

Sánchez Thomas, Diego María

Baja utilidad del monitoreo serológico periódico de SARS-CoV-2 en personal de salud

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2021

Cita sugerida: Sanchez Thomas DM. Baja utilidad del monitoreo serológico periódico de SARS-CoV-2 en personal de salud [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 73 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20220401113540/tesis-sanchez-diego-maria.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Maestría en Investigación Clínica
Instituto Universitario del Hospital Italiano

Título: “Baja utilidad del monitoreo serológico periódico de SARS-CoV-2 en personal de salud”.

Maestrando: Diego M. Sanchez Thomas

Tutor: Vanina Stanek

Director: Diego Giunta

Co-Autores: *Cristina M. Elizondo¹, Leticia Peroni¹, Romina Perez Manelli¹, Diego Arrigo², Facundo Seoane², Martin Rolan², María Isabel Giménez², Valeria Asprea³, Marisa Sanchez⁴, Vanina Stanek⁴, Maria Ines Staneloni⁵, Diego H. Giunta¹.*

1- Área de investigación en medicina interna, Hospital Italiano de Buenos Aires

2- Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires

3- Servicio de Medicina Laboral, Hospital Italiano de Buenos Aires

4- Sección Infectología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires

5- Servicio de control de infecciones. Hospital Italiano de Buenos Aires

Cohorte 2019 - Año 2021

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Introducción	5
Materiales y Métodos	6
Diseño	6
Recolección de datos	6
Consideraciones estadísticas	7
Resultados	8
Resultados basales de PCR y serología	8
Descripción de los síntomas y severidad	9
Evaluación de depresión y burnout de participantes	9
Discusión	11
Tablas y Figuras	13
Bibliografía	24
Anexo 1 - Evaluación de modelos de GEE	23
Anexo 2 - Protocolo de investigación	24
Protocolo - Anexo 1. Consentimiento Informado	41
Protocolo - Anexo 2. Detección semi cuantitativa de IgM e IgG	43
Protocolo - Anexo 3. Amplificación, secuenciación, análisis filogenético/filogeográfico	44
Protocolo - Anexo 4. Inmunidad y COVID-19, racional del estudio	45
Reclutamiento de los participantes del estudio	46
Anexo 3 - Manual de Procedimientos	47
Citado de participantes	49
Laboratorios	49
Evaluación inicial	49
Conducta de acuerdo a inmunidad para COVID-19	50

Seguimiento de los participantes del estudio	51
Laboratorio: Muestras de suero para serología seriada	52
Laboratorio: Muestras de hisopado faríngeo para PCR	53
Anexo 4 - Operacionalización de variables y definiciones	56
Anexo 5 - Aprobación por Comité de Ética Institucional	71

Resumen

Introducción. La pandemia de SARS-CoV-2 evidenció la importancia de implementar medidas de seguridad en el personal de salud.

Objetivos. Estimar incidencia y prevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en una cohorte de personal de salud durante la pandemia de COVID-19.

Materiales y métodos. Cohorte prospectiva de personal de salud con atención a pacientes COVID-19 desde marzo 2020 a enero 2021. Se evaluó IgM e IgG anti SARS-CoV-2 quincenalmente por 3 meses.

Resultados. Se incluyeron 52 pacientes, 31 mujeres, mediana edad 32 años (rango 25-58). Al ingreso 52 participantes tuvieron PCR SARS-CoV-2 negativa en hisopado nasal; uno presentó Inmunoglobulina G reactivo débil (1,075 UA/mL) y otro Inmunoglobulina G positiva (3,496 UA/mL). 11 participantes (21,50%, IC95% 9,62 -32,53%) tuvieron COVID-19. Factores asociados significativamente a riesgo de COVID-19: anosmia/disgeusia OR 403,33 (IC95% 47,60-3417,02), fiebre OR 172,53 (IC95% 28,82-1032,65), mialgias OR 41,97 (IC95% 8,08-217,84), conviviente con COVID-19 en el hogar OR 28,17 (IC95% 5,67-179,97), tos OR 16,68 (IC95% 3,06-90,80), cefalea OR 17,60 (IC95% 3,91-79,17) y rinorrea OR 8,24 (IC95% 1,75-38,66).

Conclusiones. Un seguimiento del personal de salud permite establecer estrategias de trabajo seguro para el personal en pandemia. No evidenciamos infecciones asintomáticas o pre sintomáticas; dos participantes tenían prevalencia de anticuerpos IgG positivos.

Palabras clave. COVID-19; SARS-CoV-2; Personal de Salud; Serología COVID-19

Abstract

Introduction. The SARS-CoV-2 pandemic highlighted the importance of implementing safety measures on healthcare staff.

Objective. To estimate incidence and prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a cohort of healthcare staff during the COVID-19 pandemic

Materials and methods. Prospective cohort of healthcare staff tending to COVID-19 patients from march 2020 to january 2021. We evaluated anti SARS-CoV-2 IgM and IgG each 2 weeks for 3 months

Results. We included 52 patients, 31 female, median age 32 years (range 25-58). On entry, all participants had a negative SARS-CoV-2 PCR on nasal swab; one presented a weakly reactive IgG (1.075 AU/ml), and another a positive result (3.496 UA/ml). 11 participants (21.50%, 95%CI 9.62-32.53%) acquired COVID-19. Factors significantly associated with an increased risk of COVID-19: olfactory/taste loss OR 403.33 (95%CI 47.60-3417.02), fever OR 172.53 (95%CI 28.82-1032.65), myalgia OR 41.97 (95%CI% 8.08-217.84), contact with COVID-19 case at home OR 28.17 (95%CI 5.67-179.97), cough OR 16.68 (95%CI 3.06-90.80), headache OR 17.60 (95%CI 3.91-7.17) and rhinorrhea OR 8.24 (IC95% 1.75-38.66).

Conclusions. Close follow up of healthcare staff allows the establishment of safety measures for healthcare staff working during the pandemic. There were no pre or asymptomatic infections; two participants had prevalent SARS-CoV-2 antibodies.

Keywords. COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19 serological testing; Health Personnel

Introducción

Desde su descubrimiento en diciembre del año 2019 (1), el virus SARS-CoV-2 y la enfermedad que produce denominada COVID-19 han puesto de manifiesto el riesgo ocupacional existente en el trabajo del personal de salud. El impacto de la actual pandemia por esta enfermedad se vio amplificado en lugares donde no solamente la incidencia de enfermedad fue alta sino que la capacidad del sistema de salud local colapsó por la escasez de recursos, entre ellos el personal capacitado para atender a todos los casos. La evidencia sobre las formas preclínicas o asintomáticas de COVID-19 (2) en la cual los pacientes suelen presentar una alta contagiosidad fue un componente más que convertía al personal de salud en un grupo de especial interés: no solo es más vulnerable sino que puede contribuir directamente a la transmisión intrahospitalaria del virus. En los primeros meses del año 2020 cuando este estudio comenzó a ser planeado, cerca de un 20% de todos los casos de COVID-19 se daban en personal de salud (3), y desde ese entonces ya se observaba que para este grupo específico de personas, el riesgo de enfermarse era superior al de la población en general debido a la exposición incrementada al virus SARS-CoV-2. Factores como la realización de procedimientos donde hay riesgo de aerosolización de partículas que contienen el virus (4) contribuyen a este incremento. Estos procedimientos son parte de las actividades frecuentes en trabajadores de salud. Las repercusiones de la situación global también han tenido en ocasiones un alto costo en la salud del personal con múltiples estudios reportando afección psíquica y emocional (5). Todos estos factores tienen un gran impacto en la situación de esta población, que se encuentra en la primera línea de atención y es por lo tanto un recurso invaluable frente al avance del COVID-19.

Para poder proteger este valioso recurso, el monitoreo del personal de salud a cargo de trabajar con personas con COVID-19 es fundamental. Al momento de la realización de este estudio, no contábamos con estrategias de prevención con efectividad demostrada como sucede actualmente con la vacunación prioritaria en esta población. Respecto de las herramientas diagnósticas, las determinaciones de PCR en hisopado nasal en búsqueda de ARN viral y serologías de tipo IgM e IgG para SARS-CoV-2 tenían y continúan teniendo un papel esencial. Frente al incremento marcado de casos y la falta de estrategias preestablecidas, resolvimos diseñar un estudio para realizar un seguimiento del personal de nuestro hospital involucrado en la atención de pacientes con COVID-19, mediante determinaciones seriadas de serología para SARS-Cov-2 a fin de establecer la incidencia y prevalencia de anticuerpos positivos en esta población.

Materiales y Métodos

Diseño

Realizamos un estudio prospectivo observacional de cohorte clásico con una única rama, incluyendo personal de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, desde marzo del 2020 hasta enero del 2021. El protocolo y sus procesos de consentimiento informado y seguimiento seguros en el contexto de la pandemia de COVID-19 fueron evaluados y aprobados por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación. Este estudio se realizó en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), el cual es un hospital escuela de alta complejidad en la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Cuenta con 750 camas (de las cuales 200 están destinadas a cuidados críticos), con atención de todas las especialidades médicas. El servicio de Emergencias del hospital recibe alrededor de 500 consultas externas diarias. Se incluyeron participantes que 1) trabajaran en el HIBA como médico staff o residente, que realicen asistencia de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19, y 3) que presten servicios en el hospital de manera prioritaria. Se excluyeron personas que se negaron a dar su consentimiento informado o que presentaban síntomas compatibles con COVID-19 en los 15 días previos al ingreso al estudio. Se generó una lista de candidatos contemplando todos los servicios de atención médica involucrados en la atención de personas con COVID-19, y se invitaron al estudio de manera aleatoria por sectores. Para evitar que los resultados estén sesgados en base al nivel de exposición a SARS-CoV-2 inherente a cada especialidad médica, se incluyó un número proporcional de participantes en base a cada especialidad en el trabajo. El estudio se registró en ClinicalTrials.gov con el número de registro NCT04387890 y financiado mediante una beca de Productos Roche S.A.Q. e I. Argentina.

Recolección de datos

El consentimiento informado para el estudio se realizó mediante modalidad telefónica durante esa llamada y con la aprobación por el comité de ética institucional, se obtuvieron las firmas a través de fotos de los documentos. Durante la evaluación basal, el participante concurría al hospital donde se realizaba una extracción de sangre para determinación de IgM e IgG de SARS-CoV-2 (6,7) mediante el método de quimioluminiscencia considerando un valor positivo como todos aquellos superiores a 1,00 UA/ml, y un hisopado nasofaríngeo para PCR Real Time cualitativa de RNA de SARS-CoV-2 (8) validada en nuestro hospital. Luego el participante era contactado telefónicamente por un investigador quien le hacía preguntas respecto de información demográfica e información relativa a exposición al virus completando la evaluación basal. El estudio constaba de dicha evaluación basal y luego nuevas evaluaciones cada 15 días hasta completar un período de seguimiento de 3 meses (o 7 evaluaciones periódicas). Se realizó una fase de continuación del estudio extendiendo el período de seguimiento por 3 evaluaciones periódicas más en aquellos pacientes que dieron su consentimiento para continuar (45 días, o 135 días en total).

En las evaluaciones periódicas subsecuentes solamente se los contactaba de forma telefónica para evaluar exposición y síntomas, y se les tomaban muestras de sangre para serología, sin

repetir el hisopado nasofaríngeo para PCR. Luego, cada 15 días y conjuntamente con las extracciones de sangre para serología (incluyendo la primera extracción del estudio) se recopilaba información asociada a exposición a COVID-19 (si hubo situaciones de riesgo, ya sea en el hospital o en otro lugar, si realizó maniobras productoras de aerosoles, si tuvo que realizar prácticas en personas con COVID-19) e información asociada al uso de elementos de protección personal (EPP). Mediante cuestionarios autoadministrados, se evaluó la prevalencia de Burnout (Maslach Burnout Inventory MBI-HHS MD (9) y de riesgo de depresión Beck Depression Inventory BDI-II (10)) al inicio del estudio (correspondiente a la primera evaluación) y al final del seguimiento de cada participante. Se consideró como Burnout a aquellos que presentaban alteración de tres esferas emocionales en el MBI-HHS-MD y como riesgo de depresión a aquellos que tuvieran un score del BDI-II igual o superior a 17 puntos. Aquellas personas que presentaron signos de burnout y/o depresión fueron contactadas y referidas al servicio de Salud Mental para evaluación, soporte y seguimiento.

Consideraciones estadísticas

Para estimar aproximadamente un 20% de nuevos casos de COVID-19 (5), con un intervalo de confianza de 95% y una hemiamplitud de $\pm 10\%$, se debieron incluir al menos 50 participantes. Con este tamaño muestral es posible estimar un intervalo de confianza de 95% entre 11% y 33%.

Se reportan variables categóricas con su frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. Se presentan las variables cuantitativas como medias con su desvío estándar (ds) o mediana con intervalo intercuartil 25-75 (IIC) de acuerdo a distribución observada.

Para estimar la incidencia acumulada de casos incidentes de COVID-19 se utilizó el método de Kaplan - Meier. Se presenta la incidencia acumulada a 30, 60, 90 y 135 días con sus intervalos de confianza de 95%. Se presenta el gráfico de la incidencia acumulada en función del tiempo. El evento de interés principal del estudio fue la ocurrencia de enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Se lo definió como un resultado positivo en PCR de hisopado nasal o un resultado reactivo para anticuerpos de SARS-CoV-2 de tipo IgM o IgG en personas previamente seronegativas. Para explorar los factores asociados al desarrollo de COVID-19 como variable de respuesta dicotómica, la unidad de análisis fue cada participante, considerando las múltiples medidas repetidas ordenadas en el tiempo (panel). Se obtuvieron de cada paciente mediciones basales, y cada 15 días durante el periodo del estudio (0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 y 135 días). Se obtuvieron adicionalmente mediciones de variables explicativas fijas y variables en el tiempo. Se exploraron diferentes alternativas de matriz de correlación entre las mediciones ordenadas en el tiempo utilizando el gráfico de correlación de residuos en función de los lags de tiempo. Debido a la superposición de los diferentes patrones, se decidió utilizar una matriz de correlación intercambiable. Se ajustaron diferentes modelos de regresión logística bivariado utilizando ecuaciones estimadas generalizadas (generalized estimating equation - GEE) considerando como variable de resultado el desarrollo de COVID-19 con una matriz de correlación intercambiable y errores estándar sandwich robustos, ajustados por la semana epidemiológica. Se presentan los odds ratios (OR) del modelo con sus intervalos de confianza

de 95% (IC95%) y sus p valores. Se consideraron como estadísticamente significativas las probabilidades menores a 0,05. El análisis estadístico se realizó con el software STATA versión 15.1 (Copyright 1985-2015 StataCorp LLC. Statistics/Data Analysis. StataCorp, 4905 Lakeway Drive - College Station, Texas 77845 USA).

Resultados

Se generó una lista con 123 potenciales participantes para el estudio de los registros del hospital. Se contactó a un total de 78 (63,41%) individuos, de los cuales 52 (66,66%) dieron su consentimiento para participar y fueron incluidos; de los restantes, 6 (7,69%) rechazaron la participación en el mismo citando falta de tiempo o negativa a los estudios de laboratorio, y los 20 (25,64%) restantes no respondieron a la invitación. Durante el estudio, dos participantes discontinuaron las determinaciones de laboratorio del estudio por exacerbación de comorbilidad y por licencia laboral. El diagrama de flujo de participantes completo se presenta en la figura 1. Las características generales de los participantes se presentan en la tabla 1. La mediana de edad de los participantes fue de 32 años (IIC 27,5 - 39,5) y un 60% (31) eran de sexo femenino. El 42,31% (22) de los participantes desempeñaba el cargo de residente. Dentro de este grupo, 13 estaban en su primer año de residencia, 4 en el segundo, 3 en el tercero y dos en el cuarto. Respecto de las especialidades médicas incluidas en el estudio, el 63,36% (33) de los participantes pertenecían a Clínica Médica, 19,23% (10) a Terapia Intensiva, y 17,30% (9) a Pediatría. Todos los participantes realizaban atención a personas con COVID-19 en guardia o servicio de internación independientemente de la especialidad que ejercieran. La mediana reportada de horas semanales de trabajo con pacientes con sospecha o COVID-19 confirmado fue 48 horas (IIC 40-69,5). Estos valores se mantienen en los grupos de participantes en clínica médica, terapia intensiva y pediatría. Respecto de las comorbilidades, 13,46% participantes (7) eran ex-tabaquistas; solamente 1 participante fumaba al momento del estudio, y 9,62% (5) tenían antecedentes de asma. Dos participantes refirieron antecedentes de enfermedad cardiovascular. Ningún participante se encontraba en tratamiento con IECA o ARA-2. Tres pacientes (5,77%) se encontraban en tratamiento con corticoides inhalados para el tratamiento de asma. Durante el período de estudio considerado en este trabajo, los participantes reportaron un cumplimiento de las normas de uso de EPP del 97,20% (en 417 de 429 períodos de 15 días); aún así, se reportaron 71 situaciones de exposición de riesgo. Los participantes reconocieron haber tenido 17 situaciones en que no contaban con protección con barbijo de tipo N95, 12 situaciones en las que ante la exposición no contaban con protección ocular adecuada y solamente una situación en que un participante no contaba con barbijo quirúrgico frente a una situación de riesgo.

Resultados basales de PCR y serología

Al ingreso los 52 participantes tuvieron una PCR para SARS-CoV-2 negativa y todas las determinaciones serológicas de Inmunoglobulinas de tipo M fueron negativas. Uno de los participantes presentó una Inmunoglobulina G reactivo leve (1,075 UA/ml) y uno de los participantes tuvo una Inmunoglobulina G positiva (3,496 UA/ml). La prevalencia de anticuerpos positivos al ingreso fue de 0% para anticuerpos anti SARS-CoV-2 de tipo IgM y del 3,84% (2

participantes) para IgG anti SARS-CoV-2. Ningún participante de la cohorte refirió haber presentado síntomas previamente, en ningún momento de la pandemia. Un participante presentó síntomas el mismo día en que le correspondía realizar la determinación serológica, teniendo una PCR para SARS-CoV-2 negativa con anticuerpos negativos.

La mediana de tiempo desde la PCR positiva para SARS-CoV-2 hasta la positividad de anticuerpos IgM o IgG fue de 13 días (IIC 11 - 19). En total, 35 participantes (67,30%) presentaron síntomas durante el período de estudio, de los cuales únicamente 11 tuvieron enfermedad confirmada por PCR en hisopado nasofaríngeo (figura 2). La cantidad total de casos nuevos de COVID-19 en la cohorte fue de 11/52 (21,50%, IC95% 9,62%-32,53%). La densidad de incidencia fue de 1,7 cada 1000 personas-día (tasa de incidencia 0,0017 IC95% 0,0009 - 0,0030). La incidencia a 30 días fue de 2 casos; a 60 días de 3 casos; a 90 días de 7 casos y al final del período del estudio (135 días) de 11 casos. Ninguno de los dos casos que habían tenido una IgG positiva al ingresar en el estudio tuvo COVID-19 confirmado. Ambos experimentaron un leve incremento de los niveles de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 durante el seguimiento. No hubo casos de recaída o reincidencia en ningún participante de la cohorte por lo que no pudimos estudiar estos fenómenos.

