaban anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 tras la primera oleada. La seroprevalencia fue significativamente mayor en PS que en PNS y el uso

de EPI (protector) y el contacto con pacientes con COVID-19 (factor de riesgo) se asociaron de forma independiente con la seropositividad.

El impacto de la primera ola de la pandemia ha sido enorme en los hospitales españoles. En nuestro país, un estudio de seroprevalencia poblacional a nivel nacional estimó que la seroprevalencia frente a SARS-CoV-2 era del 5% en población general, pero dicho porcentaje llegaba al 11% en la Comunidad de Madrid⁽⁸⁾. En cuanto a los datos de otros estudios de seroprevalencia realizados sobre personal sanitario en España, los resultados oscilan entre el 2,8% y un máximo del 14,9%^(9,17-21). En nuestro hospital, con un análisis anterior combinando la realización de PCR al personal sintomático y la serología como cribado para asintomáticos y sintomáticos PCR negativa, se evidenció una prevalencia de infección del 36,5%⁽¹⁴⁾ y en el presente estudio, la seroprevalencia fue del 38,2%. Estos resultados pueden ser sorprendentes, ya que casi triplican la seroprevalencia publicada por otros hospitales españoles. Sin embargo, nuestros resultados provienen de una de las comunidades autónomas más afectadas (Madrid), y nuestro municipio (Alcalá de Henares), sufrió un impacto muy severo por la pandemia, llegando a incidencias acumuladas de casi 1.300 casos por cada 100.000 habitantes a final de junio, duplicando la incidencia de otros municipios como Parla, Pinto o San Sebastián de los Reyes y estando por encima de la incidencia acumulada global en la Comunidad de Madrid⁽²²⁾. La primera oleada también supuso un enorme aumento en la presión hospitalaria que sufrió nuestro centro, lo que dio lugar a una elevada mortalidad (de casi el 35%) en los pacientes que ingresaban en el hospital⁽²³⁾. Nuestra alta tasa de infección también podría explicarse por la falta de EPIs generalizada al inicio de la pandemia⁽²⁴⁾. Esta hipótesis se apoya en nuestros hallazgos, ya que, en el análisis multivariable, el uso de EPIs fue un

factor protector independiente frente a la seropositividad. También pone de manifiesto la necesidad de proporcionar protección adecuada al personal sanitario para detener la propagación de la pandemia en el entorno hospitalario.

Observamos tasas de infección diferentes entre PS (39,3%) y PNS (30,7%), siendo enfermería y los TCAE dos de las categorías profesionales más afectadas, lo que podría explicarse por el estrecho contacto que mantienen con los pacientes. Sin embargo, la categoría profesional más afectada en nuestra institución fueron los celadores (45,9%), lo cual refleja que su trabajo suele implicar el contacto con pacientes a corta distancia y señala que también deberían ser considerados personal de riesgo que requiere de EPIs adecuados.

En cuanto a los tests serológicos para el SARS-CoV-2, el desarrollo comercial de estas herramientas diagnósticas ha crecido exponencialmente desde los primeros ensayos comercializados basados en inmunocromatografías hasta las pruebas basadas en quimioluminiscencia^(25,26). Desde el comienzo de la pandemia se han comercializado un elevado número de ICTs para la detección de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 y algunos de ellos han demostrado que pueden ser tests fiables para la detección de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 y que asimismo pueden ser útiles para la realización de estudios de seroprevalencia⁽⁸⁾. Los inmunoensayos basados en quimioluminiscencia son técnicas mucho más sofisticadas que las ICTs y presentan valores excepcionales de sensibilidad y especificidad para detectar anticuerpos contra el SARS-CoV-2⁽²⁷⁾. Sin embargo, estas técnicas también equipos complejos y personal entrenado en su manejo. Nuestro estudio señala que algunas ICTs (siempre que se hayan validado previamente) pueden ser alternativas adecuadas al CLIA, especialmente en contextos donde las técnicas de quimioluminiscencia no estén disponibles, como en países de baja renta.

