

Anticuerpos contra SARS-CoV-2 en personal de investigación con infección asintomática en la etapa prevacunacional

SARS-CoV-2 antibodies in research personnel with asymptomatic infection in the pre-vaccination stage

Fortino Solórzano-Santos,^{1*} José Arellano-Galindo,¹ Christian S. Acosta-Contreras,² Miguel Klunder-Klunder,³ Carmen L. Pérez de Gante⁴ y Marcela Salazar-García^{2,4}

¹Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas; ²Laboratorio de Investigación en COVID-19; ³Subdirección de Gestión de la Investigación; ⁴Servicio de Investigación Biomédica. Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

Antecedentes

En febrero de 2020 se detectaron los primeros casos de infección por el virus SARS-CoV-2 en México.¹ En consecuencia, la Secretaría de Salud estableció el distanciamiento social como una estrategia para disminuir el riesgo de adquirir la infección. En abril de 2020, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", el personal adscrito a las áreas de investigación (investigadores, personal de apoyo, alumnos) fue autorizado para realizar sus actividades predominantemente en casa y se suspendieron las actividades de investigación no esenciales y no meritorias de la actividad presencial. Todo el personal fue instruido sobre las medidas de protección para evitar la infección (ya que se desconocía el riesgo de propagación de la enfermedad).

Como una acción emergente, el 24 de diciembre de 2020 se inició en México la vacunación contra COVID-19;² los trabajadores adscritos al área de salud constituyeron uno de los primeros grupos en vacunarse.

Durante las etapas iniciales de la pandemia, se estimaba que con el uso de medidas no terapéuticas aproximadamente de 30 a 40 % de las personas no vacunadas podían padecer infección asintomática por SARS-CoV-2³⁻⁵ y que potencialmente podían infectar a entre 6 y 69 % de sus contactos,^{6,7} ya que sus niveles de carga viral en nasofaringe serían similares a los de las personas sintomáticas o presintomáticas y que la diseminación del virus comenzaría 48 horas antes del periodo de inicio de los síntomas.⁷

En este estudio, se determinó el porcentaje de trabajadores del área de investigación del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que cursaron con una infección asintomática por SARS-CoV-2 durante la etapa de trabajo a distancia previa a la aplicación de la primera dosis de vacuna específica.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo. Se incluyeron investigadores de base, auxiliares de investigador y alumnos de posgrado en investigación. Todos recibieron información en tres sesiones por vía remota, en las que fueron instruidos respecto a las medidas de distanciamiento social, uso de mascarillas (bicapa) y careta o gafas de protección, aseo frecuente de manos y uso de alcohol en gel en el caso de utilizar transporte público, así como la evitación de sitios concurridos.

En el área asignada para toma de muestras para SARS-CoV-2, a cada individuo se le tomó una muestra de 5 mL de sangre, en tubo estéril sin anticoagulante, previo a la aplicación de la primera dosis de vacuna. Se realizó separación del suero, en el que se realizó la determinación de anticuerpos. Se utilizó prueba ELISA anti-IgG y anti-IgM de la proteína S (IgG 41A235, IgM 41A240R) y la nucleoproteína NP (IgG 41A222, IgM 41A224) de SARS-CoV-2, con los reactivos y las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Immunodiagnosics®, Hong Kong). Cada

*Correspondencia:

Fortino Solórzano-Santos
E-mail: solorzanof056@gmail.com

0016-3813/© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 16-01-2023

Fecha de aceptación: 05-05-2023

DOI: 10.24875/GMM.23000024

Gac Med Mex. 2023;159:352-356

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

uno de los pozos adsorbidos con las proteínas S o NP de la nucleocápside del virus, se adicionaron con 100 μ L de muestras de suero de cada paciente y se incubaron por una hora. Las placas se lavaron e incubaron con un anti-IgG o un anti-IgM marcado con peroxidasa de rábano, se revelaron con 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina y fueron leídas en un lector de placas EPOCH (BioTek™) con los valores de corte establecidos por el fabricante.

De cada participante se llenó un formato para recolección de datos en el que se incluyó información general, cohabitación con otros familiares y número de convivientes, comorbilidades, autoinforme de uso de mascarillas, careta y gafas de protección, empleo de alcohol en gel, lavado de manos, tipo de transporte utilizado y frecuencia de uso, así como permanencia en domicilio. Los participantes fueron interrogados sobre la existencia de síntomas o signos sugestivos de infección por virus SARS-CoV-2. Fueron incluidos los sujetos que no tuvieron ningún síntoma sugestivo de infección activa al momento de la toma de la muestra o durante los 10 meses previos a la vacunación. Se definió como asintomático a quien no presentaba síntomas y no identificó ningún síntoma en el período previo a la obtención de la muestra.