Descripción de los síntomas y severidad

La incidencia de síntomas fue de 9 por 1000 personas-día (tasa de incidencia 0,009 IC95% 0,007 - 0,013) en toda la cohorte. Hubieron 35 personas en el estudio que presentaron síntomas de los cuales solo 11 resultaron confirmándose como COVID-19 por estudios de PCR. No detectamos ninguna infección asintomática ni seroconversión asintomática en el período de estudio. Respecto de los síntomas experimentados por los participantes que presentaron COVID-19 durante el estudio, 64% (7) experimentaron astenia; 54,5% (6) mialgias; 45% (5) rinorrea; 45% (5) anosmia; 36% (4) tuvieron fiebre; 28% (3) odinofagia; 18% (2) tuvieron tos y 18% (2) artralgias. Ningún participante presentó disnea, conjuntivitis, rash ni diarrea. En solo 3 participantes se logró establecer un contacto estrecho. El resto fue identificado como posible origen su condición de personal de salud. Ningún participante tuvo síntomas de gravedad ni requirió internación o cuidados avanzados. Respecto de la exposición a COVID-19, hubieron 5 reportes de exposición a la enfermedad a través de individuos que residían en la misma vivienda que los participantes. Todos los participantes con COVID-19 sintomáticos presentaron elevación de IgG. Únicamente en 6 casos observamos una elevación de IgM. En la figura 2 se observan los niveles de IgM e IgG a lo largo del tiempo en los casos incidentes. La mediana de IgM para los casos positivos fue de 1,05 (DS 1,48), y de IgG fue de 5,05 (DS 6,42). Todos los participantes tuvieron COVID-19 leve, por lo que consideramos que no se pueden hacer aseveraciones respecto de la relación entre síntomas y severidad de la enfermedad con la información obtenida.

Evaluación de depresión y burnout de participantes

Para el momento de ingreso al estudio, la mediana de score para la escala de Maslach para evaluación de Burnout fue 68,5 (IIC 61 - 90). Un total de 24 (46,15%) participantes tenían

alterada la esfera cansancio emocional, 21 (40,38%) participantes tenían alterada la esfera despersonalización, 7 (13,46%) participantes tenían alterada la esfera realización personal y 5 (9,61%) participantes tenían alterada las tres esferas a la vez considerándose Burnout (figura 1). La mediana del puntaje de la escala de Beck para depresión fue de 9,5 (IIC 4 - 14); un total de 37 (71,15%) participantes tenían riesgo de depresión mínima entre 0 y 13 puntos, 8 (15,38%) participantes tenían riesgo de depresión leve entre 14 y 19, 2 participantes (3,84%) tenían riesgo de depresión moderada entre 20 y 28, y 5 (9,61%) participantes tenían riesgo de depresión severa con un puntaje entre 29 y 63. Dos participantes (3,84%) tenían ambas escalas de Burnout y de depresión alteradas al comienzo del estudio, y hacia el período final este número ascendió a 4 (8,33%). En el período de final de seguimiento, se obtuvieron datos de 48 participantes. La mediana del score para la escala de Maslach fue 73,5 (IIC 61 - 80,5). De ellos, 21 (43,75%) participantes tenían alterada la esfera cansancio emocional, 17 (35,42%) la esfera despersonalización y 6 (12,50%) la esfera realización personal. En esta ocasión solo un participante presentó alteración de las 3 esferas. La mediana del puntaje de Beck para el segundo análisis fue 8,5 (IIC 3 - 14); un total de 33 participantes (68,75%) tenía riesgo de depresión mínima; 9 participantes (18,75%) tenían riesgo de depresión leve, 5 (10,40%) presentaban riesgo de depresión moderada y únicamente 1 participante (2,08%) tenía riesgo de depresión severa. Todos los participantes con alteraciones en estas determinaciones fueron contactados y referidos al servicio de salud mental del hospital.

Evaluación de factores asociados e incidencia de COVID-19

La distribución de los potenciales factores de riesgo para COVID-19 se presenta en la tabla 2. Los OR crudos con IC95% se presentan en la tabla 3. Los factores que se asociaron significativamente a mayor riesgo de COVID-19 fueron la presencia de anosmia o disgeusia OR 403,33 (IC95% 47,60 - 3417,02), fiebre OR 172,53 (IC95% 28,82 - 1032,65), mialgias OR 41,97 (IC95% 8,08 - 217,84), haber estado en contacto con un conviviente con COVID-19 en el hogar OR 28,17 (IC95% 5,67 - 179,97), tos OR 16,68 (IC95% 3,06 - 90,80), cefalea OR 17,60 (IC95% 3,91 - 79,17) y rinorrea OR 8,24 (IC95% 1,75 - 38,66). No encontramos factores significativamente asociados a disminución de riesgo de COVID-19. No encontramos asociaciones estadísticamente significativas para desarrollo de COVID-19 de la edad, sexo, comorbilidades, la falta de uso consistente de barbijo N95, la exposición a maniobras generadoras de aerosoles que duran más de 15 minutos, la exposición a habitaciones de enfermos de COVID-19 sin realizar maniobras, el visitar habitaciones de pacientes COVID-19 excluyendo la realización de maniobras, las maniobras medicas, las maniobras generadoras de aerosoles y el tipo de exposición. Tampoco hallamos asociación significativa con el desarrollo de COVID-19 y Burnout o depresión. Debido a su baja frecuencia en esta población, no se pudieron evaluar las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus, EPOC, asma, enfermedad renal crónica y hepatopatía. Por la misma razón, tampoco se pudieron evaluar los siguientes síntomas: disnea, conjuntivitis, artralgia, rash, diarrea y náuseas/vómitos.

Discusión

En nuestro trabajo estudiamos el efecto de una estrategia de screening basado en serología para SARS-CoV-2 en personal de salud. Observamos una muy baja prevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en la población de estudio al ingreso, con solo 2 participantes, de los cuales uno era próximo al punto de corte para la positividad del método. Asimismo, la incidencia de COVID-19 en toda la cohorte de personal de salud con asistencia a pacientes con COVID 19 fue del 21,15%. Existen estudios de corte transversal que establecen una prevalencia de anticuerpos de tipo IgG para SARS-CoV-2 baja en esta población específica, con reportes que van del 0,9% al 9,4% (11,12). Nuestros resultados son comparables con estudios similares que se realizaron en Argentina (13) y en otros países, en poblaciones similares y durante el año 2020. No hallamos ningún caso asintomático mediante las serologías seriadas. Todas las personas con serología positiva para SARS-CoV-2 tuvieron síntomas de COVID-19. En el caso de aquellos con anticuerpos detectables al momento de entrar al estudio sin manifestación clínica, presentaron hisopados nasofaríngeos negativos para SARS-CoV-2. Todas las personas que tuvieron COVID-19 durante el estudio, elevaron anticuerpos de tipo IgG e IgM. El monitoreo seriado del personal de salud fue estudiado intensivamente durante el año 2020 para establecer su eficacia como herramienta de vigilancia para el personal de salud. Un estudio en Noruega incluyó 607 trabajadores de salud en quienes hallaron incrementos en la prevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en aquellos expuestos a pacientes con COVID-19 (14). En este estudio hallaron 21 personas con anticuerpos positivos al ingreso del estudio y 15 de ellas no recordaban haber tenido cuadros compatibles con COVID-19 previamente, de manera similar a aquellos en nuestro trabajo.

El dosaje bisemanal de anticuerpos anti SARS-CoV-2 no ofreció ninguna ventaja para identificar casos asintomáticos. Ningún caso de infección fue identificado de esta manera y todas las personas que adquirieron la enfermedad presentaron al menos un síntoma que motivó la sospecha. Las extracciones de sangre con regularidad no fueron aceptables para algunos participantes con aversión a las agujas o al dolor (4 participantes citaron esta razón para no aceptar la etapa de continuación del estudio).

No hallamos ningún caso de reinfecciones o recaídas de la enfermedad en aquellas personas que tuvieron COVID-19. Al momento de la redacción de este trabajo la evidencia sobre reinfección por COVID-19 sigue siendo un fenómeno poco frecuente (15) con 31 casos reportados en la bibliografía (16), aunque ya no quedan dudas de que es un evento plausible. En un estudio similar al nuestro realizado en el Reino Unido se observó que las tasas de reinfección en individuos con anticuerpos anti SARS-CoV-2 eran menores a las de aquellos que no tenían anticuerpos (11). El nivel de protección otorgado por estos anticuerpos es aún sujeto de debate. Se desconoce si únicamente servirían como marcador de exposición previa o podrían otorgar cierto nivel de protección, y cuánto tiempo duraría esa protección.

Al observar los factores de riesgo asociados a COVID-19, hallamos una asociación significativa con el haber estado en contacto con un conviviente con COVID-19 en el hogar. Esto demuestra que si bien ser un trabajador de la salud es un factor de riesgo establecido para tener

COVID-19, la vía de transmisión comunitaria tiene un rol crucial en el incremento de casos ya que la implementación de medidas sanitarias a este nivel es más costosa y compleja (17). En este estudio detectamos que alrededor de la mitad de los participantes presentaron algún grado de alteración del estado de ánimo medido con escalas estandarizadas. Si bien el burnout, la depresión y todas las repercusiones emocionales de la pandemia de SARS-CoV-2 son frecuentemente mencionadas como un efecto inevitable de ser un trabajador de salud (18), no deben dejar de ser monitoreadas de manera activa. Un evento como una pandemia es pasible de generar burnout o desórdenes de estrés post-traumático; poder identificar signos de estas condiciones de manera temprana conjuntamente con acciones a nivel individual y del sistema de salud, son fundamentales para mantener protegidos a los trabajadores de la salud, con un concepto de salud del personal expuesto más integral (19).

Entre las limitaciones de nuestro trabajo, las más destacables son el bajo número de eventos de exposición a situaciones con riesgo elevado de transmisión de SARS-CoV-2 en los participantes que no permitieron evaluar su asociación con el desarrollo de COVID-19. También, nuestros resultados pueden no ser aplicables en otros contextos de recursos más limitados donde la implementación de circuitos de atención médica exclusiva a personas con COVID-19 no es posible por cuestiones edilicias o por menor disponibilidad de personal o recursos. Respecto de las fortalezas, nuestro trabajo es uno de los pocos trabajos en nuestro país que realizaron un seguimiento integral y prolongado con una frecuencia alta de controles serológicos para SARS-CoV-2, incorporando a la vez información sobre la repercusión mental de la situación actual en personal de salud. También se realizó la evaluación de factores de riesgo para SARS-CoV-2 de manera reiterada a cada participante, lo que contribuyó a disminuir el sesgo de recuerdo asociado frecuentemente a la evaluación de exposiciones de riesgo.

Conclusiones

El monitoreo de personal de salud trabajando en la atención de personas con COVID-19 por serologías seriadas bisemanales no fue útil para detectar casos asintomáticos o pre sintomáticos, y tampoco casos nuevos de COVID-19. La transmisión del virus SARS-CoV-2 en el entorno domiciliario podría tener un papel relevante en los factores de riesgo para la enfermedad. Asimismo, las alteraciones emocionales causadas por la pandemia son un aspecto que no debe dejar de ser evaluado para realizar intervenciones oportunas.

Agradecimientos

A Productos Roche S.A.Q.e I. Argentina por apoyar este proyecto. A todos los participantes por su compromiso y sacrificio en la lucha contra el SARS-CoV-2. Al equipo de AIMI, por su apoyo y paciencia. A mi familia, a Natalia, y a Elisa.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con el estudio realizado.

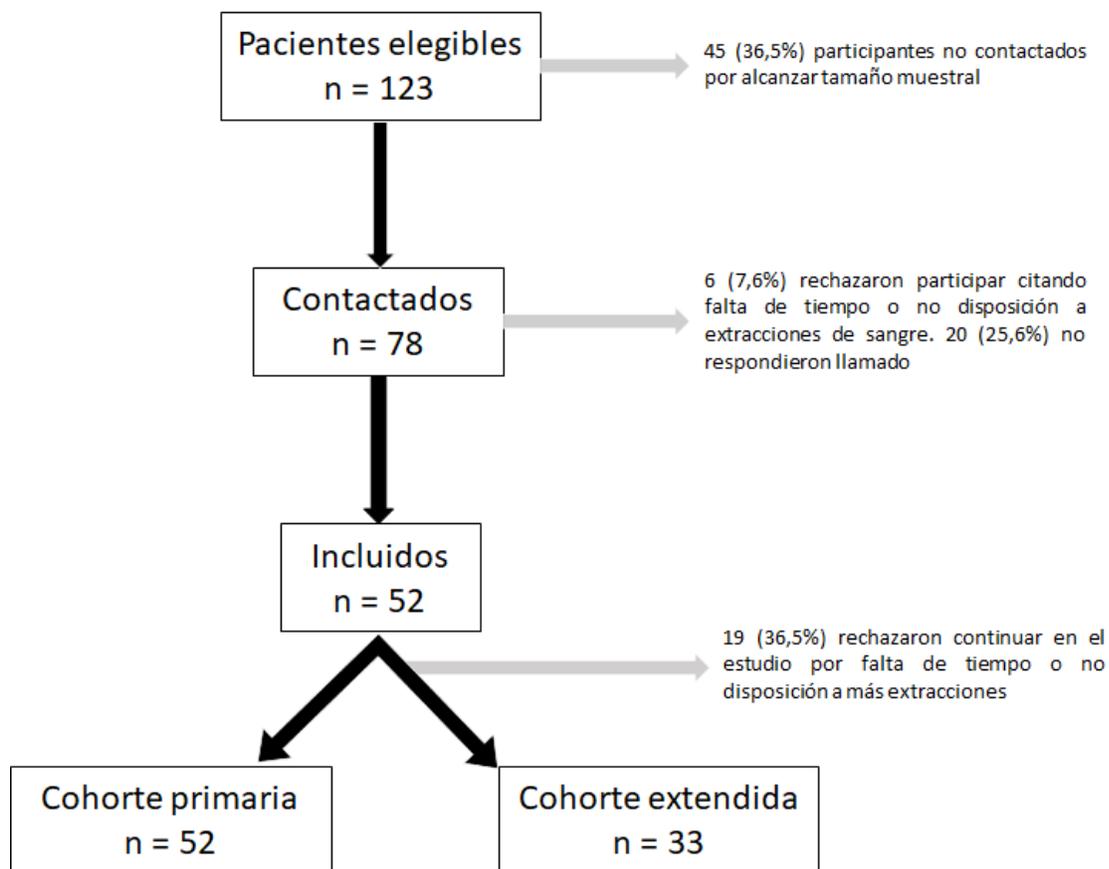
Tablas y Figuras**Figura 1.** Diagrama de flujo de participantes

Tabla 1. Características generales de los pacientes en la cohorte.

Características	n = 52
Edad (años)	32 (IIC 27,5 - 39,5)
Sexo masculino	31 (40,38%)
Enfermedad Cardiovascular	2 (3,85%)
Diabetes Mellitus	0 (0%)
Enfermedad Renal Crónica	0 (0%)
Hepatopatía	0 (0%)
Uso de IECA o ARA-2	0 (0%)
EPOC	0 (0%)
Asma	5 (9,62%)
Tabaquismo previo o actual	8 (15,38%)
Uso de corticoides	3 (5,77%)
Residente	22 (42,31%)
1er año de residencia	13 (56,52%)
2do año de residencia	4 (17,4%)
3er año de residencia	4 (17,4%)
4to año de residencia	2 (8,7%)
Horas semanales	48 (IIC 40 - 69,5)
Área de cuidados intensivos	14 (26,92%)
Internación general	30 (57,69%)
Servicio de Emergencias	8 (15,38%)
<i>Se reportan valores absolutos con sus porcentajes, y medianas con su intervalo intercuartil. Abreviaciones: EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IECA = Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; ARA-2 = Antagonistas del sistema Renina-Angiotensina II.</i>	

Figura 2. Gráfico de incidencia acumulada de casos de COVID-19.

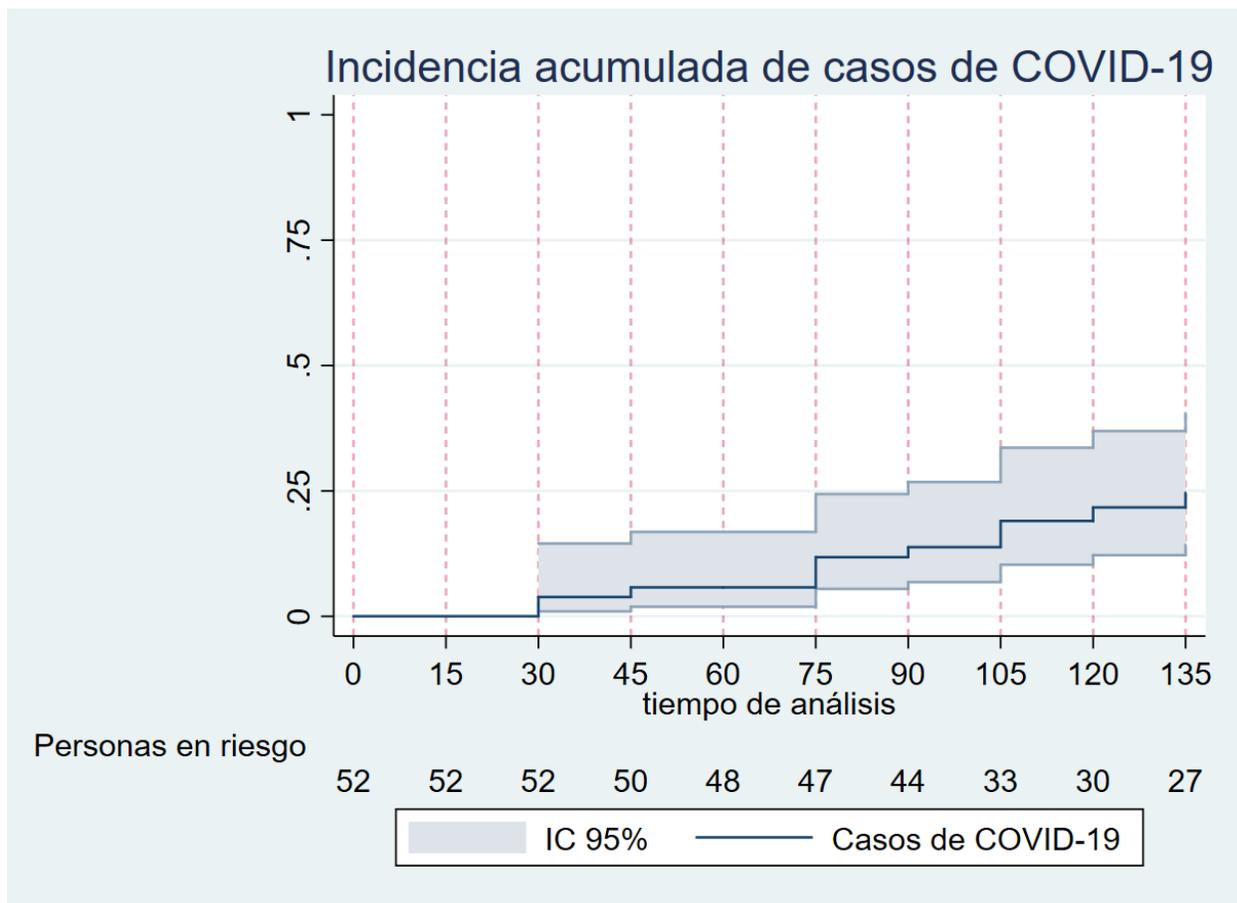


Tabla 2. Factores de riesgo de COVID-19 en los 15 días previos a la realización de serologías para determinación de anticuerpos para SARS-CoV-2. Se menciona la frecuencia de los mismos en base a su ocurrencia en períodos de 2 semanas de duración.