Nuestro estudio presenta muchas limitaciones. Primero, las pruebas serológicas de la primera y segunda aproximación diagnóstica no se realizaron sobre la misma muestra de suero, que habría sido la forma más idónea para comparar sus resultados. Sin embargo, ambos tests se realizaron en el mismo contexto epidemiológico (después de la primera ola de la pandemia, con una transmisión comunitaria muy baja del virus y solo con 1-2 meses de diferencia) y se ha demostrado que, para la mayoría de pacientes con COVID-19, los anticuerpos IgG frente a la espícula del SARS-CoV-2 son detectables durante al menos tres meses⁽²⁸⁾. En segundo lugar, para este estudio de seroprevalencia, no se consiguió reclutar al 25% de nuestros trabajadores, lo que podría implicar un sesgo en la población de estudio. Sin embargo, como se puede ver en el **anexo I**, prácticamente no hubo diferencias en los porcentajes de dentro de las categorías profesionales, por lo que creemos que la población de este segundo estudio es representativa de la población de nuestra institución que fue analizada en el primer estudio. Finalmente, este estudio se ha realizado en un solo centro, evaluando dos enfoques diagnósticos diferentes que se emplearon para estimar la carga del SARS-CoV-2 en los trabajadores del hospital. Aunque no se encontraron diferencias entre los resultados obtenidos fueron muy similares en cuanto al porcentaje de casos diagnosticados con cada enfoque, ambas aproximaciones son metodológicamente muy diferentes. En consecuencia, se necesitan más estudios multicéntricos que evalúen otros enfoques y técnicas diagnósticas para establecer cuál es la mejor aproximación. A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio constituye uno de los mayores análisis sobre la infección por SARS-CoV-2 en personal sanitario de nuestro país, que además aporta datos relevantes sobre síntomas, comorbilidades, categorías profesionales infectadas, uso de EPIs e investigación de contactos, en una de las instituciones que se han visto más afectadas por la pandemia.

Es esperable que el impacto de la pandemia en el personal sanitario aumente con las sucesivas olas. Algunos trabajos han mostrado que la presencia de anticuerpos tipo IgG podría ser protectora frente a la infección por SARS-CoV-2, especialmente para los casos sintomáticos^(29,30). Sin embargo, se necesitan más estudios que establezcan los niveles de anticuerpos neutralizantes que son protectores frente a la infección, así como desarrollar herramientas diagnósticas comerciales que permitan cuantificar la respuesta celular frente al virus, de cara a poder caracterizar la respuesta inmunitaria en su conjunto. Esto hace necesario el aumentar y afianzar nuestro conocimiento sobre qué herramientas diagnósticas pueden ser útiles según los diferentes contextos epidemiológicos. En ese sentido, creemos que nuestro trabajo puede ayudar a aumentar la evidencia disponible sobre este tipo de herramientas diagnósticas.

AGRADECIMIENTOS

Queríamos dar las gracias a todos los trabajadores de nuestro hospital por su enorme trabajo, esfuerzo y dedicación afrontando esta pandemia.

CONTRIBUCIONES DE CADA AUTOR

Conceptualización y diseño del estudio: FPG and JCG.

Selección de los pacientes y obtención de datos: APZ, NAV, MDLMH, ESR, MOG, CCB, BCG, LGM, LMS, MRM and RMBB.

Procesamiento de muestras: FPG, NAV, MDLMH, ESR, MOG, CCB, BCG, LGM, LMS, MRM and RMBB.

Análisis estadístico e interpretación de los datos: FPG.

Escritura del manuscrito: FPG, APZ and JCG.

Revisión crítica del manuscrito: JCG.

Supervisión y visualización: JCG.