Se utilizó estadística descriptiva.

Se solicitó carta de consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del hospital (HIM-2020-25).

Resultados

Se incluyeron 152 trabajadores, 71 % ($n = 108$) fue del sexo femenino y la edad promedio fue de 44.4 ± 11.7 años (intervalo de 18 a 72 años); 88.5 % convivía en un núcleo familiar (cuatro integrantes en promedio). En 67 trabajadores (44 %) se identificó alguna comorbilidad: asma en 18.5 %, hipertensión arterial en 14.6 %, diabetes mellitus en 10.1 % y cardiopatía en 0.6 %.

Respecto al aislamiento, 10.8 % permaneció en su domicilio de abril a diciembre de 2020, 36.4 % lo llevó a cabo en forma parcial (acudía a realizar compras o al hospital por periodos cortos) y 52.8 % asistía al hospital en promedio tres días a la semana durante cuatro horas. El 50.3% realizó movilidad en transporte privado, 26.7 % en transporte público, 11.5 % en ambos y 0.6 % refirió que realizaba caminatas. El 100 % de quienes utilizaron transporte público indicó que usaba mascarilla y gafas de protección; 89 % de los participantes declaró el uso de alcohol en gel y

Tabla 1. Características principales en población de investigadores previas a la aplicación de vacuna contra SARS-CoV-2

Característica	%
Convivencia con familiares	85
Comorbilidad	44
Asma	18.5
Hipertensión arterial	14.6
Diabetes mellitus	10.1
Cardiopatía	0.6
Aislamiento en domicilio	10.8
Aislamiento parcial	36.4
Sin aislamiento	52.8
Movilidad en transporte privado	50.3
Movilidad en transporte público	26.7
Protección en transporte público	
Uso de mascarilla y gafas de protección	100
Uso de alcohol gel	89
Asistencia a lugares concurridos	16

94 % autorreportó no haber asistido a sitios concurridos como transporte público masivo, cines, teatros, reuniones, eventos masivos, entre otros (Tabla 1).

En 16 de los entrevistados (10.5 %) se obtuvieron resultados positivos de IgG anti-RBD; 36 (23.6 %) fueron positivos a anticuerpos IgM NP (Figura 1). Todos los casos con anti-RBD fueron positivos para NP. La edad promedio de los casos positivos fue de 37.9 ± 8.4 años. Los niveles de anticuerpos IgG fueron en promedio de 0.51 ± 0.15 UI (intervalo de 0.11 a 1.01) y en los positivos, 1.95 ± 1.0 (intervalo de 0.62 a 3.98).

Discusión

Las pruebas de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 son útiles en estudios de comportamiento epidemiológico de la infección y, además, pueden proporcionar información sobre el nivel de exposición al virus, así como la respuesta a la vacunación. La medición de anticuerpos séricos no tiene utilidad para el diagnóstico de la enfermedad aguda debido a su baja capacidad después de la aparición de los síntomas; se conoce que la respuesta para evaluar infección en la primera semana tiene una sensibilidad promedio de 41.1 % (para IgG o IgM), que se incrementa a 74.9 % en la segunda semana y alcanza 88.0 % a partir de la

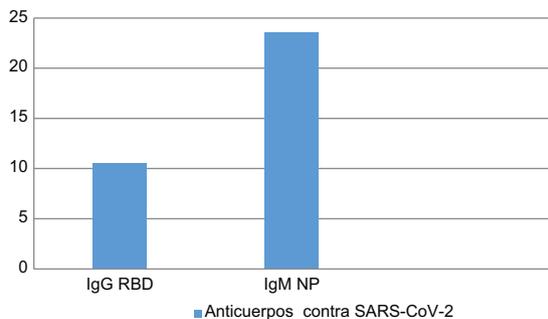


Figura 1. Porcentaje de pacientes asintomáticos positivos a anticuerpos contra SARS-CoV-2. NP: nucleocapsid protein; RBD: receptor-binding domain.

tercera semana. En la fase de convalecencia (hasta un máximo de 100 días desde el inicio de los síntomas), la sensibilidad es de 89.8 % para IgG y de 92.9 % cuando se combinan IgG/IgM.^{8,9}