Variables	Período de medición (n = 429)	Con COVID-19 (n = 70)	Sin COVID-19 (n = 359)	p
Medidas de protección				
Contacto con pacientes con COVID-19	358 (83,45%)	7 (1,96%)	351 (98,04%)	0,073
Situaciones de alto riesgo de contagio de COVID-19	11 (2,56%)	0	11 (100%)	0,586
Uso adecuado de EPP autorreportado	417 (97,20%)	11 (2,64%)	406 (97,36%)	0,569
Conviviente con COVID-19 en el hogar	5 (1,27%)	2 (40%)	3 (60%)	0,007
Realización de maniobras generadoras de aerosoles	266 (67,68%)	5 (1,88%)	261 (98,12%)	0,110
Realización de prácticas no generadoras de aerosoles	317 (80,66%)	8 (2,52%)	309 (97,48%)	0,499
Realización de maniobras de duración mayor a 15 minutos	83 (21,12%)	3 (3,61%)	80 (96,39%)	0,612
Falta de uso de barbijo N95 cuando estaba indicado	16 (4,07%)	1 (6,25%)	15 (93,75%)	0,371
Falta de uso de barbijo quirúrgico cuando estaba indicado	1 (0,25%)	0	1 (100%)	0,865
Falta de uso de protección ocular cuando estaba indicada	12 (3,05%)	0	12 (100%)	0,550
Síntomas potenciales de COVID-19				
Fiebre	7 (1,63%)	5 (71,43%)	2 (28,57%)	<0,001
Tos	7 (1,63%)	2 (28,57%)	5 (71,43%)	0,012
Disnea	1 (0,23%)	0	1 (100%)	0,871
Conjuntivitis	1 (0,23%)	0	1 (100%)	0,871

Artralgia	2 (0,47%)	2 (100%)	0	0,001
Mialgia	10 (2,33%)	4 (40%)	6 (60%)	<0,001
Rash	2 (0,47%)	0	2 (100%)	0,818
Rinorrea	30 (3,99%)	3 (10%)	27 (90%)	0,035
Diarrea	7 (1,63%)	0	7 (100%)	0,665
Anosmia/Disgeusia	10 (2,33%)	7 (70%)	3 (30%)	<0,001
Astenia	17 (3,96%)	5 (29,41%)	12 (70,59%)	<0,001
Odinofagia*	20/374	2 (10%)	18 (90%)	0,112
Cefalea*	18/290	5 (27,78%)	13 (72,22%)	<0,001
Náuseas o Vómitos*	0	0	0	-
Depresión y Burnout				
MBI-HHS MD - Burnout	11/52 (22%)	5 (45,45%)	6 (54,55%)	0,482
MBI-HHS MD - Despersonalización	21/52 (40,38%)	6 (28,57%)	15 (71,43%)	0,281
MBI-HHS MD - Realización personal	7/52 (13,46%)	2 (28,57%)	5 (71,43%)	0,605
MBI-HHS MD - Cansancio	24/52 (46,15%)	6 (25%)	18 (75%)	0,530
Depresión	11/52 (22%)	4 (36,36%)	7 (63,64%)	0,229
Burnout y Depresión	9/52(17,31%)	4 (44,44%)	5 (55,56%)	0,060
<p><i>*Estos síntomas comenzaron a recolectarse desde el 15 de agosto del 2020, posterior a la fase de planeamiento del trabajo debido a su relevancia clínica fue establecida posteriormente a nivel global.</i></p> <p><i>Debido a su baja frecuencia en esta población, no se pudieron evaluar las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus, EPOC, asma, enfermedad renal crónica y hepatopatía. Tampoco se pudieron evaluar los siguientes síntomas, por la misma razón: disnea, conjuntivitis, artralgia, rash, diarrea y náuseas/vómitos.</i></p>				

Tabla 3. Factores de riesgo y síntomas en el episodio, OR ajustados por semana epidemiológica. Todos los OR fueron estimados con modelos de regresión logística condicional, considerando al paciente como un cluster y ajustados por semana epidemiológica.

Factores estudiados	Odds Ratio	IC95%	p
Características demográficas y Comorbilidades			
Edad (en incrementos de 10 años)	0,84	0,408 - 1,741	0,646
Sexo Masculino	1,18	0,348 - 4,014	0,788
Enfermedad cardiovascular	2,08	0,342 - 12,696	0,425
Tabaquismo	1,09	0,317 - 3,773	0,887
Cargo de residente	2,01	0,576 - 7,076	0,272
Cantidad de horas semanales trabajadas (en incrementos de 1 hora)	0,89	0,966 - 1,029	0,892
Semana epidemiológica	1,12	1,036 - 1,224	0,005
Síntomas potenciales de COVID-19			
Fiebre	172,53	28,828 - 1032,656	<0,001
Tos	16,68	3,064 - 90,807	0,001
Mialgia	41,97	8,088 - 217,846	<0,001
Rinorrea	8,24	1,755 - 38,667	0,008
Anosmia/Disgeusia	403,33	47,607 - 3417,029	<0,001
Odinofagia	4,68	0,823 - 26,621	0,082
Cefalea	17,60	3,914 - 79,177	<0,001
Medidas de protección			
Falta N95	3,02	0,364 - 25,095	0,305
Maniobras médicas de más de 15 minutos de duración	1,40	0,326 - 6,042	0,64
Presencia sin contacto	0,82	0,201 - 3,368	0,788
Contacto (no maniobras médicas)	0,46	0,115 - 1,881	0,283

Maniobras médicas sin aerosoles	0,74	0,182 - 3,073	0,688
Maniobras aerosolizantes	0,42	0,116 - 1,564	0,199
Conviviente con COVID-19 en el hogar	28,17	5,672 - 179,971	<0,001
Depresión y Burnout (global)			
Despersonalización	1,06	0,307 - 3,724	0,915
Realización Personal	1,18	0,219 - 6,434	0,842
Cansancio	1,16	0,330 - 4,108	0,812
Burnout	2,17	0,343 - 13,792	0,409
Score de Beck (por incremento de 1 unidad)	1,03	0,978 - 1,086	0,257
Depresión (como Beck \geq 17 puntos)	2,00	0,466 - 8,606	0,350
<p><i>Debido a su baja frecuencia en esta población, no se pudieron evaluar las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus, EPOC, asma, enfermedad renal crónica y hepatopatía. Tampoco se pudieron evaluar los siguientes síntomas, por la misma razón: disnea, conjuntivitis, artralgia, rash, diarrea y náuseas/vómitos.</i></p>			

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20;382(8):727–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. 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* [Internet]. 2020 Aug 24;9. Available from: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.58699>
3. Hughes MM. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 — United States, February 12–July 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 10];69. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6938a3.htm>
4. Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 21;173(2):120–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/M20-1632>
5. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Nov 10];88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437915/>
6. Emeribe AU, Abdullahi IN, Shuwa HA, Uzairue L, Musa S, Anka AU, et al. Humoral immunological kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and diagnostic performance of serological assays for coronavirus disease 2019: an analysis of global reports. *Int Health* [Internet]. 2021 Feb 23; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/inthealth/ihab005>
7. Dobaño C, Vidal M, Santano R, Jiménez A, Chi J, Barrios D, et al. Highly Sensitive and Specific Multiplex Antibody Assays To Quantify Immunoglobulins M, A, and G against SARS-CoV-2 Antigens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021 Jan 21;59(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01731-20>
8. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem* [Internet]. 2020 Apr 1;66(4):549–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
9. Maslach Burnout Inventory - Human Services Survey for Medical Personnel (MBI-HSS (MP)) - Assessments, Tests [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://www.mindgarden.com/315-mpi-human-services-survey-medical-personnel>
10. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation.

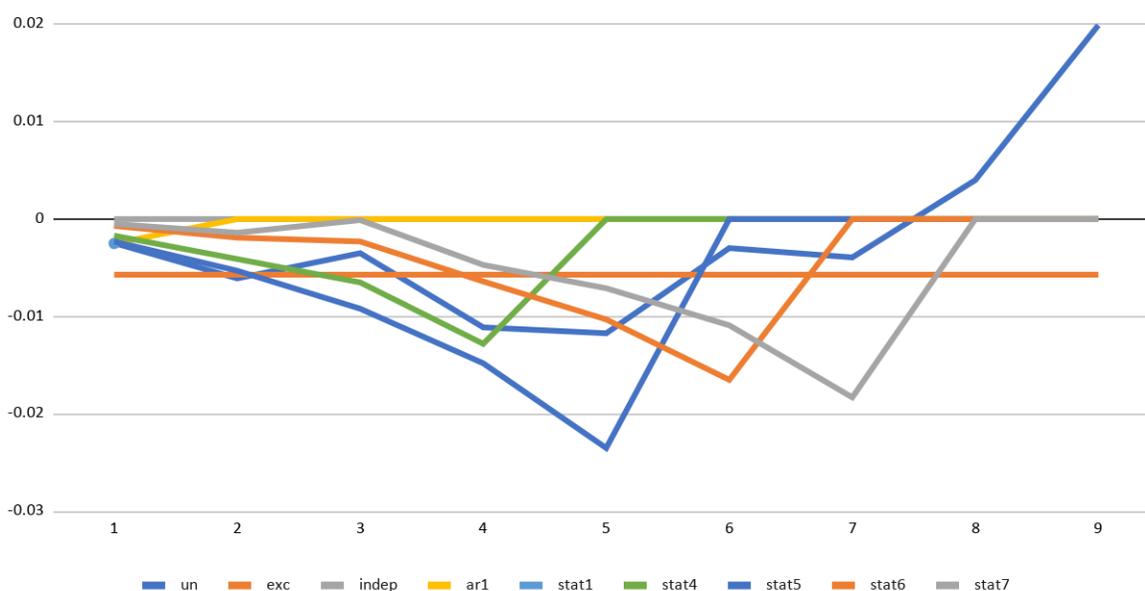
- Clin Psychol Rev [Internet]. 1988 Jan 1 [cited 2021 Mar 1];8(1):77–100. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](http://dx.doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
11. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 11;384(6):533–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034545>
 12. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife* [Internet]. 2020 May 11;9. Available from: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.58728>
 13. Insúa C, Stedile G, Figueroa V, Hernández C, Svartz A, Ferrero F, et al. Seroprevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en médicos de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2020;118(6):381–5. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a05.pdf>
 14. Trieu M-C, Bansal A, Madsen A, Zhou F, Sævik M, Vahokoski J, et al. SARS-CoV-2-Specific Neutralizing Antibody Responses in Norwegian Health Care Workers After the First Wave of COVID-19 Pandemic: A Prospective Cohort Study. *J Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb 24;223(4):589–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa737>
 15. Gousseff M, Penot P, Gallay L, Batisse D, Benech N, Bouiller K, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* [Internet]. 2020 Jun 30; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.073>
 16. Stokel-Walker C. What we know about covid-19 reinfection so far. *BMJ* [Internet]. 2021 Jan 19;372:n99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n99>
 17. Liu Y, Tang JW, Lam TTY. Transmission dynamics of the COVID-19 epidemic in England. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Apr 15];104:132. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7757353/>
 18. Dubey S, Biswas P, Ghosh R, Chatterjee S, Dubey MJ, Chatterjee S, et al. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020 Sep;14(5):779–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.035>
 19. Restauri N, Sheridan AD. Burnout and Posttraumatic Stress Disorder in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: Intersection, Impact, and Interventions. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020 Jul;17(7):921–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2020.05.021>

Anexos:

- 1. Evaluación de modelos de GEE**
- 2. Protocolo de investigación presentado al comité de ética institucional**
- 3. Manual de operaciones**
- 4. Operacionalización de variables**
- 5. Aprobación por el comité de ética institucional**

Anexo 1: Evaluación de modelos de GEE

Se exploraron diferentes alternativas de matriz de correlación entre las mediciones ordenadas en el tiempo utilizando el gráfico de correlación de residuos en función de los lags de tiempo (unstructured, independiente, autoregressive, banded, exchangeable, Toeplitz). Debido a la superposición de los diferentes patrones, se decidió utilizar una matriz de correlación intercambiable. Se ajustaron diferentes modelos de regresión logística bivariado utilizando ecuaciones estimadas generalizadas (generalized estimating equation - GEE) considerando como variable de resultado el desarrollo de COVID-19 con una matriz de correlación intercambiable y errores estándar sandwich robustos, ajustados por la semana epidemiológica. Este modelo es equivalente a un modelo de regresión logística condicional y permite considerar la natural correlación entre las estructuras de residuos de un mismo individuo a través del tiempo. Es decir, permite que las múltiples mediciones de la variable resultado estén anidadas en el individuo ajustadas por el tiempo. Es un modelo robusto para la presencia de datos perdidos o desbalanceo si la matriz de covarianzas está correctamente especificada. Se evaluó la asociación de cada variable explicativa con la variable de resultado utilizando el mismo modelo de regresión. Se presentan los odds ratios (OR) del modelo con sus intervalos de confianza de 95% (IC95%) y sus p valores.



Anexo 2: Protocolo de investigación presentado

Estudio serológico para COVID 19 en cohorte prospectiva de personal de salud. Protocolo 5566

Equipo de Investigadores

Infectología

Marisa Sanchez

Vanina Stanek

Comité de infecciones

Ines Staneloni

Medicina del Trabajo

Valeria Asprea

Servicio de Clínica Médica

Hernán Michelangelo

Laboratorio

Diego Arrigo

Martin Rolan

Facundo Seoane

Marisa Gimenez

Proyecto secuenciación y filogenética Covid

Julieta Trinks

Hernán García Rivello

Heidy Díaz de Arce

Marcelo Risk

Federico Jauk

Area de Investigacion en Medicina Interna/ Departamento de Investigación

M Leticia Peroni

Diego Sanchez Thomas

Cristina Elizondo

Diego Giunta

1. Introducción

COVID-19 (acrónimo del inglés coronavirus disease 2019) es la enfermedad por coronavirus causada por el virus SARS-CoV-2. Se detectó por primera vez en la ciudad china de Wuhan en la provincia de Hubei en diciembre de 2019. Habiendo llegado a más de 100 territorios, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia [1]. El primer caso detectado en Argentina se dio a conocer el 3 de marzo de 2020. Según el Reporte Diario de la situación de COVID-19 en Argentina del 8 de Abril de 2020, emitido por el Ministerio de Salud de la Nación, el total de casos confirmados en Argentina es de 1.715, de los cuales 60 fallecieron. Respecto a los casos confirmados, 738 (43%) son importados, 588 (34%) son contactos estrechos de casos confirmados, 205 (12%) son casos de circulación comunitaria y el resto se encuentra en investigación epidemiológica [2].

Al momento, los reportes de casos en personal de salud son escasos. Por ejemplo, una publicación del CDC de China con 44.672 casos confirmados al 17 de Febrero del 2020, indicó que 1688 (3.8%) correspondían a personal de salud, incluyendo 3 fallecimientos. En Italia, un reporte del 10 de Abril de 2020 informó 15.314 casos COVID en personal de salud, representando el 11% de todas las infecciones del país al momento [3,4].

La pandemia de SARS-CoV-2 puso en evidencia el rol fundamental de las medidas de seguridad, higiene y control de infecciones de los centros de salud y de la capacidad del sistema sanitario para proveer cuidados a los pacientes infectados. Al tratarse de un virus con un elevado índice de contagio, el riesgo de infección del personal de salud es muy elevado, por ejemplo en Italia es de alrededor del 20% [5,6]. Esto, combinado con la existencia de un gran número de personas asintomáticas o pre sintomáticas que excretan el virus [7], incrementa aún más el riesgo del personal de salud, tanto de adquirir el virus como de transmitirlo.

Por el momento en casos de COVID-19, una vez que un individuo se contagia, debe permanecer aislado por un tiempo determinado hasta que deje de tener la capacidad de transmitir el virus. A su vez, el personal de salud con contacto con caso sospechoso o confirmado debe aislarse para evitar la propagación. Esto supone un gran problema ya que inhabilita para trabajar por un período prolongado de tiempo a personas cuyo rol es vital en centros de salud y que en muchas ocasiones no presentan absolutamente ningún tipo de síntoma.

Desde el inicio de la pandemia, el diagnóstico de la enfermedad se basó en la detección de RNA de SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR [8]. Se observó que la técnica era eficaz para muestras respiratorias, obteniéndose mejores resultados en esputo [9]. Aún así, existe evidencia de que la misma tiene muchas imprecisiones y falsos negativos, reportándose casos de pacientes con resultados positivos que se negativizaban y volvían a positivizarse a los 8 días [10], o pacientes en quienes el test se volvía positivo al realizarlo por tercera vez durante su internación [11].

Se estima además que un 17,9% de individuos podrían tener una infección asintomática [12] y esta población sería muy difícil de detectar basándose únicamente en métodos moleculares. No solamente es menos probable que individuos sin síntomas sean testeados sino que también por los patrones irregulares de excreción viral observados y las limitaciones de la técnica quedarían individuos mal clasificados como no-enfermos. La adición de la medición de títulos de anticuerpos en contra del virus de tipo IgM o IgG incrementa marcadamente la sensibilidad del diagnóstico ya que permite captar a aquellas personas que ya no excretan el virus y no son detectables por métodos moleculares. A su vez el título de anticuerpos podría relacionarse con la severidad de la enfermedad [13]. Todavía no se conoce con claridad cuál es el comportamiento de las curvas de positividad de PCR, IgM e IgG en el tiempo, como así tampoco el título exacto de anticuerpos protectores. En un metaanálisis reciente la frecuencia de infección asintomática en personal de salud estaba cerca del 40% [14].

