

Estado de anticuerpos e incidencia de infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud

S.F. Lumley, D. O'Donnell, N.E. Stoesser, P.C. Matthews, A. Howarth, S.B. Hatch, B.D. Marsden, S. Cox, T. James, F. Warren, L.J. Peck, T.G. Ritter, Z. de Toledo, L. Warren, D. Axten, R.J. Cornall, E.Y. Jones, D.I. Stuart, G. Scream, D. Ebner, S. Hoosdally, M. Chand, D.W. Crook, A.-M. O'Donnell, C.P. Conlon, K.B. Pouwels, A.S. Walker, T.E.A. Peto, S. Hopkins, T.M. Walker, K. Jeffery, and D.W. Eyre, for the Oxford University Hospitals Staff Testing Group*

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMoa2034545](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034545), 23 de diciembre, 2020.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La relación entre la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 y el riesgo de reinfección posterior permanece poco clara.

MÉTODOS. Investigamos la incidencia de infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR en trabajadores sanitarios seropositivos y seronegativos, que asisten pruebas de personal asintomático y sintomático, en los hospitales de la Universidad de Oxford, en el Reino Unido. El estado basal de anticuerpos se determinó mediante ensayo de IgG anti-pico (análisis primario) y anti-nucleocápside, y se siguió a los miembros del personal por hasta 31 semanas. Estimamos la incidencia relativa de resultados de pruebas de PCR positivas y de nuevas infecciones sintomáticas según el estado de anticuerpos, ajustando por la edad y el sexo informados por los participantes, y los cambios en la incidencia a lo largo del tiempo.

RESULTADOS. Un total de 12.541 trabajadores de la salud participaron y se midieron IgG anti-pico; 11.364 fueron seguidos después de resultados negativos de anticuerpos y 1265 después de resultados positivos, incluidos 88 en los que se produjo seroconversión durante el seguimiento. Un total de 223 trabajadores de la salud anti-pico seronegativos tuvieron una prueba de PCR positiva (1,09 por cada 10.000 días de riesgo), 100 durante el cribado mientras estaban asintomáticos y 123 mientras estaban sintomáticos, mientras que 2 trabajadores de la salud anti-pico seropositivos tuvieron una prueba de PCR positiva (0,13 por cada 10.000 días de riesgo) y ambos trabajadores estaban asintomáticos cuando se realizó la prueba (índice de tasa de incidencia ajustado, 0,11; intervalo de confianza del 95%, 0,03 a 0,44; $P = 0,002$). No hubo infecciones sintomáticas en trabajadores con anticuerpos anti-pico. Las proporciones de tasas fueron similares cuando el ensayo de IgG anti-nucleocápside se usó solo o en combinación con el ensayo de IgG anti-pico, para determinar la línea de estado basal.

CONCLUSIONES. La presencia de anticuerpos IgG anti-pico o anti-nucleocápside se asoció con un riesgo sustancialmente reducido de reinfección por SARS-CoV-2 en los siguientes 6 meses. (Financiado por el Departamento de Salud y Asistencia Social del Gobierno del Reino Unido y otros).

El SARS-CoV-2 produce respuestas inmunes detectables en la mayoría casos notificados hasta la fecha; sin embargo, el grado en qué personas previamente infectadas están protegidas

de una segunda infección es incierto. La comprensión de si existe inmunidad post- infección, cómo y cuánto dura, así como el grado en que puede prevenir una reinfección sintomática o reducir su gravedad, tiene importantes implicaciones para la pandemia del SARS-CoV-2.

La inmunidad post- infección puede ser conferida por respuestas inmunes humorales y mediadas por células. Entre las consideraciones claves al investigar la inmunidad post- infección, se incluyen la identificación de los correlatos funcionales de protección, identificando marcadores medibles y definiendo puntos finales, para la prevención de la enfermedad, hospitalización, muerte o transmisión hacia adelante.¹

Las dinámicas de anticuerpos dependientes de las pruebas de anticuerpos anti-espiga y anti-nucleocápside del SARS-CoV-2, se están definiendo.²⁻⁶ Los anticuerpos neutralizantes contra el dominio de unión al receptor de proteína de pico, pueden proporcionar cierta inmunidad después de la infección. Sin embargo, la asociación entre los títulos de anticuerpos y la actividad neutralizante del plasma se están analizando y es dependiente del tiempo.⁷⁻¹⁰

Está surgiendo evidencia de inmunidad post- infección. A pesar de más de 76 millones de personas infectadas y que continúa la transmisión mundial y generalizada, los reportes de reinfecciones con SARS-CoV-2 han sido raros, ocurriendo principalmente después de infecciones primarias leves o asintomáticas,¹¹⁻²⁰ lo que sugiere que la infección por SARS-CoV-2 proporciona cierta inmunidad contra la reinfección en la mayoría de las personas. Adicionalmente, informes a pequeña escala, sugieren que los anticuerpos neutralizantes pueden estar asociados con la protección contra la infección.²¹ Realizamos un estudio prospectivo longitudinal de una cohorte de trabajadores sanitarios, para evaluar la incidencia relativa de posteriores PCR de SARS-CoV-2 positivas e infecciones sintomáticas, en el personal sanitario, que fue seropositivos para los anticuerpos del SARS-CoV-2 y en aquellos que fueron seronegativos.