Las pruebas comerciales de anticuerpos contra SARS-CoV-2 se basan en la medición de anticuerpos contra la nucleoproteína NP y las regiones S1, S2 de la glicoproteína espiga o el dominio de unión al receptor (RBD, *receptor-binding domain*). Las pruebas que miden simultáneamente los anticuerpos contra las dos proteínas son más sensibles que las que miden solo los de una; sin embargo, la realización de solo RBD puede ser suficiente.¹⁰ Los anticuerpos IgM NP pueden estar presentes en sujetos que han tenido una infección reciente a SARS CoV-2, si bien también indican infecciones causadas por otros coronavirus de baja patogenicidad (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43) debido a reacción cruzada de los antígenos.¹¹ En este estudio se encontró que 36 sujetos (23.6 %) fueron positivos a anticuerpos IgM NP y 16 (10.5 %) fueron positivos a IgG anti-RBD más IgM de NP en la muestra prevacunación, lo que sugiere que este último grupo tuvo una infección aguda por SARS-CoV-2, sin que se detectara ningún riesgo de exposición aparente. Es probable que los trabajadores positivos a IgM NP y negativos para IgG anti-RBD tuvieron infección por otros coronavirus circulantes en la época estacional en que fueron tomadas las muestras sanguíneas (invierno). Estos anticuerpos de reacción cruzada no tienen capacidad de neutralización contra SARS-CoV-2.¹²⁻¹⁴

En un metaanálisis, Wang *et al.* reportaron que en las etapas tempranas de la pandemia la proporción de casos asintomáticos osciló entre 13 y 24 % y que en etapas posteriores fue de aproximadamente 40 %; considerando el porcentaje de casos asintomáticos,

los grupos se han catalogado de baja, media o alta frecuencia. De acuerdo con lo encontrado en la población de investigadores del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, se considera que se trató de un grupo de baja frecuencia con infección asintomática por SARS-CoV-2 en el período mundial de prevacunación.¹⁵

En la población que analizamos resalta que la mayoría (88 %) tenía convivencia en núcleos familiares de más de cuatro integrantes cuya movilidad no estaba apropiadamente controlada. El personal que recibió instrucciones de cuidado tuvo un adecuado cumplimiento de las medidas de protección en el transporte público y reconoció no haber asistido a sitios concurridos; sin embargo, desconoció el comportamiento de sus familiares. Un bajo porcentaje (10.8 %) permaneció en su domicilio en la etapa prevacunación; la mayoría tuvo movilidad y asistencia a sus áreas laborales. Durante el periodo de estudio, debido a la disponibilidad, el personal solo tuvo acceso a mascarillas quirúrgicas (doble capa), cuyo grado de protección (56 %) es menor que el de otras mascarillas como KN95 (96 %).¹⁶

No identificamos diferencia estadísticamente significativa respecto a las diferentes estrategias no médicas de protección analizadas, quizá por el escaso número de personas positivas. De igual forma, aunque existió mayor frecuencia de casos positivos en la población joven (promedio de edad de 37 años), no se registró diferencia en algún grupo de edad.

Dada la naturaleza del trabajo que realiza, la población analizada recibió información temprana y oportuna sobre las medidas de prevención de la transmisión de SARS-CoV-2, pero aun cuando la mayoría aparentemente cumplió con las indicaciones, aceptó no haber tenido control de sus contactos familiares. Por otra parte, el porcentaje de movilidad de los investigadores continuó siendo alta.

Debido a la escasez de mascarillas en las etapas iniciales de la pandemia, las proporcionadas a los trabajadores fueron de tipo quirúrgico, cuya eficiencia es menor que otras que se utilizaron en períodos posteriores para disminuir el contagio con SARS-CoV-2. Este factor quizás influyó para que algunos investigadores hayan adquirido la infección por SARS-CoV-2 u otros coronavirus.¹⁷

Aparentemente, durante la segunda ola epidémica, la población de trabajadores con infección asintomática por virus SARS-CoV-2 (10 %) no identificó haber tenido mayores riesgos de exposición ni a familiares que presentaran signos sugestivos de enfermedad,

además de que utilizó la mascarilla facial solo en los sitios donde consideró la existencia de mayor riesgo. Este grupo constituyó un vehículo de infección para sus contactos, como ha sido referido en otros estudios durante la primera y segunda ola.¹⁸

Detectamos las siguientes limitaciones en el estudio:

- Un sesgo de memoria por el momento cuando se aplicó el cuestionario.
- Un sesgo de entrenamiento, ya que los participantes no fueron orientados en la vigilancia de sus contactos intradomiciliarios y un ítem relativo a este aspecto no fue adecuadamente incluido en el cuestionario de recolección.
- Un sesgo de obsequiosidad (los participantes responden lo que creen que el investigador quiere escuchar).