Los distintos sistemas de salud definieron estrategias diferentes para la protección de su personal de salud frente a los contactos de COVID-19. Estas estrategias incluyen también el cuidado frente a infecciones y el retorno a las actividades asistenciales luego de la infección. Países como China establecieron que para regresar al trabajo, su personal de salud debía estar afebril por 3 días, presentar 2 PCR (-) para SARS-CoV-2 separadas por 24 horas, mejoría de los síntomas respiratorios y una mejoría evidente en radiografía de tórax [10]. El CDC recomienda permitir el regreso del personal al trabajo si permanecen afebriles sin utilizar ningún tipo de antipiréticos, presentan mejoría de los síntomas respiratorios y tienen dos PCR (-) en hisopado nasofaríngeo, separadas por 24 horas. También proponen una estrategia sin basarse en tests que requiere mejoría clínica y haber permanecido afebriles por 3 días, y que hayan transcurrido al menos 7 días desde el inicio de los síntomas [15]. El European Center for Disease Control recomienda que dicho lapso sea de 8 días, y lo prolonga inclusive a 14 días en casos de enfermedad severa [16].

Considerando que actualmente el número de casos está en ascenso, que el personal de salud está particularmente expuesto y que la falta de recurso humano en los hospitales debe ser atenuada de la manera más eficiente posible, es fundamental elaborar un protocolo de diagnóstico de enfermedad y de reincorporación a la actividad hospitalaria para el personal de salud. Definimos una estrategia de seguimiento basada en el automonitoreo de síntomas con serología para detección de IgM e IgG anti SARS-CoV-2 en personal de salud. Nos proponemos estimar la incidencia de nuevos casos y la incidencia de reinfecciones en una cohorte de personal de salud con atención de pacientes durante la pandemia de SARS-CoV-2 seguida con la estrategia propuesta.

2. Preguntas

1. ¿Cuál es la prevalencia de evidencia serológica de contacto con SARS-CoV-2? ¿Como cambia la prevalencia en el tiempo?

2. ¿Cómo se modifica la curva de anticuerpos en el tiempo? ¿En qué momento desaparecen los anticuerpos IgM y sólo queda respuesta IgG?
3. ¿Personal de salud con IgG positiva puede reinfectarse? ¿Depende esto del nivel de anticuerpos? ¿De existir ese nivel, qué nivel? ¿Depende de si hubo infección clínica manifiesta o no previa?

3. Objetivos

3.1. Objetivos primarios

Se implementará un sistema de manejo del personal de salud basado en la serología para SARS-CoV-2 según se describe a continuación.

1. Estimar la prevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 y casos asintomáticos con PCR positiva en personal de salud basal.
2. Estimar la incidencia de nuevos casos de contacto a través de anticuerpos anti SARS-CoV-2 o clínica compatible y confirmación serológica en personal de salud negativo.
3. Estimar la incidencia de infecciones o reactivaciones clínicas en personal de salud con serología positiva de contacto.

3.2. Objetivos secundarios

1. Describir la presentación clínica y la fuente de contagio de los casos prevalentes que presentan anticuerpos positivos al ingreso al estudio.
2. Describir la presentación clínica y la fuente de contagio de los casos incidentes que presentan clínica compatible y confirmación serológica o que sólo positivizan anticuerpos durante el seguimiento.
3. Estimar la proporción de casos asintomáticos en personal de salud.
4. Evaluar factores asociados a infección incidente con SARS-CoV-2.
5. Describir la forma de presentación clínica, evolución y severidad del personal de salud que presenten reinfecciones o reactivaciones de COVID-19.
6. Explorar las diferencias en las concentraciones de inmunoglobulinas sérica en los participantes que presenten reactivaciones o reinfecciones versus los que no las presenten.

7. Estimar las curvas de anticuerpos y explorar la asociación entre niveles de anticuerpos y severidad de la infección.

4. Materiales y Métodos

4.1. Diseño

Se utilizará una cohorte prospectiva de personal de salud que trabajan en contacto con pacientes en el Hospital Italiano Buenos Aires Central en la central de emergencias de adultos o internación. Se incluirá personal de salud que esté con pacientes sospechosos y positivos para COVID-19.

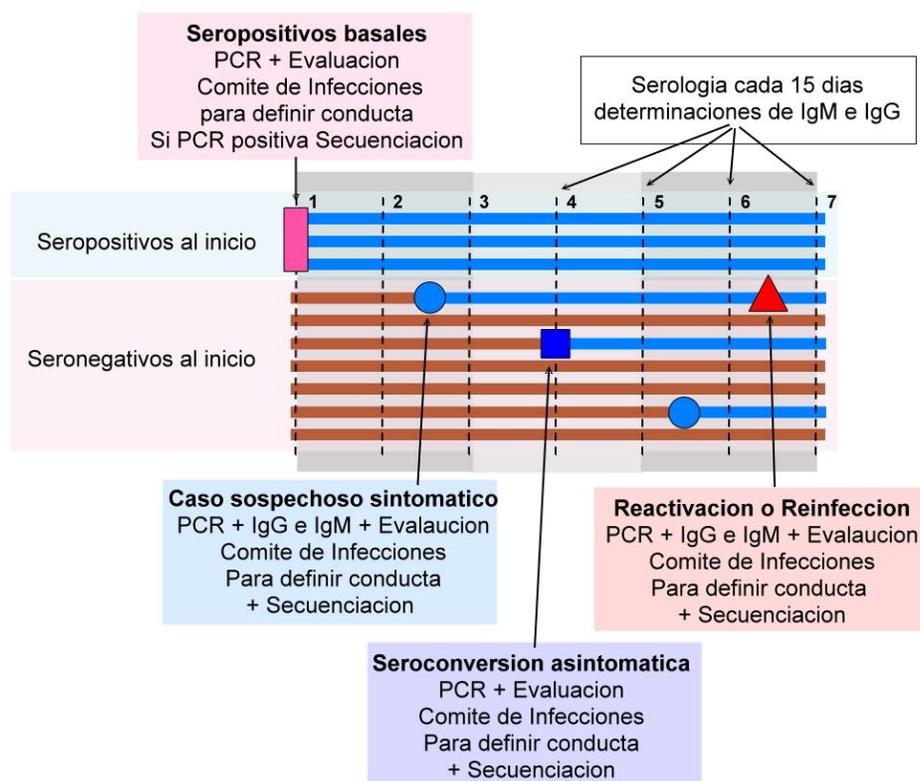
Se incluirán los participantes en la fecha de inicio de seguimiento y se los seguirá en el tiempo hasta el final administrativo del estudio a los 3 meses del inicio de seguimiento o al finalizar la pandemia según el boletín oficial, lo que ocurriera primero. El seguimiento corresponde a una cohorte clásica con autorreporte de síntomas respiratorios y fiebre. Se realizarán determinaciones de anticuerpos cada 15 días tanto en los casos prevalentes como en los que no hayan tenido COVID-19.

El seguimiento de los participantes se realizará de la siguiente manera:

	No expuestos a COVID-19	Expuestos y curados
Evaluación Basal	IgM IgG	IgM IgG
Seguimiento serológico	IgM e IgG cada 15 días	IgM e IgG cada 15 días
Automonitoreo de síntomas (síntomas respiratorios y fiebre)	Diario	Diario
Evaluación de caso sospechoso o seroconversion serológica	PCR IgM IgG Evaluación, manejo clínico y aislamiento de acuerdo a recomendaciones vigentes	
Evaluación de reactivación o reinfección		PCR IgM IgG Evaluación, manejo clínico

		y aislamiento de acuerdo a recomendaciones vigentes
--	--	---

Los participantes con anticuerpos positivos prevalentes al inicio de la cohorte serán interrogados para identificar síntomas y forma de presentación. Potencial fuente de contagio o nexo epidemiológico. Se definirá si se tratan de enfermos asintomáticos o curados de acuerdo a PCR en muestra de hisopado según tabla a continuación. Se tomarán medidas de acuerdo con la clasificación de cada participante en base a serología y PCR. Los participantes que tengan anticuerpos negativos serán seguidos hasta que presenten síntomas sospechosos de acuerdo a definición de caso vigente y confirmación de COVID-19 o que positivicen anticuerpos, o hasta la finalización del estudio. En los primeros dos casos se determinará si se trata de pacientes curados o con enfermedad en actividad de acuerdo a la siguiente tabla y se tomarán las medidas apropiadas para cada caso. Tanto los participantes que hayan resuelto la fase sintomática como los que finalmente positivizan anticuerpos, pasarán a la rama de participantes con anticuerpos positivos y continuarán su seguimiento con automonitoreo de síntomas y serología seriada. El siguiente gráfico muestra el seguimiento de los participantes durante el estudio. Las líneas representan los participantes. Las líneas azules son participantes positivos para IgM o IgG. Las líneas marrones representa los participantes negativos para IgM e IgG. Las líneas punteadas representan las determinaciones de anticuerpos cada 15 días. El rectángulo magenta marca los participantes seropositivos al inicio. Los círculos celestes marcan las infecciones sintomáticas. El cuadrado azul marca los potenciales seroconversiones asintomáticas. El triángulo rojo señala las reactivaciones o reinfecciones.



Durante el episodio de enfermedad incidente o reinfección se seguirán los participantes hasta la resolución de la infección de acuerdo con recomendación vigente, posteriormente se reiniciará PCR control y serología al día 21.

Los participantes COVID-19 negativos con serología negativa, seguirán el plan de medidas de aislamiento y cuidado definidas para todo el personal de salud en el contexto de la pandemia según recomendación del comité de crisis HIBA. Debido a que los pacientes con infección previa se consideran curados y es razonable pensar que se encuentran protegidos al menos el primer año seguirán medidas de aislamiento especiales para personal de salud inmunizado con el fin de no diseminar la enfermedad según se describe en la siguiente tabla. Las medidas y recomendaciones de protección personal serán idénticas en ambos grupos. La siguiente tabla presenta la recomendación para cada uno de los grupos de personal de salud en base a la clasificación serológica:

Grupo	Persona no expuesta a COVID-19	Persona en fase aguda de transmisibilidad	Fase Intermedia	Fase convaleciente	Persona expuesta y curada
PCR	Negativo	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa
IgM	Negativo	Positivo o negativo	Positiva	Positiva	Negativa

IgG	Negativo	Positivo o negativo	Positivo o Negativo	Positiva	Positiva
Síntomas respiratorios y fiebre	Sin síntomas	Con/Sin síntomas	Sin síntomas	Sin síntomas	Sin síntomas
Conducta	Reforzar Medidas Preventivas y Licencia habitual frente a situación de exposición sin protección	IgM e IgG negativa: licencia por 21 días y hacer PCR a los 21 días, si positiva continúa licencia, si es negativa IgM e IgG. IgM positiva, IgG negativa o positiva: licencia por 7 días y nueva PCR a los 7 días: si es positiva continua licencia y si es negativa IgM e IgG	IgM positiva con IgG negativa: continúa licencia, repetir IgG a los 7 días, si IgG positiva pasar a columna siguiente, si IgG negativa repetir a los 7 días	Pasaporte de inmunidad: actividad normal, no requiere licencia en situación de exposición accidental + Medidas Preventivas	Pasaporte de inmunidad: actividad normal, no requiere licencia en situación de exposición accidental + Medidas preventivas

Si bien para las personas expuestas y curadas se recomendará pasaporte de inmunidad, no requiriendo licencia ante exposición accidental, se acordara la conducta con el participante en cada caso.

Debido a que la pandemia y el conocimiento sobre su comportamiento son dinámicos, las medidas de aislamiento, de tratamiento, de protección, de diagnóstico o de cuidado son dinámicas y cambian en función de la actualización de las recomendaciones.

4.2. Ámbito

El HIBA es un hospital universitario de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El Hospital atiende aproximadamente 2,8 millones de consultas ambulatorias anuales, gestiona 46500 egresos y 52000 procedimientos quirúrgicos en sus 41 quirófanos. Cuenta con 785 camas de las cuales 200 se destinan a cuidados críticos. Su equipo de trabajo está conformado por 9237 personas: 3400 médicos, 3337 miembros del staff de salud y 2500 personas de los sectores administrativos. Durante la pandemia por SARS-CoV-2 recibió licencia por múltiples motivos (población de riesgo, cuidado de familiar, embarazo, viaje reciente, contacto estrecho, etc) un 5,3% de los trabajadores del hospital.

El Hospital Italiano de Buenos Aires cuenta con un sistema prepago con alrededor de 165.000 afiliados al Plan de Salud Hospital Italiano. La atención de los afiliados al Plan de Salud es

exclusiva dentro de este sistema hospitalario en su sede central, el hospital de San Justo Agustín Rocca y sus 16 centros periféricos de atención.

Durante la pandemia a SARS-CoV-2 el HIBA definió un comité de crisis que diseñó un plan de acción para la atención de los pacientes afectados de COVID-19. La atención de pacientes tanto en el ámbito de internación como en la central de emergencias se ha sectorizado, para eficientizar el uso de equipamiento de protección personal y lo más importante, promover una asistencia segura tanto al personal de salud como a la población asistida. Por otro lado, se promovió que los planteles asistenciales que brindan atención a esta población, desarrollen jornadas de trabajo semanales con períodos con cuarentenas de igual duración para disminuir la exposición al riesgo.

4.3. Población

4.3.1. Criterios de Inclusión

Se incluirá en el estudio una muestra del personal de salud que trabaje con pacientes según los siguientes criterios:

1. Personal de salud (médicos).
2. En actividad asistencial con pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 en la central de emergencias o en sala de internación general y/o unidades de cuidados intensivos de adultos.
3. Sede central y San Justo del HIBA.
4. que presente atención profesional exclusiva en HIBA

4.3.2. Criterios de Exclusión

1. Negativa a participar o al proceso de consentimiento informado.
2. Presencia de síntomas compatibles con COVID-19 en los 14 días previos al ingreso al estudio.

4.4. Eventos del estudio y definición de variables

4.4.1. Eventos primarios

1. Prevalencia de Anticuerpos positivos IgG e IgM basal, medidos con un Enzimoimmunoensayo (EIA) semi cuantitativo por quimioluminiscencia (CLIA), en suero.
2. Título de anticuerpos IgG e IgM basal cada 15 días o al momento de la infección activa o reactivación (ver Anexo 2). Detección semi cuantitativa de concentraciones sericas de IgM e IgG)
3. Incidencia de nuevos casos durante el seguimiento de acuerdo a episodios sintomáticos (clínica compatible de acuerdo a definición de caso y confirmación por PCR) + episodios asintomáticos confirmados por serología

4. Incidencia de Reinfecciones o reactivaciones de SARS-CoV-2 con nueva evidencia de síntomas y PCR positivo
5. Proporción de pacientes con COVID-19 asintomáticos en personal de salud.

4.4.2. Descripción de presentación clínica para los casos prevalentes o incidentes o reactivaciones

1. Sintomático o asintomático
2. Infección primaria, Reinfección/Reactivación
3. Tiempo entre el inicio de síntomas y la consulta para los pacientes sintomáticos
4. Tiempo entre el inicio de síntomas y el primer autorreporte de síntomas relacionados
5. Tiempo entre resolución de una infección y reinfecciones o reactivaciones para las reinfecciones o reactivaciones
6. Signos vitales y medidas basales de acuerdo a recomendación clínica vigente: Temperatura axilar; presión arterial sistólica/diastólica; frecuencia cardíaca; frecuencia respiratoria; SpO² a aire ambiente; peso en kg; talla
7. Síntomas: Fiebre, artralgias, mialgias, rinorrea, tos, astenia, disnea, conjuntivitis, rash cutáneo, diarrea, alteración del gusto/olfato
8. Parámetros de laboratorio al ingreso de acuerdo a recomendación clínica vigente: Hemograma, fórmula leucocitaria, eritrosedimentación, proteína C reactiva
9. Reinfecciones o Reactivaciones. Para los pacientes que presenten reactivaciones, en las muestras del diagnóstico inicial y de la reinfección o la reactivación, se estudiará el genoma del SARS-CoV-2. Debido a la dinámica del conocimiento a medida que transcurre la pandemia, esta metodología puede cambiar de acuerdo a información disponible al momento de clasificar las eventuales reactivaciones o reinfecciones. Se secuenciará el genoma viral de la muestra inicial y de la muestra correspondiente a la reinfección/reactivación. Se clasificará como misma cepa o diferente, que en el contexto del estudio se interpretará como Reactivación o Reinfección, respectivamente (ver Anexo 3. Amplificación, secuenciación y análisis filogenético y filogeográfico).

4.4.3. Caracterización de la Fuente de contagio para los casos de COVID-19

1. Caso intrahospitalario
2. Caso sin nexo epidemiológico identificable
3. Antecedentes de viaje internacional en los últimos 14 días; país en el que estuvo
4. Contacto con caso COVID-19 confirmado o sospechoso

4.4.4. Factores asociados a Infección primaria, Reinfección o Reactivación

1. Edad
2. Sexo

3. Presencia de comorbilidades: diabetes mellitus; obesidad; inmunosupresión primaria o secundaria; hepatopatía; hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular; enfermedad renal crónica
4. Medicación concomitante: AINEs, IECA, Corticoides
5. Ansiedad, burnout, depresión
6. Profesión actual
7. Trabajo en: unidad de cuidados intensivos; internación general; área de emergencias; quirófanos
8. Cantidad de horas semanales trabajadas en la semana previa a la infección sintomática o asintomática
9. Contacto con paciente COVID positivo. Tiempo desde el contacto
10. Medidas de protección utilizadas ante paciente con sospecha de COVID-19.
11. Ocurrencia de exposición de riesgo; tipo de exposición de riesgo

4.4.5. Evolución de caso de Infección primaria, Reinfeción o Reactivación

12. Requirió internación
13. Requirió Oxígeno
14. Requirió asistencia respiratoria
15. Requirió internación en unidad cerrada
16. Estadía total
17. Dias de unidad cerrada
18. Condición al alta
19. Reinicio de actividad laboral. Tiempo al que reinicia actividad laboral
20. Resultado PCR para reinicio de actividad
21. Condición a 7, 14, 21 y 30 días: Muerte, Internación en UTIA con asistencia respiratoria mecánica, Internación en UTIA o en sala general con requerimiento de oxígeno suplementario, Internación en UTIA o en sala general sin requerimiento de oxígeno suplementario, Alta domiciliaria sin restitución completa de sus funciones físicas, Alta domiciliaria con restitución completa de sus funciones físicas

4.5. Consideraciones estadísticas

4.5.1. Muestreo y cálculo muestral

Uno de los principales objetivos del estudio es estimar la incidencia de nuevas infecciones en personal de salud en contacto con pacientes durante la pandemia. Para estimar aproximadamente un 20% de nuevos casos [5], con un intervalo de confianza de 95% con una hemiamplitud de +/- 10%, se requiere incluir al menos 50 participantes. Con este tamaño muestral es posible estimar un intervalo de confianza de 95% entre 11% y 33%.