Todos los autores han leído y están conformes con la versión final del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delmas C, Plu-Bureau G, Canouï E, Mouthon L, Meritet J-F. Clinical characteristics and persistence of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) IgG antibodies in 4,607 French healthcare workers: Comparison with European countries. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 4 de noviembre de 2020;1-2.
2. Korth J, Wilde B, Dolff S, Anastasiou OE, Krawczyk A, Jahn M *et al*. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *Journal of Clinical Virology*. julio de 2020;128:104437.
3. Fusco FM, Pisaturo M, Iodice V, Bellopede R, Tambaro O, Parrella G *et al*. COVID-19 infections among Healthcare Workers in an Infectious Diseases specialized setting in Naples, Southern Italy: results of a cross-sectional surveillance study. *Journal of Hospital Infection*. junio de 2020;S0195670120303066.
4. Hossain A, Nasrullah SM, Tasnim Z, Hasan MdK, Hasan MdM. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies among health care workers prior to vaccine administration in Europe, the USA and East Asia: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. marzo de 2021;33:100770.
5. Ken-Dror G, Wade C, Sharma SS, Irvin-Sellers M, Robin J, Fluck D *et al*. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence in NHS healthcare workers in a large double-sited UK hospital. *Clin Med*. 23 de marzo de 2021;clinmed.2020-1096.
6. Ebinger JE, Botwin GJ, Albert CM, Alotaibi M, Arditi M, Berg AH *et al*. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in healthcare workers: a cross-sectional study. *BMJ Open*. febrero de 2021;11(2):e043584.
7. Martin C, Montesinos I, Dauby N, Gilles C, Dahma H, Van Den Wijngaert S *et al*. Dynamic of SARS-CoV-2 RT-PCR positivity and seroprevalence among high-risk health care workers and hospital staff. *Journal of Hospital Infection*. junio de 2020;S0195670120303133.
8. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M *et al*. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet*. julio de 2020;S0140673620314835.
9. Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, Guinovart C, Jiménez A *et al*. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun*. diciembre de 2020;11(1):3500.
10. Krammer F, Simon V. Serology assays to manage COVID-19. *Science*. 5 de junio de 2020;368(6495):1060-1061.
11. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [citado 19 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
12. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM *et al*. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun*. diciembre de 2020;11(1):4704.
13. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ *et al*. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Serologic Testing. *Clinical Infectious Diseases*. 12 de septiembre de 2020;ciaa1343.
14. Pérez-García F, Pérez-Zapata A, Arcos N, De la Mata M, Ortiz M, Simón E *et al*. Severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) infection among hospital workers in a severely affected institution in Madrid, Spain: A surveillance cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 29 de octubre de 2020;1-7.

15. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings [Internet]. [citado 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
16. Pérez-García F, Pérez-Tanoira R, Romanyk J, Arroyo T, Gómez-Herruz P, Cuadros-González J. Alltest rapid lateral flow immunoassays is reliable in diagnosing SARS-CoV-2 infection from 14 days after symptom onset: A prospective single-center study. *Journal of Clinical Virology*. agosto de 2020;129:104473.
17. Rodríguez A, Arrizabalaga-Asenjo M, Fernandez-Baca V, Lainez MP, Al Nakeeb Z, Garcia JD *et al*. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibody among healthcare workers in a university hospital in Mallorca, Spain, during the first wave of the COVID-19 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. abril de 2021;105:482-486.
18. Folgueira MD, Muñoz-Ruipérez C, Alonso-Lopez MA, Delgado R. SARS-CoV-2 infection in Health Care Workers in a large public hospital in Madrid, Spain, during March 2020. *medRxiv* (preprint) [Internet]. 11 de abril de 2020 [citado 3 de julio de 2020]; Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.07.20055723>
19. Moncunill G, Mayor A, Santano R, Jiménez A, Vidal M, Tortajada M *et al*. SARS-CoV-2 Seroprevalence and Antibody Kinetics Among Health Care Workers in a Spanish Hospital After 3 Months of Follow-up. *The Journal of Infectious Diseases*. 4 de enero de 2021;223(1):62-71.
20. Barallat J, Fernández-Rivas G, Quirant-Sánchez B, González V, Doladé M, Martínez-Caceres E *et al*. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG specific antibodies among healthcare workers in the Northern Metropolitan Area of Barcelona, Spain, after the first pandemic wave. Borrow R, editor. *PLoS ONE*. 28 de diciembre de 2020;15(12):e0244348.
21. Varona JF, Madurga R, Peñalver F, Abarca E, Almirall C, Cruz M *et al*. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in over 6000 healthcare workers in Spain. *International Journal of Epidemiology*. 12 de enero de 2021;dyaa277.
22. Red de Vigilancia Epidemiológica. Servicio de Epidemiología. Subdirección General de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Informe Epidemiológico Vigilancia de COVID-19. Datos acumulados hasta el 10 de mayo de 2020 [Internet]. 2020 [citado 14 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informe_historico_hasta_10mayo_covid_actualizado_4-8-2020.pdf
23. Pérez-Tanoira R, Pérez-García F, Romanyk J, Gómez-Herruz P, Arroyo T, González R *et al*. Prevalence and risk factors for mortality related to COVID-19 in a severely affected area of Madrid, Spain. *medRxiv* (preprint) [Internet]. mayo de 2020; Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.25.20112912>
24. Mandrolia J. COVID-19 and PPE: some of us will die because of the shortage (CoViD-19 e dispositivi di protezione individuale: qualcuno di noi morirà per la loro carenza). *Recenti Progressi in Medicina*. abril de 2020;111(4):183.
25. Eftekhari A, Alipour M, Chodari L, Maleki Dizaj S, Ardalan M, Samiei M *et al*. A Comprehensive Review of Detection Methods for SARS-CoV-2. *Microorganisms*. 22 de enero de 2021;9(2):232.
26. Fu Y, Pan Y, Li Z, Li Y. The Utility of Specific Antibodies Against SARS-CoV-2 in Laboratory Diagnosis. *Front Microbiol*. 13 de enero de 2021;11:603058.
27. Ainsworth M, Andersson M, Auckland K, Baillie JK, Barnes E, Beer S *et al*. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *The Lancet Infectious Diseases*. diciembre de 2020;20(12):1390-1400.

28. 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.* 8 de octubre de 2020;5(52):eabe5511.
29. Hanrath AT, Payne BAI, Duncan CJA, van der Loeff IS, Baker KF, Price DA *et al.* Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *Journal of Infection.* diciembre de 2020;S0163445320307817.
30. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB *et al.* Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 23 de diciembre de 2020;NEJMoa2034545.

Anexo I			
Población incluida para ambas aproximaciones diagnósticas.			
Variables	Primera aproximación	Segunda aproximación	
Técnicas diagnósticas	PCR e ICT	CLIA	
Población de estudio	2.963	2.219	
Categorías profesionaesl	Trabajadores infectados	Trabajadores infectados	Valor p
Personal sanitario	2.614 (88,2%)	1.936 (87,3%)	0,327
Médicos	444 (17,0%)	350 (18,1%)	0,334
Enfermería	859 (32,9%)	649 (33,5%)	0,671
Técnicos especialistas	141 (5,4%)	109 (5,6%)	0,770
Técnicos en cuidados auxiliares de enfermería	641 (24,5%)	471 (24,3%)	0,877
Celadores	185 (7,1%)	146 (7,5%)	0,607
Residentes	272 (10,4%)	151 (7,8%)	0,003
Otros ^(*)	72 (2,8%)	61 (3,2%)	0,432
Personal no sanitario	349 (11,8%)	283 (12,7%)	0,327
Personal de cafetería	78 (22,4%)	54 (19,1%)	0,311
Personal administrativo	195 (55,9%)	170 (60,1%)	0,288
Otros ^(**)	76 (21,8%)	59 (20,9%)	0,784

Estadística: los valores están expresados en números absolutos y porcentaje; Valor p: nivel de significación; CLIA: inmunoensayo de quimioluminiscencia; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; ICT: inmunocromatografía; (*) Esta categoría incluye principalmente fisioterapeutas, psicólogos y matronas (***) Esta categoría incluye personal de mantenimiento, ingenieros y personal de limpieza.