Considerando las limitaciones, en la planeación de otras investigaciones de alguna nueva enfermedad poblacional que requiera una vigilancia de los desenlaces, será importante considerar que se deberá verificar que la información de riesgos que se haya proporcionado sea adecuadamente comprendida por el grupo al que fue dirigida; deberán desarrollarse sistemas de vigilancia que permitan controlar la mayoría de las variables consideradas, como el riesgo de transmisión, y realizar seguimiento prospectivo que evite o disminuya los sesgos del estudio.

Finalmente, en este estudio se muestra que aún en una población hospitalaria considerada con baja exposición, se presentaron casos con infección por SARS-CoV-2 con un comportamiento asintomático que representaron un riesgo de transmisión a otros contactos en las etapas tempranas de la pandemia. Se desconoce por qué existe un grupo de población infectada que tiene un curso asintomático, aunque recientemente se ha sugerido la expresión inicial de algunos genes relacionados con la inmunidad innata.¹⁹

Financiamiento

Este trabajo tuvo apoyo del proyecto 301715, Conacyt Infraestructura 2019.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para la generación de texto. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este escrito, ni para la creación de imágenes, gráficos, tablas o sus correspondientes leyendas.

Bibliografía

1. Suárez V, Suárez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp.* 2020;220:463-71.
2. Secretaría de Salud México [Internet]. México: Arranca vacunación contra COVID-19 en México. [2020 Dic 24]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/266-arranca-vacunacion-contra-covid-19-en-mexico?idiom=es>
3. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2020;173:362-7.
4. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2021;174:655-62.
5. Buitrago-García D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17:e1003346. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003346
6. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dorner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science.* 2020;368(6491). DOI: 10.1126/science.abb6936
7. Emery JC, Russell TW, Liu Y, Hellewell J, Pearson CA; CMMID COVID-19 Working Group, et al. The contribution of asymptomatic SARS-CoV-2 infections to transmission on the Diamond Princess cruise ship. *Elife.* 2020;9:e58699. DOI: 10.7554/eLife.58699
8. Fox T, Geppert J, Dinnes J, Scandrett K, Bigio J, Sulis G, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;11:CD013652.
9. Wang H, Ai J, Loeffelholz MJ, Tang YW, Zhang W. Meta-analysis of diagnostic performance of serology tests for COVID-19: impact of assay design and post-symptom-onset intervals. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:2200-11
10. Reiners N, Schnurra C, Trawinski H, Kannenberg J, Hermsdorf T, Aebischer A, et al. Performance of a SARS CoV-2 antibody ELISA based on simultaneous measurement of antibodies against the viral nucleoprotein and receptor-binding domain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40:2645-9.
11. Li N, Li X, Wu J, Zhang S, Zhu L, Chen Q, et al. Pre-existing humoral immunity to low pathogenic human coronaviruses exhibits limited cross-reactive antibodies response against SARS-CoV-2 in children. *Front Immunol.* 2022;13:1042406.

12. Anderson EM, Goodwin EC, Verma A, Arévalo CP, Bolton MJ, Weirick ME, et al. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. *Cell*. 2021;184:1858-64. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.010
13. Cugno M, Meroni PL, Consonni D, Griffini S, Grovetti E, Novembrino C, et al. Effects of antibody responses to pre-existing coronaviruses on disease severity and complement activation in COVID-19 patients. *Microorganisms*. 2022;10:1191.
14. Miyara M, Saichi M, Sterlin D, Anna F, Marot S, Mathian A, et al. Pre-COVID-19 immunity to common cold human coronaviruses induces a recall-type IgG Response to SARS-CoV-2 antigens without cross-neutralisation. *Front Immunol*. 2022;13:790334.
15. Wang B, Andraweera P, Elliott S, Mohammed H, Lassi Z, Twigger A, Borgas C, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection by age: a global systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42:232-9.
16. Gurbaxani BM, Hill AN, Paul P, Prasad PV, Slayton RB. Evaluation of different types of face masks to limit the spread of SARS-CoV-2: a modeling study. *Sci Rep*. 2022; 12:8630.
17. Wilson AM, Abney SE, King MF, Weir MH, López-García M, Sexton JD, et al. COVID-19 and use of non-traditional masks: how do various materials compare in reducing the risk of infection for mask wearers? *J Hosp Infect*. 2020;105:640-2.
18. Gupta A, Saidha PK, Satya S, Saini U, Kapoor S. Changing trends in COVID-19 symptomatology: a survey-based analysis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl 2):3293-303.
19. Sfrikakis PP, Verrou KM, Ampatziadis-Michailidis G, Tsitsilonis O, Paraskevis D, Kastritis E, et al. Blood transcriptomes of anti-SARS-CoV-2 antibody-positive healthy individuals who experienced asymptomatic versus clinical infection. *Front Immunol*. 2021; 12:746203.