4.5.2. Plan de análisis estadístico

Se presentarán las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil según distribución observada. Se presentarán las variables categóricas como frecuencia absoluta y relativa en porcentajes.

Se estimará la prevalencia de contacto con SARS-CoV-2, la incidencia de nuevo contacto y las eventuales reactivaciones con sus intervalos de confianza de 95% utilizando la aproximación de Wilson.

Se utilizará el método de Kaplan Meier para estimar la proporción libre de eventos de nuevas infecciones incidentes o reinfecciones.

Se evaluará la hipótesis nula de ausencia de asociación entre las nuevas infecciones y diferentes factores de riesgo utilizando un modelo univariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Con las variables estadísticamente significativas en los análisis univariados y las consideradas clínicamente relevantes por el grupo investigador, se ajustará un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariado. Se presentarán los Hazard Ratios crudos y ajustados con sus intervalos de confianza del 95%.

Se repetirá el análisis considerando el subgrupo de participantes con contacto previo con SARS-CoV-2 (prevalentes) más los casos incidentes durante el seguimiento, considerando como evento de resultado la eventual reinfección o reactivación.

Como análisis de subgrupos, se planea repetir el análisis por grupo de actividad del personal de salud, por grupo etario y por sexo.

Se considerarán como estadísticamente significativas las probabilidades menores a 0,05. El análisis estadístico se realizará utilizando el software STATA versión 14.2 (Texas USA).

5. Consideraciones Éticas

La participación del estudio será en todos los casos voluntaria y certificada por el proceso de consentimiento informado.

El presente proyecto en su conjunto se llevará adelante dentro del marco establecido por la Declaración de Helsinki, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6, la Disposición 6677/10 de ANMAT y la resolución 1480/11 del Ministerio de Salud de la Nación en relación a la investigación sobre seres humanos.

Todos los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad de manera de-identificada, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

La participación en el estudio no representa ningún riesgo adicional para los participantes incluidos ya que la participación en el protocolo no incluye ninguna intervención de tipo experimental y el control clínico, la atención médica y tratamiento de todos los participantes que lo requiriese, será llevada a cabo de acuerdo a los lineamientos actuales en el contexto de la pandemia COVID-19. El protocolo implica la toma de muestras mediante hisopado de cavidad oral o nasal, esputo y extracciones de sangre periférica por vía venosa, que puede conllevar un pequeño riesgo de hematoma en el sitio de punción o infección del mismo. Estos eventos suelen ser leves y transitorios. Todos los gastos del estudio serán cubiertos por el financiamiento del estudio, sin generar gastos adicionales ni para los participantes ni para su cobertura en salud.

El protocolo y su consentimiento informado escrito, serán sometidos a evaluación y aprobación por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires y registrados en clinicaltrials.gov para asegurar el acceso gratuito al protocolo y a sus resultados principales.

De acuerdo a lo dispuesto por el Gobierno de la Provincia de Buenos Aires en la disposición número IF-2020-06916641-GDEBA-CECMSALGP, referencia “Procedimientos de Consentimiento durante Pandemia COVID 19”, aquellos participantes que por motivos de aislamiento o riesgo para la salud del personal hospitalario no puedan firmar el consentimiento informado al momento de ingresar al estudio, podrán dar su consentimiento inicialmente de manera oral y luego, cuando dichas circunstancias hayan cesado, realizar la firma del mismo para cumplir con las disposiciones vigentes.

En todos los participantes se utilizarán las medidas de protección personal generales y específicas para cada situación según recomendación vigente al momento del reclutamiento de acuerdo al Comité de Infecciones del Hospital Italiano disponible en la intranet. El consentimiento será provisto de manera electrónica y la comunicación se realizará de manera telefónica con los participantes. Se proveerá una versión electrónica del consentimiento que firmaran el participante y el investigador. Se archiva una versión electrónica en PDF del consentimiento con ambas firmas y fechas de firma, con copia al participante y al investigador. El investigador imprimirá esta copia y la archiva como parte de los documentos del estudio. Con este procedimiento propuesto, se minimiza la posibilidad de contagio entre personas sin uso de elementos de protección personal adicionales.

El estudio fue registrado en la base de registro abierta de estudios de investigación [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) con el numero de registro NCT04387890.

6. Declaración de conflicto de interés

Los investigadores de este estudio declaramos no presentar conflictos de interés relacionados con el diseño, implementación o difusión del mismo que declarar.

7. Presupuesto y financiamiento

Se buscará fuentes de financiamiento para cubrir los gastos relacionados con las determinaciones de anticuerpos seriadas.

	Precio por unidad	Cantidad por paciente	Costo total por paciente	Total
Determinación de IgM e IgG	3 000 pesos	6	18 000 pesos	900 000 pesos
rtPCR	2 000 pesos	1	2 000 pesos	100 000 pesos
Total				1 000 000 pesos

8. Referencias bibliográficas

1. Hazrum F. OPS/OMS Argentina - La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia | OPS/OMS. In: Pan American Health Organization / World Health Organization [Internet]. 12 Mar 2020 [cited 9 Apr 2020]. Available: https://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=10436:la-oms-caracteriza-a-covid-19-como-una-pandemia&Itemid=226
2. Informe diario. In: Argentina.gob.ar [Internet]. 5 Mar 2020 [cited 9 Apr 2020]. Available: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario>
3. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. [cited 14 Apr 2020]. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 82. [cited 14 Apr 2020]. Available: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200411-sitrep-82-covid-19.pdf?sfvrsn=74a5d15_2
5. The Lancet. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020;395: 922.
6. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30627-9
7. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69: 377–381.
8. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*. 2020. doi:10.1093/clinchem/hvaa029
9. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa345
10. Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa398
11. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability Issues of RT-PCR Testing of SARS-CoV-2 for Hospitalized Patients Clinically Diagnosed with COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020. doi:10.1002/jmv.25786
12. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25.

doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180

13. Zhao J Jr, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
14. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Healthcare Workers: A Living Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol*. 2020. doi:10.1093/aje/kwaa191
15. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 7 Apr 2020 [cited 9 Apr 2020]. Available: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/return-to-work.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhealthcare-facilities%2Fhcp-return-work.html
16. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19 – first update. In: European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. 8 Apr 2020 [cited 13 Apr 2020]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation>
17. Elbe S, Buckland-Merrett G. Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health. *Global Challenges*. 2017. pp. 33–46. doi:10.1002/gch2.1018
18. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382: 1199–1207.
19. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020. doi:10.7326/M20-0504
20. Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. Early Release - Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases - Volume 26, Number 6—June 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cited 6 Apr 2020]. doi:10.3201/eid2606.200357
21. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020. doi:10.1007/s11427-020-1661-4
22. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier

- Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.2565
23. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
 24. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310
 25. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395: 514–523.
 26. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 27. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38: 1–9.
 28. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2007;13: 1562–1564.
 29. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. doi:10.1101/2020.03.13.990226
 30. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25727
 31. Long Q-X, Deng H-J, Chen J, Hu J, Liu B-Z, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
 32. Zhao J Jr, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. medRxiv; 2020.
 33. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9: 386–389.

Protocolo: Anexo 1 - Consentimiento informado

Seguimiento de personal de salud basado en serología anti COVID-19. Protocolo 5566. Formulario de Consentimiento Informado.

Introducción: COVID-19 (acrónimo del inglés coronavirus disease 2019) es la enfermedad por coronavirus causada por el virus SARS-CoV-2. Se detectó por primera vez en la ciudad china de Wuhan (provincia de Hubei) en diciembre de 2019. Habiendo llegado a más de 100 territorios, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia. La pandemia de SARS-CoV-2 puso en evidencia el rol fundamental de la capacidad del sistema sanitario de hacerle frente al virus. Al tratarse de un virus con un elevado índice de contagio, el riesgo del personal de salud de adquirirlo es muy elevado.

En el Hospital Italiano estamos trabajando para cuidar mejor a nuestros pacientes y a nuestro personal de atención. Debido a que usted forma parte del personal dedicado a la atención de pacientes infectados con SARS-CoV-2 lo invitamos a formar parte de este estudio para evaluar la respuesta inmunológica del personal de salud frente a la potencial exposición a SARS-CoV-2 y cuáles son las características que tienen aquellos que desarrollan anticuerpos en el tiempo de exposición laboral específica por su actividad profesional.

Consentimiento informado: Participación en el ESTUDIO

Si usted acepta participar de este estudio, el seguimiento y cuidado de su salud se realizará según las recomendaciones hospitalarias que se basan en la mejor evidencia científica hasta el momento y actualizadas por el comité de crisis interdisciplinario conformado en el contexto de la pandemia de COVID-19. La participación en este estudio implicará tener un seguimiento estricto de sus síntomas y el comportamiento serológico (presentación de anticuerpos) en el tiempo que dure la pandemia. Sus síntomas serán a través de un seguimiento clínico en su lugar de trabajo y a través del autorreporte cada vez que usted lo crea necesario. El comportamiento serológico se realizará con una extracción de sangre cada quince días mientras siga trabajando en la atención de pacientes con SARS-CoV-2.

Si usted tiene inmunidad para SARS-CoV-2, no se le recomendará aislamiento frente a exposiciones accidentales, pero el comité de infecciones consensará con usted la medida a tomar ante eventuales exposiciones accidentales en cada caso. La participación en este estudio es **voluntaria**. Usted puede decidir en cualquier momento retirar sus datos de este estudio con sólo comunicarlo personalmente al Dr Diego Giunta, esto no modifica en ninguna medida su atención médica en el caso de ser requerida dada su exposición laboral habitual ni se verá afectada su relación laboral. La participación del estudio no ocasionará ningún gasto adicional para usted o su cobertura médica. Todos los datos, las respuestas y los resultados del seguimiento que se realice durante su participación en el estudio son personales y privados y su identidad es confidencial y serán tratados con máxima confidencialidad. Usted tiene el derecho de acceder y rectificar sus datos en cualquier momento, sin costo alguno y con solo

solicitarlo ante el responsable del estudio, en cumplimiento con la Disposición N° 10/08 Ley N° 25.326 establecida por la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales.

Beneficios

Usted no tendrá ningún beneficio directo por la participación de este estudio. Los conocimientos generados con este estudio podrían potencialmente brindar información valiosa para el manejo del personal de salud que atiende a los pacientes con SARS-CoV-2 en el contexto de una pandemia optimizando y protegiendo al personal de salud clave para la atención de pacientes.

Riesgos

No se esperan riesgos por su participación en el estudio. Las molestias ocasionadas por la extracción de sangre serán leves y transitorias, similares a otras veces que le han sacado sangre para un laboratorio de rutina. Las medidas de seguimiento clínico activo y de autoreporte serán sencillas y no interferirán en gran medida ni en su trabajo diario ni en su tiempo de descanso.

Contactos y Dudas

Ante cualquier duda con respecto al estudio comunicarse con los investigadores del estudio Dr Diego Giunta mail diego.giunta@hospitalitaliano.org.ar o al teléfono 011 4959 0200 internos 9412 entre las 9 y 12 hs. Este protocolo y su consentimiento informado fueron evaluados y aprobados por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires. La Dirección del Hospital Italiano autorizó la realización de este estudio en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Si usted tiene alguna duda acerca de sus derechos como sujeto de investigación, o quejas respecto de este estudio, deberá llamar al Comité de Ética de Protocolos de Investigación, Coordinador: Dr. Augusto Pérez al teléfono 011 4959 0200 al interno 8450. Estos comités fueron establecidos para ayudar a proteger los derechos de los sujetos de investigación. Le agradecemos mucho su participación y quedamos a su disposición para sugerencias o comentarios.

Firma Participante	Firma Investigador
Aclaración Participante	Aclaración Investigador
Fecha: __/__/____ Hora: _____	Fecha: __/__/____ Hora: _____

Protocolo - Anexo 2. Detección semi cuantitativa de concentraciones sericas de IgM e IgG

El principio del ensayo es un Inmunoensayo de quimioluminiscencia indirecta (CLIA) que se va a procesar en el Instrumento Maglumi 2000 de la marca Snibe. Maglumi TM 2019-nCov IgM (CLIA) y Maglumi TM 2019-nCov IgG (CLIA), es un kit InVitro de Inmunoensayo por quimioluminiscencia para la detección de las determinaciones de anticuerpos IgM e IgG del nuevo coronavirus (2019-nCov) en suero humano en los equipamientos serie Maglumi.

Este es un ensayo de detección indirecta por quimioluminiscencia que combina la muestra del paciente con partículas magnéticas cubiertas con el antígeno recombinante de 2019-Covid para ser incubadas formando un complejo inmune. Luego pasa por primera vez dentro de un campo magnético decantando la reacción de interés al mismo tiempo que la cubeta es lavada. Posteriormente se agrega a la reacción el Amino- butyl-ethyl-isoluminol (ABEI) marcado con el anticuerpo IgM o IgG humano para volver a pasar por un segundo proceso de incubación. Por último, la cubeta pasa nuevamente por un campo magnético y un proceso de lavado. Para terminar, se agregan dos starters para comenzar el proceso de quimioluminiscencia de la reacción. La luz emitida es captada por un fotomultiplicador como unidades relativas de luz (RLU), las cuales son proporcionales a la concentración de 2019-nCov IgG o IgM presentes en la muestra y expresadas en AU/mL.

Sensibilidad y especificidad clínica descrita por el fabricante

La sensibilidad clínica se determinó en China mediante muestras infectadas confirmadas por el nuevo coronavirus. La sensibilidad clínica para el ensayo de IgG 2019-nCo se calculó que es del 91,21%, mientras que para el de IgM 2019-nCo es del 48.28%. La especificidad clínica se determinó en China mediante muestras no infectadas con el nuevo coronavirus, muestras normales y muestras con interferencia. La especificidad clínica para el ensayo de IgG 2019-nCoV es de 97,33%, mientras que para el de IgM 2019-nCo es del 96,27%. Los parámetros que se van a validar en el Laboratorio para esta metodología, son: sensibilidad analítica, especificidad analítica, repetitividad y reproducibilidad.

Protocolo - Anexo 3. Amplificación, secuenciación y análisis filogenético y filogeográfico

Amplificación y secuenciación del genoma viral completo

Se amplificará el genoma viral completo de los aislamientos virales y de las potenciales reactivaciones o reinfecciones a partir de ARN mediante el empleo del Ion AmpliSeq™ SARS-CoV-2 Research Panel (ThermoFisher Scientific, Waltham, EE.UU.), de acuerdo a las indicaciones del fabricante. La preparación de las librerías y la amplificación del templado se realizarán con el instrumento Ion Chef (ThermoFisher Scientific, Waltham, EE.UU.) y la secuenciación masiva paralela se realizará con el secuenciador Ion GeneStudio S5 Plus (ThermoFisher Scientific, Waltham, EE.UU.), disponibles en el HIBA.

Análisis filogenético y filogeográfico

Las lecturas de NGS serán filtradas, cortadas y alineadas con secuencias de referencia del virus mediante la plataforma Ion Reporter™ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). El análisis filogenético se llevará a cabo con el programa MEGA X en el que se incluirán secuencias de referencia del SARS-CoV-2 de todo el mundo obtenidas de la base de datos GISAID (www.gisaid.org) [17]. Se realizará un análisis filogeográfico con el objetivo de evaluar las localizaciones geográficas ancestrales más probables y conocer la dispersión espacial de los genotipos virales con el programa BEAST v1.8.

Nota aclaratoria: Estas determinaciones no fueron realizadas debido a que no hubieron eventos de reinfección o de recaída en todos los participantes de la cohorte.

Protocolo - Anexo 4. Inmunidad y COVID-19, racional del estudio

Desde el inicio de la pandemia, el diagnóstico de la enfermedad se basó en la detección de la carga viral de COVID-19 mediante RT-qPCR [8]. Se observó que la técnica era eficaz para la detección de carga viral en muestras respiratorias, obteniéndose mejores resultados en muestras de esputo [9]. Aún así, existe evidencia de que la misma tiene muchas imprecisiones y falsos negativos, reportándose casos de pacientes con resultados positivos que se negativizaban y volvían a positivizarse, o pacientes en quienes el test se volvía positivo al realizarlo por tercera vez durante su internación [11]. Se estima además que un 17,9% de individuos podrían tener una infección asintomática [12] y esta población sería muy difícil de detectar basándose únicamente en métodos moleculares. No solamente es menos probable que individuos sin síntomas sean testeados sino que, por los patrones irregulares de excreción viral observados y las limitaciones de la técnica, aún así quedarían individuos mal clasificados como no-enfermos.

El período de incubación desde la exposición hasta el inicio de los síntomas se estableció en un tiempo de 4 a 5 días, con un rango máximo de 14 días. Menos del 2,5% de casos presentan síntomas antes de 2,2 días [18,19]. El tiempo entre la exposición y la aparición de síntomas es además variable ya que no necesariamente es igual en casos primarios como en exposiciones secundarias [20]. No existen marcadores de laboratorio generales que resulten útiles para hallar pacientes en esta etapa de la enfermedad, aunque la linfopenia se asocia al cuadro de manera frecuente, y se observó que en algunos casos también puede haber leucopenia y elevación de la Proteína C Reactiva y LDH [21]. Se describió el caso de una mujer en período de incubación en quien no se observaron alteraciones en el porcentaje de linfocitos o la proteína C reactiva [22]. Esto plantea un problema ya que si existen pacientes asintomáticos sin alteraciones de laboratorio y pacientes en período de incubación que tampoco las presentan, la distinción entre ambos sería muy difícil. El pico de viremia pareciera seguir un patrón similar a la del virus influenza, coincidiendo con el inicio de los síntomas [23]. La aparición de anticuerpos contra el COVID-19 coincide con el inicio de los síntomas [24]. Se han reportado series de casos en los que dicha elevación de anticuerpos de tipo IgM, IgG e IgA comenzaba desde 1 a 10 días posterior al inicio de síntomas (PIS) [23]. Como es habitual, la curva de elevación de los anticuerpos de tipo IgM e IgA se produce durante la primera semana PIS, comenzando su descenso a partir del día 14. Se observó que, durante la primera semana PIS la prevalencia de anticuerpos IgM e IgA era 85.4%, y 92% respectivamente. Existen series de casos que muestran que el inicio de la fiebre puede producirse rápidamente luego de la exposición [25], y persistir hasta alrededor de los días 10 a 14. En general se observa que la desaparición de la fiebre marca el inicio de la recuperación de los pacientes [26]. Actualmente no existe evidencia concluyente sobre la eficacia de la inmunidad activa inducida por anticuerpos posterior a la infección por COVID-19. Si bien no son idénticos, se observó que pacientes que habían tenido neumonía por MERS-CoV presentaban niveles altos de anticuerpos de tipo IgG inclusive luego de 2 años [27]. Otro trabajo en una cohorte de pacientes con SARS-CoV determinó que a los 3 años se produce una caída significativa de anticuerpos que podría significar un riesgo de reinfección [28]. Si bien pareciera que a corto plazo las

personas que tuvieron enfermedad por el virus estarían protegidas, no existe información específica sobre qué punto de corte de niveles de anticuerpos establecerían protección, ni cuánto tiempo durarían a largo plazo. No hay trabajos aún que evalúen de manera específica la capacidad del virus de producir reinfección en seres humanos. Estudios en macacos rhesus indican que los anticuerpos específicos generados en la infección por COVID-19 serían suficientes para prevenir nuevos episodios [29]. No existe aún información respecto si el virus tendría el potencial de mutar a una velocidad suficiente para infectar a un mismo individuo.

La mayoría de los tests actuales para determinación de anticuerpos utilizados son enzimoimmunoensayos o secuenciación de ADN. También existen tests cualitativos de flujo lateral con sensibilidad de 88,6% y especificidad de 90,6% para anticuerpos de tipo IgM e IgG [30]. Los anticuerpos de tipo IgG se elevan de forma variable (inclusive coincidiendo con el comienzo de la elevación de IgM e IgA) pero alcanzan un nivel estable a partir del día 21. Se han descrito casos de pacientes en quienes la elevación de los anticuerpos IgM sucedió luego de la elevación de los IgG [31]. Existe correlación entre la elevación de anticuerpos y el desarrollo de enfermedad severa, teniendo mayor riesgo aquellos pacientes en quienes no se produce la respuesta serológica a la infección adecuada. También se ha observado el efecto opuesto, en pacientes en quienes una gran elevación de anticuerpos podría resultar un marcador de riesgo para enfermedad crítica [32]. Además, se han observado en estudios de clusters familiares que existen personas que desarrollan una elevación de anticuerpos a pesar de no haber tenido resultados positivos para ARN viral mediante RT-qPCR.

Dada la heterogeneidad de presentación de los casos y la posibilidad de que existan personas que puedan presentar RT-qPCR (-) en muestras respiratorias, el valor de incluir tests serológicos al algoritmo diagnóstico disminuye el riesgo de descartar erróneamente enfermedad en una persona con infección activa y pocos o ningún síntoma. Los tests de amplificación de ácidos nucleicos resultarían más sensibles durante los primeros 7 días PIS, luego de los cuales los tests serológicos serían más sensibles [32]. Un estudio realizado en un hospital de Wuhan halló que muchos pacientes que tenían resultados negativos de RT-qPCR en hisopados orales podrían presentarse positivos en hisopados anales o sangre [33], conjuntamente con serologías positivas. La determinación de títulos de anticuerpos IgM e IgG podrían además facilitar la identificación de personas con infección asintomática que podrían contribuir a la propagación del virus. La utilización de tests que arrojen resultados de manera rápida es una gran herramienta a la hora de evitar situaciones de sobrecarga crítica del sistema de salud.

Anexo 3: Manual de Procedimientos

Manual de Procedimientos. Protocolo número: 5566. Estudio serológico para COVID 19 en cohorte prospectiva de personal de salud.

Número de PRIISA 1280. Número interno de laboratorio 0304. Número de cuenta del protocolo 6309

Responsable	Actividades	Certificación/Entrenamiento
Investigador	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reclutamiento de los participantes del estudio. 2. Toma de consentimiento informado COVID-19. 3. Seguimiento de los participantes. 4. Solicitud de tests diagnósticos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrenamiento en Buenas prácticas clínicas 2. Procedimientos Operativos estándar del Area de investigacion en Medicina Interna <ol style="list-style-type: none"> a. Toma de Consentimiento Informado POE 003 b. Evaluación del paciente POE 004 c. Llenado y manejo del CRF POE 005 d. Rechequeo o Navajeo POE 006.
Comité de infecciones/ Infectología	<ol style="list-style-type: none"> 1. Generación de normas de procedimientos hospitalarios 2. Protocolo de evaluación, diagnóstico, tratamiento y aislamiento de casos sospechosos y confirmados de COVID 19 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entrenamiento en Buenas prácticas clínicas 2. Especialistas en infectología y control de infecciones 3. Entrenamiento en procedimientos de manejo de COVID locales

1. Reclutamiento de los participantes del estudio

Los investigadores seleccionarán a los participantes de una lista provista por el jefe de cada áreas interviniente (UTIA: Dr San Román; CEA: Dr Bernardo Martínez; Sala de internación de Clínica Médica: Dr Javier Pollán, Pediatría: Dr. Julián LLera) En dicha lista se incluirán médicos que trabajen en la central de emergencias y/o sala de internación general y/o unidades de cuidados intensivos (UTIA - UTIM) de adultos, en la sede central del HIBA, y que tengan contacto con pacientes con sospecha de, o con COVID-19 confirmado. Los participantes de acuerdo a los criterios de selección deberán estar asintomáticos al momento de ingresar al estudio y no referir síntomas compatibles con COVID-19 en los 14 días previos.

Se organizará la lista en un archivo de Excel. Se asignará un número aleatorio a cada persona por estratos de lugar de trabajo y de rol médico en los equipos. Esto es para evitar la necesidad de que eventualmente la selección de participantes quedará desbalanceada y potencialmente dificultará el funcionamiento de las áreas o equipos. Inicialmente se evaluarán 15 participantes

durante una semana y en base a la prevalencia observada se definirá el ritmo de inclusión del resto de los participantes.

Se ordenará la lista por el número aleatorio y se evaluarán en orden los potenciales participantes en base al cumplimiento de criterios de inclusión y ausencia de criterios de exclusión y se los llamará para invitarlos a participar del estudio, con inclusión de los participantes cada 15 días.

Se procederá de esta manera hasta completar los 50 participantes predefinidos en la estimación del tamaño muestral del protocolo.

El investigador contactará a los participantes potenciales en orden y chequeará la presencia de todos los criterios de inclusión y la ausencia de ninguno de los criterios de exclusión. El investigador documentará con claridad los participantes incluidos y los excluidos con todos sus criterios de inclusión y exclusión en el siguiente archivo del drive [Participantes cohorte serología](#).

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<ol style="list-style-type: none"> 1. Personal de salud (médicos). 2. En actividad asistencial con pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 en la central de emergencias o en sala de internación general y/o unidades de cuidados intensivos de adultos. 3. Sede central y San Justo del HIBA. 4. que presente atención profesional exclusiva en HIBA 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negativa a participar o al proceso de consentimiento informado. 2. Presencia de síntomas compatibles con COVID-19 en los 14 días previos al ingreso al estudio.

2. Consentimiento informado

Los investigadores del Área de Investigación en Medicina Interna llamarán telefónicamente en orden a cada uno de los potenciales participantes para invitarlos a participar. Se seleccionará para su inclusión los que cumplan con los criterios de inclusión y deseen participar del estudio. Siguiendo los procedimientos seguros de consentimiento informado según normativa vigente durante la pandemia de COVID-19, los investigadores le enviarán una copia del Formulario de Consentimiento Informado en formato PDF por email.

Luego los investigadores se comunicarán telefónicamente con cada participante para informarlos sobre la participación en el estudio. Posteriormente el investigador evacuará todas las dudas del potencial participante, asegurándose de que haya comprendido de qué se trata participar en el estudio y sus derechos como sujeto de investigación. Se hará especial hincapié

en que el seguimiento incluye evaluaciones telefónicas cada 15 días y extracciones de sangre para confirmar el status serológico de cada participante, junto con el automonitoreo de síntomas. Se considerará como firma del consentimiento válida al email de respuesta del participante aceptando participar. El investigador generará un PDF con este email y lo archivará. El investigador dejará constancia escrita en la historia clínica del participante que fue evaluado e incluido en este estudio. Se sugiere utilizar una evolución similar a ésta: “El participante corresponde a personal de salud asintomático que fue invitado a participar en el protocolo número 5566 “Estudio serológico para COVID 19 en cohorte prospectiva de personal de salud”. Se trata de un estudio observacional de seguimiento de personal de salud durante la pandemia de COVID-19. El participante comprende y brinda libremente su consentimiento informado. Se siguen los procedimientos adaptados recomendados para el consentimiento informado seguro en el contexto de la pandemia de COVID-19 con firma digital del formulario de consentimiento informado a las xxx:xxx horas en el día xx/xx/xx, Se entrega copia digital del formulario de consentimiento al participante.”

El investigador enrola al paciente en el enrolador de pacientes correspondiente al protocolo 5566. Estudio serológico para COVID 19 en cohorte prospectiva de personal de salud [Enrolador de pacientes](#).

3. Citado de participantes

Todos los laboratorios se realizarán en medicina laboral a cargo de Valeria Asprea. Los investigadores citarán a los participantes asignando los turnos disponibles en orden dentro de los horarios estipulados para los laboratorios: 5 participantes por día, de lunes a viernes, de 7 a 9 am.

4. Laboratorios

En medicina laboral se realizará el hisopado para PCR basal y las determinaciones en sangre de los niveles de inmunoglobulinas IgG e IgM a todos los participantes. No se requiere ayuno. Los tubos se rotularán con el número del protocolo 0304, nombre y apellido y fecha de obtención de las muestras. Posteriormente serán procesados según procedimiento interno.

5. Evaluación inicial

5.1. Interrogatorio telefónico y autollenado de formulario online

Se interrogará al participante sobre el cumplimiento de las medidas de protección personal y se repasarán los puntos más importantes de las recomendaciones de protección personal vigentes. Se capacitará a todos los participantes que requieran capacitación o que soliciten capacitación sobre medidas de cuidado y protección personal invitándolos a los talleres rutinarios de capacitación.

El investigador revisará la historia clínica electrónica y completará los datos de cada participante previamente. Luego durante la llamada telefónica completará el formulario

0_Evaluación Inicial Telefónica (módulo A), y evaluación del formulario de evaluación de seguimiento 1_Formulario de seguimiento (modulo C). Eventualmente los participantes con serología o PCR positiva, deberá completarse adicionalmente en diferido el 2_Formulario de evaluación de Infección COVID (módulo D).

Se solicitará al participante que llene un 0bis_Formulario complementario online (módulo A_bis) que contiene la evaluación de burnout, depresión y ansiedad. A su vez el investigador le dará acceso a la planilla de automonitoreo de síntomas (módulo E) personal identificada con las siglas del participante. Todas las planillas de automonitoreo de síntomas se encuentran en la misma carpeta.

6. Conducta de acuerdo a inmunidad para COVID-19

Según los resultados serológicos iniciales o durante las serologías seriadas del estudio, los investigadores, clasificarán a los participantes en 2 grupos:

1. Participantes que tienen IgM e IgG negativa serán clasificados como no expuestos a COVID-19.
2. Participantes con IgM y/o IgG positivas serán clasificados como expuestos a COVID-19.

Los investigadores notificarán al comité de infecciones sobre los participantes con serología positiva. Los infectólogos y/o miembros del comité de infecciones informarán los resultados positivos a cada participante positivo. Se realizará un interrogatorio en búsqueda de síntomas, forma de presentación, fuente de contagio o nexo epidemiológico; hisopado y PCR en muestras respiratorias, y se procederá a la evaluación, manejo clínico y aislamiento de acuerdo a recomendaciones vigentes de la misma forma que se realiza habitualmente (http://hiba.hospitalitaliano.org.ar/intranet/covid19/index.php?contenido=ver_seccion.php&id_seccion=104408). Según el resultado de la PCR, tipo de inmunoglobulinas presentes, y presencia o no de síntomas, se clasificarán de acuerdo a las fases de la tabla que se presenta en el apartado siguiente.

En los participantes sin evidencia de infección ni sintomática, ni serológica, ni por PCR (Personas no expuestas a COVID-19 en la tabla siguiente), se los seguirá con refuerzo de las medidas preventivas y de acuerdo a la manera habitual según recomendaciones vigentes. Los participantes con serología positiva y/o PCR positiva, se manejan según la siguiente recomendación.

Grupo	Persona no expuesta a COVID-19	Persona en fase aguda de transmisibilidad	Fase Intermedia	Fase convaleciente	Persona expuesta y curada
PCR	Negativo	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa
IgM	Negativo	Positivo o negativo	Positiva	Positiva	Negativa

IgG	Negativo	Positivo o negativo	Negativa	Positiva	Positiva
Síntomas respiratorios y fiebre	Sin síntomas	Con/Sin síntomas	Sin síntomas	Sin síntomas	Sin síntomas
Conducta	Reforzar Medidas Preventivas y Licencia habitual frente a situación de exposición sin protección	IgM e IgG negativa: licencia por 21 días y hacer PCR a 21 días, si positiva continúa licencia, si es negativa IgM e IgG. IgM positiva, IgG negativa o positiva: licencia por 21 días y PCR al día 21: si es positiva continua licencia y si es negativa IgM e IgG.	IgM positiva con IgG negativa: continúa licencia, repetir IgG a los 15 días, si IgG positiva pasar a columna siguiente, si IgG negativa repetir a los 7 días	Pasaporte de inmunidad: actividad normal, licencia laboral a convenir según caso individual + Medidas Preventivas	Pasaporte de inmunidad: actividad normal, licencia laboral a convenir según caso individual + Medidas preventivas

El comité de infecciones/infectología consensuará con cada participante la conducta a seguir, considerando las preferencias de los participantes en los casos que esto sea posible de acuerdo a recomendaciones vigentes.

Debido a que la pandemia y el conocimiento sobre su comportamiento son dinámicos, las medidas de aislamiento, de tratamiento, de protección, de diagnóstico o de cuidado son dinámicas y cambian en función de la actualización de las recomendaciones.

7. Seguimiento de los participantes del estudio

Estará a cargo de los investigadores quienes seguirán a los participantes desde su inclusión en el estudio hasta la finalización del mismo, a los 3 meses. El seguimiento de cada participante se realizará de la misma manera independientemente de si se trata de participantes considerados sin contacto serológico previo o curados de COVID-19, es decir, en ambos casos se realizará serología seriada y automonitoreo de síntomas.

En caso que, durante el seguimiento, algún participante desee salir del estudio antes de la finalización del mismo, podrá hacerlo comunicando dicha decisión al Dr Diego Giunta o cualquier miembro del equipo de investigadores. No se incluirán nuevos participantes ante tales situaciones.

El seguimiento consiste en evaluaciones cada 15 días. En las evaluaciones de seguimiento comunicación telefónica con los investigadores para evaluar la presencia o no de síntomas

compatibles con COVID-19 donde se registra en el formulario 2_Formulario de evaluación de Infección COVID (módulo D). Se citará al paciente a medicina laboral para la extracción de sangre para determinar el status serológico con IgG e IgM. Adicionalmente todos los participantes realizarán, diariamente, autorreporte de síntomas y signos en un formulario online para tal fin. Dicho formulario será monitorizado cada 15 días por los investigadores. Los participantes que presenten síntomas compatibles con la definición de caso vigente, deberán dar aviso a las Dras. Vanina Stanek o María Inés Staneloni, y concurrir a la Central de Emergencias utilizando tapabocas o barbijo. En caso de presentar síntomas de gravedad (como dificultad respiratoria) deberán comunicarse con el Call Center de Emergencias del hospital disponible las 24 horas en el teléfono 4959-5000. Todo participante que presente síntomas o positivice serología, será evaluado por infectología y el Comité de Infecciones, quienes definirán la conducta a seguir según las recomendaciones vigentes. A los participantes que, luego del alta hospitalaria, deban guardar aislamiento por su condición clínica y/o serológica, se les realizará hisopado y extracción de sangre en su domicilio mediante el siguiente circuito. El día 21 desde el inicio de los síntomas y/o seroconversión, se realizará hisopado en domicilio para todos los participantes que tengan las coberturas médicas de Plan de Salud o Amper. El personal de salud (médicos y enfermeros), acudirán hasta el domicilio en un vehículo destinado para tal fin y dispondrán del EPP3 necesario. Allí tomarán la muestra de hisopado y realizarán la extracción de sangre pertinente. Las muestras tomadas a los participantes del estudio deberán ser rotuladas con los siguientes datos: nombre y apellido, fecha de nacimiento, fecha de extracción de la muestra, y número de protocolo asignado por el laboratorio (#0304). Todas las muestras serán llevadas al laboratorio central del HIBA para ser procesadas y se dispondrá de los resultados en 24 hs. En caso de que el hisopado resulte positivo, se repetirá semanalmente hasta obtener un resultado negativo con el cual se permitirá la reincorporación del personal de salud a su actividad laboral.

Se guardará muestra de los hisopados respiratorios iniciales que presenten PCR positiva para determinar, ante una nueva infección, en el mismo participante, durante el seguimiento, si se trata de una reinfección o reactivación. Con dicho propósito, frente a la sospecha de reinfección o reactivación, se secuenciará el genoma viral completo de ambas muestras. Así se clasificará como misma cepa o cepa diferente, y esto, en el contexto del estudio, se interpretará como reactivación o reinfección.

8. Laboratorio: Muestras de suero para serología seriada

Cada 15 días el investigador le comunicará a cada uno de los participantes que debe realizarse el laboratorio de control de serología por teléfono y le enviará por mail la orden correspondiente. En dicha orden debe constar lo siguiente:

Rótulo: Protocolo 0304

Nombre y apellido del participante

Fecha de nacimiento

Fecha de realización del laboratorio

Práctica a realizar: solicitud de anticuerpos IgM e IgG para COVID-19.

Cada participante deberá presentarse en el laboratorio de Potosí 4032 para la extracción de sangre. No es necesario que se encuentre en ayunas. Podrá concurrir los días jueves y viernes, de la semana asignada, entre las 10 y 12 hs AM. Deberá presentar en ventanilla la orden recibida impresa o en formato electrónico. Se realizará la extracción de sangre siguiendo los procedimientos vigentes seguros de extracción de sangre durante la pandemia.

Los investigadores confirmarán que la extracción se haya llevado a cabo cuando se comunican telefónicamente con cada participante, si no se realizó, se repetirá el aviso y se pautará con el participante cuando realizar la extracción. Es muy importante QUE NO SE PIERDA NINGUNA EXTRACCIÓN PARA SEROLOGÍA SERIADA.

En el laboratorio se extraerá un tubo de suero. El mismo será rotulado con nombre y apellido del participante, fecha de nacimiento, fecha de extracción de la muestra y número de protocolo de laboratorio (0304). El laboratorio enviará el tubo al sector virología del hospital (Diego Arrigo) para su procesamiento. En el sector virología se procesarán las muestras para la medición de anticuerpos. Luego las muestras serán almacenadas en 2 criotubos distintos, a -70°C , con nombre, apellido y fecha de nacimiento del participante, fecha de extracción y número de protocolo asignado por laboratorio (0304).

Los resultados se notificarán a Diego Giunta y María Inés Staneloni a la brevedad. A los participantes que presenten resultados positivos de serología, IgM y/o IgG, el Comité de Infecciones/Infectología los contactarán telefónicamente para proceder según lo estipulado anteriormente (ver seguimiento de pacientes).

9. Laboratorio: Muestras de hisopado faríngeo para PCR

A los participantes, que durante el seguimiento, se sospeche reactivación/reinfección, ya sea por presentar nuevamente elevación de anticuerpos (IgM y/o IgG) y/o síntomas compatibles con la definición de caso sospechoso, se les realizará hisopado nasofaríngeo para PCR siguiendo la técnica y recomendación habitual para la toma de muestra.

Se seguirá el circuito habitual, debiendo avisar al sector de Biología Molecular que la muestra pertenece a un participante del **protocolo número 0304**, de esa manera, se guardarán las muestras en las que se detecte RNA, a -70°C , para su posterior secuenciación. El tubo de muestra de RNA (de ser posible 2 criotubos) debe ser rotulado con los siguientes datos: protocolo 0304; Nombre y Apellido del participante, fecha de nacimiento, y Fecha de obtención del RNA.

Resumen de procedimientos

1. Identificar el participante a invitar de lista pagina *orden aleatorizacion*, tendrá la fecha de la aleatorización. En la lista *potencialparticip* tendrá los números de teléfono.

(Link a formulario correspondiente, censurado para publicación)

2. Traer los seleccionados a la lista de participantes hoja Criterios de IyE, con numero de telefono. *(Link a formulario correspondiente, censurado para publicación)*
3. Llamar por teléfono para invitar participar
4. Verificar criterios de inclusión y de exclusión y consigarlos *(Link a formulario correspondiente, censurado para publicación)*

De aceptar participar

5. Revisar intranet para certificar el nombre completo del participante y la HCE para obtener id del participante
6. Citar para hacer hisopado y extracción de sangre *(Link a formulario correspondiente, censurado para publicación)* consignar en página *asignados* los incluidos citados
7. Hacer telefónicamente entrevista formularios A y C, comentar que le vamos a enviar por mail escala beck y maslach y formulario de autorreporte
8. Enviar consentimiento por mail con fecha, hora y firma
9. Enviar formulario de beck y maslach
10. Enviar formulario de autorreporte
11. Enrolar con número de ID *(Link a formulario correspondiente, censurado para publicación)*
12. Evolucionar en HCE la inclusión (speech protocolo número, consentimiento dudas que tuvo el participante, fecha, hora de consentimiento)
13. Circuito de resultados
14. Llenar campos de laboratorio con resultados
15. Verificar resultados de escala Beck y Maslach única vez. Derivar a quien corresponde (Cristina Elizondo)
16. Verificar formularios de autorreporte para identificar los sintomáticos

Circuito de calidad

1. Verificar que todos los participantes tengan completo formularios A
2. Verificar que todos los participantes tengan completo Beck y Maslach
3. Verificar recepción consentimiento por mail con fecha, hora y firma
4. Verificar que todos los participantes tengan la evolución en la HCE

Seguimiento

1. Verificar quienes deben ser citados

2. Resaltar en color azul los que hay que planificar citar, pasarlos a fucsia cuando ya están citados
3. Citarlos en horario lunes a viernes entre 7 y 11 am
4. Ingresar fecha que se realiza efectivamente el laboratorio en hoja de asignados y hoja de incluidos
5. Hacer formulario C el día que se saca sangre (más menos un día)
6. Verificar completitud del autorreporte, sino completo con la entrevista completar si tuvo o no, recordar al participante que debe completar.
7. Marcar en hoja de seguimiento de incluidos proceso completo

Anexo 4: Operacionalización de variables y definiciones

Sintaxis	Código módulo+número de variable. Nombre de variable (Codigo_nombre de variable en base de datos) . Tipo de variable/ Rol en el estudio : Si se trata de un campo condicional aclarar condicional a qué variable. Descripción, definición operativa, procedimiento de medición. Validación de medición si aplica. Citas o referencias bibliográficas. Marco temporal. Unidad/Rangos posibles/Codificación (si aplica). Fuente de origen de la información. Unidad de análisis. Captura Primaria/No va en CRF
-----------------	--

Modulo A Evaluación inicial

datos administrativos/ características basales ÚNICA VEZ en base de datos.

Presencia basal de anticuerpos (variable resultado principal). **Presentación clínica, fuente de contagio en los prevalentes (variable resultado secundaria)**

Módulos B, C y E Evaluación episódica de seguimiento

indicada por fecha y numero de evaluación (0, 15, 30, 45, 60, 75, 90). Esta comprende: autorreporte de síntomas, laboratorio IgM IgG.

Factores asociados a casos incidentes (variable de resultado secundaria). **Concentraciones de IGs entre grupos de infección y reactivación (variable resultado secundaria)**. **Curvas de Anticuerpos y su relación con la severidad de presentación (variable resultado secundaria)**.

Módulo D Evaluación emergente de evento de infección

indicada por fecha de evaluación y motivo de evaluación por seroconversión o presencia de síntomas. Incluye evaluación clínica, PCR, evento de sospecha (confirmado primoinfección, infección, reactivación).

Incidencia de seroconversión o caso nuevo de contacto por presencia de síntomas con confirmación serológica durante el seguimiento (variable resultado primario). **Incidencia de reactivación o infección con serología positiva (variable resultado primario)**. **Presentación clínica, fuente de contagio en los incidentes por clínica y serología o en los que solo positivizan serológica (variable resultado secundaria)** . **Proporción de casos asintomáticos en los que positivizan los anticuerpos con PCR positiva (variable resultado secundaria)**. **Presentación clínica, severidad y evolución en reinfecciones o reactivaciones (variable de resultado secundaria)**.

Módulo Evaluación final

cierre de seguimiento

evolución del caso incidente

Criterios de inclusión	criterios de exclusión
<ol style="list-style-type: none"> 1. Personal de salud (médicos). 2. En actividad asistencial con pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 en la central de emergencias o en sala de internación general y/o unidades de cuidados intensivos de adultos. 3. Sede central y San Justo del HIBA. 4. que presente atención profesional exclusiva en HIBA 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Negativa a participar o al proceso de consentimiento informado. 2. Presencia de síntomas compatibles con COVID-19 en los 14 días previos al ingreso al estudio.

Tabla 1 módulo A y basal del B

tabla 1 bis pero corresponde a tabla 1 beck y maslach

Tabla 2 módulo B C

tabla 2 bis pero corresponde a tabla 2 automonitoreo de síntomas

tabla 3 módulo D infección

A_ Evaluación inicial

x. Variables administrativas

x1. ID de sujeto (x1_id). Numérica, discreta. Corresponde al número de ID institucional de cada participante incluido en la cohorte.

x2. (x2_nombre)Nombre

X3. (x3_apellido)Apellido

x4. (x4_numtel)numero de telefono

x5.(x5_mailinst)Mail institucional

x6. Fecha de ingreso (x6_fecha_ing). Fecha. Fecha de extracción de laboratorio para la determinación de anticuerpos de tipo IgM y IgG para SARS-CoV-2 basal.

A. Evaluación basal (al ingreso al estudio)

a1. **Edad:** Numérica, continua [**a1_edad**]: Edad en años calculada como cantidad de años transcurridos desde el nacimiento del participante hasta el ingreso al estudio.

a2. **Sexo masculino:** Variable cualitativa dicotómica [**a2_masc**]. Sexo asignado como

masculino al nacer. 1 = Si; 0 = No. **Captura primaria**

Presencia de comorbilidades:

a3. Antecedentes de Enfermedad Cardiovascular: Categórica, dicotómica [a3_ecv]. Antec. de HTA, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o IAM previo. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

a4. Antecedentes de Diabetes mellitus: Categórica, dicotómica[a4_dbt]. Antec. de Diabetes Mellitus referidos por el participante. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

a5. Antecedentes de EPOC: Categórica, dicotómica[a5_epoc]. Antec de EPOC referidos por el participante. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

a6. Antecedentes de Asma: Categórica, dicotómica. Antec de asma referido por el participante [a6_asma]. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

a7. Antecedentes de Tabaquismo Categórica, dicotómica [a7_tabaquismo]. Antec. de tabaquismo actual referido por el paciente. 0 = Nunca fumo; 1 = fuma; 2 = fumo; **Captura primaria**

a8. Antecedentes de Enfermedad Renal Crónica (ERC): Categórica, nominal [a8_erc]. Antec. de enfermedad renal crónica, independientemente del tratamiento dialítico. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

a9. Antecedentes de Hepatopatía: Categórica, nominal [a9_hepatopat]. Antecedentes de enfermedad hepática crónica de cualquier etiología referida por el participante. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

Medicación concomitante:

a10. Uso de IECA: Categórica, dicotómica [a10_medic_ieca]. Corresponde a si el participante toma inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina de manera crónica al momento de ingresar al estudio, de cualquier tipo y cualquier dosis y tiempo de toma. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

a11. Uso de ARA-2: Categórica, dicotómica [b11_medic_ara2]. Corresponde a si el participante toma antagonistas del sistema renina-angiotensina II de manera crónica al momento de ingresar al estudio, de cualquier tipo, dosis y tiempo de toma. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

a12. Uso de corticoides: Categórica, dicotómica [b12_medic_cortic]. Corresponde a si el participante toma corticoides de manera crónica (más de tres meses al año) al momento de ingresar al estudio. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

Descripción Trabajo

a13.Cargo de Residente: Categórica nominal [a13_cargoresidente]. Si el participante desempeña el rol de residente en el hospital. Todos los otros cargos como staff, medico de

planta, adscrito, etc. serán considerados “staff médico”. 1 = Sí; 0 = No.. **Captura primaria**

a14. año residencia: categórica ordinal **[a14_año_resi]**. año residente 1 año=1, 2 año= 2, 3 año=3, 4 año=4

a15. Lugar de trabajo primario: lugar donde desarrolla la mayoría de sus horas laborales. **[a15_area_primaria]** Categórica nominal: unidad de cuidados intensivos o intermedios = 1; internación general = 2; área de emergencias = 3; quirófanos = 4. **Captura primaria**

a16. especialidad médica: especialidad médica **[a16_especialidad]** como reporte del participante. Categórica nominal. **Captura primaria**

a17. Cantidad de horas semanales trabajadas habitual: Numérica, continua **[a17_n_horasemana]**. Cantidad de horas semanales trabajadas que el participante trabaja habitualmente en el HIBA referida por el participante. **Captura primaria**

a18. Viaje al hospital en transporte publico: **[a18_trasPublico]** cuando viene al hospital en general utiliza el transporte público? no=0, sí=1

A_bis. Ansiedad Burnout Depresión. formulario de autollenado formulario complementario online

a19. Ansiedad y depresión escala de Beck [a19_Beck] se recolectara la variable como variable continua. escala likert 0 a 3 en todos los items (pregunta 16 y 18 tiene los valores 0, 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, en estos casos la variable puntua igual como 0 a 3). El rango de las puntuaciones va desde 0 a 63 puntos. **Captura primaria**

a20. Ansiedad y depresion categórica [a20_Beck_cat] Cuanto más alta sea la puntuación, mayor será la severidad de los síntomas depresivos. Se establecen cuatro grupos en función de la puntuación total: 0-13, mínima depresión =0; 14-19, depresión leve =1; 20-28, depresión moderada =2; y 29-63, depresión grave =3 **Captura primaria**

<https://bi.cibersam.es/busqueda-de-instrumentos/ficha?Id=104>

https://www.depresion.psicomag.com/test_beck.php

a21. Escala de Burnout items Cansancio Emocional: [a21_M_CansancioNum] Maslach burnout inventory: se recolectarán el valor numérico de los subitems Cansancio Emocional (preguntas 1-2-3-6-8-13-14-16-20)

a22. Escala de Burnout items Despersonalización: [a22_M_DespersonNum] Maslach burnout inventory: se recolectarán el valor numérico de los subitems Despersonalización (preguntas 5-10-11-15-22)

a23. Escala de Burnout items Realización personal: [a23_M_RealizacNum] Maslach burnout inventory: se recolectarán el valor numérico de los subitems Realización personal (preguntas 4-7-9-12-17-18-19-21).

a24. Burnout cat: [a24_BurnoutCat]. categórico ordinal. Se clasificará a cada individuo como presencia de burnout cuando presente en los subitems Cansancio emocional (preguntas 1-2-3-6-8-13-14-16-20) Más de 26, Despersonalización (preguntas 5-10-11-15-22) Más

de 9 y Realización personal (preguntas 4-7-9-12-17-18-19-21) Menos de 34. Indicios de burnout=1, sin indicios de burnout= 0. **Captura primaria**

MÓDULO B laboratorio

B. Módulo laboratorio Basal. Prevalencia y títulos de anticuerpos IgG e IgM. Se toma de la recolección del módulo laboratorio al momento de la determinación [c1_momento_ig] sea =0.

b1. Prevalencia PCR basal: [b1_pcr_basal] Categórica nominal dicotómica **Variable de resultado principal**. Valor de la pcr basal en los individuos. Los valores límites o dudosos serán evaluados individualmente por los investigadores y clasificados según la opinión del equipo de investigadores. De ser necesario se repetirá la extracción y la determinación. Negativo= 0; positivo = 1. Calculada. **No va en CRF**

b2. fecha pcr basal [b2_fecha_PCR_Basal] fecha

si b15_Sero_positivo=1 en tiempo 0 de la variable (si) preguntar la pregunta a10 enfermedad clínica y a11. fecha de enfermedad

b10. Enfermedad clínica previa: [b10_enfermedad_previa] por autorreporte si el participante tuvo o no enfermedad clínica de covid 19 que al momento de la evaluación pueda ser reconocida. No = 0; Sí = 1

b11. Fecha de enfermedad [b11_f_enfermedad_previa] reporte de la fecha en que los participantes en los que serología positiva pueda identificar como fecha de la enfermedad clínica. No = 0; Sí = 1

si [b1_pcr_basal =1 (si) preguntar Formulario de evaluación de Infección COVID (módulo D).

Evaluación de LABORATORIO cada 15 días

c1. Momento de determinación de Ig (c1_momento_ig). Categórica nominal. Cada participante tendrá al menos 7 determinaciones de anticuerpos: basal al ingreso a la cohorte, 15 días, 30 días, 45 días, 60 días, 75 días y 90 días. Otra categoría posibles son las evaluaciones de casos sospechosos o reactivaciones reinfecciones. Basal = 0; 15 días = 15; 30 días=30, 45 días =45; 60 días =60; 75 días = 75; 90 días=90.

b12. Título de IgM SARS-CoV-2 (b12_valorIgM). Cuantitativa continua. Corresponde al valor absoluto de anticuerpos de tipo IgM anti SARS-CoV-2 medidos por EIA en sangre por método cuantitativo a definir. Laboratorio. Expresado en UI/L. **No va en CRF**

b13. Título de IgG SARS-CoV-2 (b13_valorIgG). Cuantitativa continua. Corresponde al valor absoluto de anticuerpos de tipo IgG anti SARS-CoV-2 medidos por EIA en sangre por método cuantitativo a definir. Laboratorio. Expresado en UI/L. **No va en CRF**

b14. Fecha de IgM e IgG SARS-CoV-2 (b14_fecha_ig). Fecha. Fecha de extracción de laboratorio para la determinación de anticuerpos para SARS-CoV-2. **No va en CRF**

b15. Serología positiva (b15_Sero_positivo). Categórica nominal dicotómica **Variable de resultado principal**. Calculada con cualquier valor detectable de anticuerpos IgM o IgG según los campos a1 y a2 en cualquier momento desde el ingreso y durante el seguimiento. Los valores límites o dudosos serán evaluados individualmente por los investigadores y clasificados según la opinión del equipo de investigadores. De ser necesario se repetirá la extracción y la determinación. No = 0; Sí = 1. Calculada. **No va en CRF**

b16. Fecha de Serología positiva (b16_fecha_positivo). Fecha. Solo para los casos positivos en el campo a5. Corresponde a la primer fecha de extracción de laboratorio en la que dio positivo para Ig de SARS-CoV-2. En los casos prevalentes al ingreso a la cohorte, la fecha puede ser anterior al ingreso del participante en el estudio. **Captura Primaria**

C_Evaluación de seguimiento episódica basal y cada 15 días

x1. ID de sujeto [x1_id]. Numérica, discreta. Corresponde al número de ID institucional de cada participante incluido en la cohorte.

c.Fecha de evaluación telefónica [f_eval_seguim] consignar la fecha del contacto telefónico.

c1. Momento de determinación de Ig (c1_momento_ig). Categórica nominal. Cada participante tendrá al menos 7 determinaciones de anticuerpos: basal al ingreso a la cohorte, 15 días, 30 días, 45 días, 60 días, 75 días y 90 días. Otra categoría posibles son las evaluaciones de casos sospechosos o reactivaciones reinfecciones. Basal = 0; 15 días = 15; 30 días + 2=30, 45 días = 45, 60 días =60; 75 días = 75; 90 días=90. **Captura Primaria**

c2. Momento de evaluación control: como número de días de seguimiento desde ingreso a cohorte [x2_NumControl] ej 0, 15, 30, 45, 60,90 Basal = 0; 15 días = 1; 30 días + 2, 45 días = 3, 60 días =4; 75 días = 5; 90 dias=6.

Investigación de síntomas durante la evaluación rutinaria:

c3. Fiebre: Categórica, dicotómica [c3_sint_fiebre]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico fiebre (definida como al menos 1 registro de 37,5°C por termómetro o sensación febril) en los últimos 3 días. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

c4.Tos: Categórica, dicotómica [c4_sint_tos]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico tos en los últimos 3 días. 1 = Sí, 0 = No.

c5. Disnea: Categórica, dicotómica [c5_sint_disnea]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico disnea en los últimos 3 días. 1 = Sí, 0 = No.

c6. Conjuntivitis: Categórica, dicotómica [c6_sint_conjunt]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico conjuntivitis en los últimos 3 días. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

c7. Artralgias: Categórica, dicotómica [c7_sint_artralgia]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico artralgias en los últimos 3 días. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

c8. Mialgias: Categórica, dicotómica [c8_sint_mialgia]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico mialgias en los últimos 3 días. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

c9. Rash: Categórica, dicotómica [c9_sint_rash]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico rash cutáneo de cualquier tipo en los últimos 3 días. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

c10. Rinorrea: Categórica, dicotómica [c10_sint_rinorrea]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico rinorrea de cualquier tipo en los últimos 3 días. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

c11. Diarrea: Categórica, dicotómica [c11_sint_diarrea]. Si el participante refiere haber presentado o se constata diarrea de cualquier tipo en los últimos 3 días. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

c12. Anosmia/disgeusia: Categórica, dicotómica [c12_sint_anosmia]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico anosmia y/o disgeusia en los últimos 3 días. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

c13. Astenia: Categórica, dicotómica [c13_sint_astenia]. Si el participante refiere presentar astenia entendiéndose como una sensación de cansancio o debilidad permanente de aparición reciente y sin causa que lo explique en los últimos 3 días. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

C13a. Odinofagia Categórica, dicotómica [c13a_sint_odinofagia]. Si el participante refiere presentar astenia entendiéndose como una sensación de cansancio o debilidad permanente de aparición reciente y sin causa que lo explique en los últimos 3 días. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

c13b Cefalea: categórica, dicotómica [c13b_sint_Cefaleas]:

c13b Náuseas y vómitos : Categórica, dicotómica [c13cnauseasvomitos: Si el participante refiere haber experimentado náuseas o vómitos sin razón aparente durante el período evaluado. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

Exposición de riesgo

c14. Exposición de riesgo: Categórica, dicotómica [c14_exp_riesgo]. Tuvo exposición a situaciones o personas con sospecha no confirmada de COVID-19 en los últimos 15 días (con o sin epp). 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

c15. Exposición de alto riesgo: Categórica, dicotómica [**c15_exp_alto_riesgo**]. Tuvo exposición sin EPP a personas con COVID-19 confirmada en los últimos 15 días. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

Factores asociados a Infección primaria, Reinfección o Reactivación

c17. Tiempo desde contacto de riesgo: Tiempo desde el contacto Numérica, discreta [**c17_t_contacto**]. Definido como el tiempo en día transcurrido entre el último contacto con una persona con COVID-19 confirmada y la evaluación por el investigador que lo interroga, autorreferido por el participante. 0 si el mismo día de exposición es hoy

c18. Medidas de protección utilizadas. Categórica, dicotómica [**c18_uso_epp**]. Medidas de protección utilizadas ante participante con sospecha de COVID-19. Si el participante del estudio utiliza el equipo de protección personal adecuado (EPP) para las tareas que realiza durante el cuidado de participantes COVID-19. 1 = Sí; 0 = No. **Captura primaria**

c19. Exposición de riesgo confirmada: Ocurrencia de exposición de riesgo Categórica, dicotómica [**c19_expuesto_riesgo**]. Si el participante del estudio refiere o se consta de que ha presentado exposición de riesgo ante participantes con COVID-19. Por ejemplo, si estaba próximo a un participante que estaba siendo intubado sin usar EPP, o si realizó atención de un sujeto con sospecha de COVID-19 sin tomar los recaudos necesarios. 0 = No; 1 = Si; 2 = No lo sabe/Desconoce. **Captura primaria**

c20. Tipo de exposición: tipo de exposición de riesgo Cualitativa nominal [**c20_tipo_expuesto**]. Tipo de exposición que ha presentado el participante ante participantes con COVID, independientemente de si estuvo protegido con EPP durante la misma, preguntar la exposición de máximo riesgo que tuvo en los últimos 15 días. 0 = ninguna según recolección del participante; 1 = contacto directo con participantes, ejemplo examen físico, hisopar, darle de comer, AKR o higienización; 2 = sin contacto pero permanencia a menos de 1 metro de distancia; 3 = estuvo en habitación donde se realizó intubación de participante con COVID-19 u otros procedimientos que produzcan aerosolización de secreciones; 4 = contacto con compañero de trabajo sospechoso ó confirmado COVID. **Captura primaria**

c20a. [c20a_cont_es_fliar]: estuvo expuesto en los últimos 15 días a un paciente covid que fuera parte de su familia o núcleo de convivientes no=0, sí=1

en la sección 4 factores asociados a infección primaria en la pregunta C 18 a C 20

Caracterización del tipo de exposición de riesgo que tuvo en los últimos 15 días.

C21a. Realizó maniobras con aerosoles [c21a_aerosoles] (operador o todo aquel en distancia menor a 2 metros, kinesiología, hisopar, intubar,)= no=0, sí=1 (en los ultimos 15 días Realizó maniobras con aerosoles (operador o todo aquel en distancia menor a 2 metros) como kinesiología, hisopar, intubar)

c21b. maniobra sin aerosoles [c21b_maniobsinAero] (revisar, tomar vitales, extracción de sangre) no=0, sí=1 (en los ultimos 15 dias realizo maniobra sin aerosoles (revisar al paciente, tomar signos vitales, realizar extracción de sangre)

c21c. contacto corporal [**c21b_contacto**] higienizar, rotar, dar de comer, limpiar boca no=0, sí=1 (en los últimos 15 días tuvo contacto corporal que no son maniobras médicas como higienizar, rotar, dar de comer, limpiar boca)

c21d. sin contacto con el paciente [**c21d_pres_SinContaco**] (interrogatorio) pero en la misma habitación no=0, sí=1 (en los últimos 15 días estuvo en la misma habitación pero sin contacto físico con el paciente (ejemplo interrogatorio)

c22. tiempo de exposición de riesgo [c22_duracion_Exp]. En el tipo de exposición referido en c21 cual fue el tiempo de exposición (cual es el tiempo referido en la maniobra de mas riesgo que tuvo; mas de 15 minutos=1; menos de 15 minutos=0)

2.a más de 15 minutos =1

2.b menos de 15 minutos =0

c23. Uso Inadecuado de epp en la exposición de riesgo [c23uso_inadec_EPP]. tuvo en los últimos 15 días alguna situación de las siguientes como 1 entonces uso inadecuado =1 si las respuestas en c23a c23b y c23c fueran negativas entonces uso inadecuado=0.

[c23a_falta_N95]: a Paciente con o sin barbijo y médico que hace maniobra con aerosoles sin N95 (con barbijo quirúrgico o sin barbijo quirúrgico) (tuvo alguna situación en que ante maniobra con aerosoles el paciente con o sin barbijo y médico estuvo sin N95 (estaba con barbijo quirúrgico o sin barbijo quirúrgico)) no=0, sí=1

[c23b_falta_barbijo]: Paciente con o sin barbijo y personal de salud sin barbijo en maniobras sin aerosoles.(tuvo alguna situación en que ante maniobra SIN aerosoles el paciente con o sin barbijo y médico estuvo sin barbijo) no=0, sí=1

[c23c_falta_ojos]: Paciente sin barbijo y personal de salud con barbijo (sin protección ocular) en maniobras sin aerosoles. no=0, sí=1 (tuvo alguna situación en que ante maniobra SIN aerosoles donde el paciente con o sin barbijo y personal de salud con barbijo pero sin protección ocular).

E_Automonitoreo de síntomas

e. Módulo automonitoreo (frecuencia diaria por el propio participante)

e1. Fecha de automonitoreo [e1_fecha_autom]. Fecha. Con frecuencia diaria, el participante registra sus signos y síntomas según automonitoreo. [Captura Primaria](#)

e2. Síntomas [e2_sintomas_autom]. Categórica nominal dicotómica. Con frecuencia diaria, el participante reportara si tiene alguno de los síntomas sospechosos de caso de COVID-19 Tos, Disnea, Rinorrea, Estornudos, Anosmia, Disgeusia, Diarrea, Astenia, Conjuntivitis, Artralgias, Mialgias, Rash de e3 a e14. No = 0; Sí = 1. Automonitoreo. [Captura Primaria](#)

e3. cual síntoma: reporte el síntoma principal que presento

e15. Fiebre (e15_sintomas_autom). Categórica nominal dicotómica. Con frecuencia diaria, el participante se tomará la temperatura y registrará si está por encima de 37,5 axilar en algún momento del día. No = 0; Sí = 1. Automonitoreo. **Captura Primaria**

e16. fecha primer síntoma positivo [e16_F_autorr_sint_posit]: fecha en que el autorreporte resultó algún ítem del autorreporte como Si=1.

D_Evaluación de infección. Ante la presencia de caso sospechoso en los participantes o por síntomas o por seroconversión.

d. Módulo evaluación caso sospechoso o reactivación/reinfección (en la evaluación de caso sospechoso o seroconversión entre serología seriada)

d1 fecha de evaluación de caso sospechoso: fecha ante la presencia de síntomas o seroconversión /reactivación o reinfección. [d1_eval_sosp]

d2 Motivo de la evaluación primario: [d2_motivo_evaluacion] qué fue lo que motivó la consulta emergente. Paciente Sintomático=1, paciente seroconvirtió=2, PCR positiva=3;

d3. PCR seguimiento: [d3_pcr] valor de la pcr basal en los individuos con serología positivo basal. positivo=1 negativo=0

d4. fecha pcr seguimiento [d4_fecha_PCR] fecha del hisopado realizado en el seguimiento

d5. Presencia de síntomas: [d5_eval_presencia_sint] Categórica, dicotómica. Si el participante refiere haber presentado síntomas. 1 = Sí, 0 = No.

d6. Fecha de inicio de síntomas: Fecha [d6_F_sint_ini]. Fecha por calendario en el que apareció el primer síntoma asociado al diagnóstico de COVID-19 o infección por SARS-CoV-2

d7. Fecha de fin de síntomas: Fecha [d7_F_sint_fin]. Fecha por calendario en la que el participante refiere o bien se constata cese total de todos los síntomas asociados al diagnóstico de COVID-19 o infección por SARS-CoV-2

d8. Detección de síntomas [d8_detec_sint]: es la manera en que los investigadores toman conocimiento de los síntomas del participante siendo autorreportados o por evaluación control. Autorreportados=1, evaluacion control=0.

Signos vitales durante evaluación

d9. SpO² a aire ambiente: Numérica, discreta [d9_spo2]. Porcentaje de saturación parcial periférica de O² determinada por oximetría de pulso en visita de estudio, como este referido en la historia clínica por evaluación médica del caso sospechoso.

Investigación de síntomas durante la evaluación de sospecha:

d10.Fiebre: Categórica, dicotómica [d10_Ev_sint_fiebre]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico fiebre. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

d11. Tos: Categórica, dicotómica [d11_Ev_sint_tos]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico tos. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

d12. Disnea: Categórica, dicotómica [d12_Ev_sint_disnea]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico disnea. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

d13. Conjuntivitis: Categórica, dicotómica [d13_Ev_sint_conjunt]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico conjuntivitis. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

d14.Artralgias: Categórica, dicotómica [d14_Ev_sint_artralgia]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico artralgias. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

d15. Mialgias: Categórica, dicotómica [d15_Ev_sint_mialgia]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico mialgias. 1 = Sí, 0 = No. **Captura primaria**

d16. Rash: Categórica, dicotómica [d16_Ev_sint_rash]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico rash cutáneo de cualquier tipo. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

d17. Rinorrea: Categórica, dicotómica [d17_Ev_sint_rinorrea]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico rinorrea de cualquier tipo. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

d18. Diarrea: Categórica, dicotómica [f18_Ev_sint_diarrea]. Si el participante refiere haber presentado o se constata diarre de cualquier tipo. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

d19. Anosmia/disgeusia: Categórica, dicotómica [d19_Ev_sint_anosmia]. Si el participante refiere haber presentado o presenta al examen físico anosmia y/o disgeusia. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

d20. Astenia: Categórica, dicotómica [d20_Ev_sint_astenia]. Si el participante refiere presentar astenia entendiéndose como una sensación de cansancio o debilidad permanente de aparición reciente y sin causa que lo explique. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

d20a_sint_odinofagia Categórica, dicotómica [d20_Ev_sint_astenia]. Si el participante refiere presentar astenia entendiéndose como una sensación de cansancio o debilidad permanente de aparición reciente y sin causa que lo explique. 0 = No; 1 = Si. **Captura primaria**

c20b cefalea

c20c nauseas y vómitos

Determinación del episodio de sospecha:

d21. Infección primaria: Categórica, dicotómica [d21_infeccionprimaria]. Corresponde a si el módulo de sospecha de infección comprende la primoinfección por SARS-CoV-2, es decir primer diagnóstico histórico de sars-cov-2. 0 = No, 1 = Si. **Captura primaria**

d22. Reinfeción: Categórica, dicotómica [d22_reinfeción]. Corresponde a si el módulo de sospecha de infección comprende una reinfeción por SARS-CoV-2, estableciéndose que la misma no se trata de una reactivación, los virus serían genéticamente distintos. 0 = No, 1 = Si. **Captura primaria**

d23. Reactivación: Categórica, dicotómica [**d23_reactivación**]. Corresponde a si el módulo de sospecha de infección actual comprende una reactivación de enfermedad por SARS-CoV-2. definido como un mismo individuo tiene resolución clínica de un episodio de covid cumpliendo criterios de alta y negativización de pcr y posteriormente tiene un nuevo episodio de covid y al hacer secuenciación genética del virus se observa que es el mismo del primer episodio. 0 = No, 1 = Si.

Captura primaria

Caracterización de la Fuente de contagio para los casos de COVID-19

d30. fuente más probable de contagio [d30_fuente_prob] definido por la evaluación por infectología.

D_Atención caso confirmado

d31.Requerimiento de internación en hospital: Categórica, dicotómica [**d31_req_int**]. Se define como la necesidad del manejo del participante en el ámbito hospitalario, indistintamente del área donde sea internado. 0 = No; 1 = Si

Requirió medidas de soporte

d32.Requerimiento de oxígeno: Categórica, dicotómica [**d32_req_o2**]. Se define como la necesidad de aporte de oxígeno por vía respiratoria por cualquier medio con fines de corregir hipoxia (o sea, no corresponde si se colocó mascarilla para nebulizaciones). 0 = No; 1 = Si

d33.Requerimiento de AVM: Categórica, dicotómica [**d33_req_avm**]. Corresponde a si el participante requirió asistencia mecánica ventilatoria. 0 = No; 1 = Si

d34.Requerimiento de vasopresores: Categórica, dicotómica [**d34_req_vasopres**]. Corresponde a si el participante requirió vasopresores. 0 = No; 1 = Si

d35.Requerimiento de UTI. Categórica, dicotómica [**d35_req_uti**]. Se define como el traspaso a unidad de terapia intensiva. 0 = No; 1 = Si

Estadía hospitalaria

d36. Estadía total. Numérica, discreta [**d36_t_intern**]. Se define como el número total de días transcurridos desde la admisión a internación en el hospital, independientemente del sector donde la haya transcurrido, y el alta domiciliaria (sin contar cuidados domiciliarios).

d37 Estadía en UTI. Numérica, discreta [**d37_t_uti**]. Se define como el número total de días transcurridos desde la admisión a área cerrada en el hospital hasta su derivación a internación general o alta domiciliaria u otro instituto terciario.

d38. Condición al alta [d38_alta_hosp] Restitución completa=1, Persistencia de síntomas pero alta domiciliaria=2, Derivado=3, Muerto=4

d39. **Fecha de alta hospitalaria:** Fecha [d39_F_altahosp] Definida como el día del alta hospitalaria. **Captura primaria**

d40. **Fecha de reincorporación laboral:** Fecha [d40_F_reinicio_laboral] Definida como el día en que el participante reinicia sus actividades de manera presencial en sus áreas de trabajo habituales. **Captura primaria**

d41. **Tiempo de reincorporación laboral:** Numérica, discreta [d41_t_reincorp]. Reinicio de actividad laboral. Tiempo al que reinicia actividad laboral. Definida como el período de tiempo en días desde el diagnóstico (día 0) de COVID-19 hasta el primer día en que el participante concurre al hospital con motivo de ejercer sus funciones habituales. resta entre [d40_F_reinicio_laboral]- [d1_eval_sosp] que inició la evaluación del caso sospechoso que terminó en positivo

Anexo 5 - Aprobación por Comité de Ética



Hospital Italiano COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Buenos Aires, 27 de Abril de 2020

De acuerdo con lo establecido en la normativa vigente, este Comité ha evaluado el proyecto de investigación que a continuación se menciona.

Código de registro: 1280

Título del protocolo: Estudio serológico para COVID 19 en cohorte prospectiva de personal de salud

Patrocinador: no corresponde

Investigador principal: María Leticia Peroni

Institución donde se desarrollará: Hospital Italiano de Buenos Aires (por subrogación)

Con relación al mismo se ha recibido la siguiente documentación:

- Autorización de la Dirección de la Institución con carácter previo al dictamen
- Autorización de jefe superior
- Protocolo Fecha: 23 / 04 / 2020 Versión: Versión 2
- Consentimientos / asentimientos Detalle: Consentimiento Informado Versión 2 ; Fecha 23/04/20
- Material que se entrega a los sujetos, avisos de reclutamiento y otros documentos Detalle: No corresponde
- Declaración jurada conforme modelo del Anexo III, Resolución 2476/MSGC/2019
- CV del investigador principal

Categorización de riesgo asignado por el CEI: Riesgo mínimo

Los miembros del Comité han discutido convenientemente el proyecto, particularmente los aspectos vinculados al protocolo de cuidado del personal de salud propuesto en base al conocimiento actual de la enfermedad por Covid-19.

De igual forma, han procedido a evaluar la documentación que respalda la idoneidad del investigador principal, incluyendo título profesional, matrícula profesional, curriculum vitae, certificación de especialista y capacitación en

Página 1 de 2

La presente constancia ha sido emitida a través de la Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA) el día 27 de Abril de 2020 a las 15:05 hs.



**Hospital Italiano
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

buenas prácticas clínicas. También se ha considerado la adecuación de las instalaciones para el desarrollo del estudio en evaluación.

Luego de considerar todo lo antes mencionado, el Comité de Ética en Investigación del Hospital Italiano ha decidido aprobar el protocolo de referencia para su realización en Hospital Italiano de Buenos Aires, dirigido por Peroni, María Leticia como investigador principal. El presente dictamen tiene una vigencia de un (1) año.

Con relación a esta aprobación, se deja constancia que se han aprobado específicamente los documentos que se mencionan a continuación:

- Protocolo, fecha: 23 / 04 / 2020, versión: Versión 2
- Consentimientos/asentimientos: Consentimiento Informado Versión 2 ; Fecha 23/04/20
- Material que se entrega a los sujetos, avisos de reclutamiento y otros documentos: No corresponde

La investigación de referencia no requiere ser supervisada de manera continua por este Comité de acuerdo con lo contemplado en sus Procedimiento Operativos Estandarizados.

Firmas por el CEI

REUNION ZOOM 2634406689

ANIBAL ARIAS	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
JORGE BORETTO	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
CARLOS BURGER	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
PAOLA CASCIATO	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
OSCAR MAZZA	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
AUGUSTO PEREZ	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
LUCRECIA PIÑEIRO	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
MARIA ELENA SAHORES	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
PAULA SCIBONA	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
DEBORA SZEINMAN	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL
JULIETA TRINKS	MIEMBRO PRESENTE EN REUNION VIRTUAL

Dr. Augusto Pérez
Coordinador
Comité de Ética de Protocolos de Investigación
Hospital Italiano Bs. As.

Página 2 de 2

La presente constancia ha sido emitida a través de la Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA) el día 27 de Abril de 2020 a las 15:03 hs.