MÉTODO

Cohorte. Los hospitales de la Universidad de Oxford ofrecen pruebas de SARS-CoV-2 a todo el personal sintomático y asintomático que trabajan en cuatro hospitales universitarios en Oxfordshire, Reino Unido. Pruebas de PCR de SARS-CoV-2, en combinación con muestras de hisopados nasales y orofaríngeos para el personal sintomático (aquellos con tos persistente nueva, temperatura $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ o anosmia o ageusia) se ofrecieron a partir del 27 de marzo de 2020. Se invitó a los trabajadores sanitarios asintomáticos para participar como voluntarios para pruebas de PCR de hisopados nasales y orofaríngeos cada 2 semanas, y pruebas de serologías cada 2 meses (con algunos participantes con más frecuencia para estudios relacionados), a partir del 23 de abril de 2020, como se describió anteriormente.^{5,22} Se siguió al personal hasta el 30 de noviembre del 2020. Los datos no identificados se obtuvieron de la base de datos de investigación de infecciones de Oxfordshire.

Pruebas de laboratorio. Las investigaciones serológicas se realizaron con el uso de un ELISA anti IgG, desarrollado por la Universidad de Oxford,^{23,24} y un ensayo de IgG anti-nucleocápside (Abbott). Consulte el Apéndice complementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org, para obtener detalles sobre los ensayos y las pruebas de PCR.

Análisis estadístico. Clasificamos a los trabajadores de la salud según su estado basal de anticuerpos. Aquellos con solo los ensayos de anticuerpos negativos se consideraron en riesgo de infección, por su primer ensayo de anticuerpos, hasta el final del estudio o hasta su primera prueba de PCR positiva, lo que ocurriera antes.

Aquellos con un ensayo de anticuerpos positivo se consideraron estar en riesgo de infección (o reinfección) 60 días después de su primer resultado de anticuerpos positivo, hasta el final del estudio o hasta su próxima prueba de PCR positiva, lo que ocurriera antes, esto independiente de la seroreversión posterior (es decir, cualquier ensayo de anticuerpos negativo que se produjera más tarde). La ventana de 60 días se preespecificó para excluir la persistencia de ARN positivo para PCR después de la infección índice que condujo a la seroconversión, sobre la base de informes anteriores de persistencia de ARN durante 6 semanas o más.^{22,25,26} De manera similar, solo se consideró PCR positiva a las pruebas que ocurrieron al menos 60 días después de la prueba previa de PCR positiva.

Usamos regresión de Poisson para modelar la incidencia de infección por PCR positiva por día de riesgo, de acuerdo con el estado basal de anticuerpos, ajustando por la incidencia a lo largo del tiempo, edad y género informados por los participantes. Los análisis primarios utilizaron pruebas de anticuerpos Ig G anti-pico, los que se esperaba, antes del inicio del estudio, que estuvieran más estrechamente relacionados con la actividad de neutralización y protección frente a las infecciones.^{7,10} También investigamos los resultados del ensayo de anticuerpos anti-nucleocápside y un modelo combinado con tres líneas de base de estados de anticuerpos (ambos ensayos negativos, ambos positivo, o solo uno positivo). El análisis de sensibilidad investigó el efecto de diferentes tasas de pruebas en asintomáticos, de acuerdo con el estado de los anticuerpos y las diferentes ventanas de seguimiento (consulte el Apéndice).

RESULTADOS

Ensayos de IgG anti-pico de referencia y tasas de prueba de PCR. Un total de 12.541 trabajadores de la salud se sometieron a la medición de anticuerpos anti-pico de línea de base; 11.364 (90,6%) fueron seronegativos y 1177 (9,4%) seropositivos en su primer ensayo de IgG anti-pico, y la seroconversión ocurrió en 88 trabajadores durante el estudio (**Tabla 1 y Fig. S1A** en el suplemento Apéndice). De 1265 trabajadores sanitarios seropositivos, 864 (68%) recordaron haber tenido síntomas consistentes con los de Covid-19, incluidos los síntomas que precedieron la amplia disponibilidad de las pruebas de PCR para el SARS-CoV-2; 466 (37%) habían tenido una infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, de la cual 262 habían sido sintomáticos. Menos trabajadores sanitarios seronegativos (2860 [25% de los 11364 seronegativo]) informaron síntomas previos al inicio, y 24 (todos sintomáticos, 0,2%) fueron previamente PCR positivos. La mediana de edad, de los seronegativos y de los trabajadores sanitarios seropositivos, era de 38 años (rango intercuartílico, 29 a 49). Los trabajadores de la salud fueron seguidos durante una mediana de 200 días (rango intercuartílico, 180 a 207) después de una prueba de anticuerpos negativa y durante 139 días en riesgo (rango intercuartílico, 117 a 147) después de una prueba de anticuerpos positiva.

Las tasas de pruebas de PCR sintomáticas fueron similares en los trabajadores de cuidados de la salud seronegativos y seropositivos: 8,7 y 8,0 pruebas por 10.000 días en riesgo, respectivamente (razón de tasas, 0,92; intervalo de confianza del 95% [CI], 0,77 a 1,10). Un total de 8850 de los trabajadores sanitarios asintomático tenían al menos un test de screening post-basal; los trabajadores de la salud seronegativos asistieron a la detección asintomática con más frecuencia que los trabajadores sanitarios seropositivos (141 frente a 108 por cada 10.000 días de riesgo, respectivamente; relación de tasas, 0,76; IC del 95%, 0,73 a 0,80).

Incidencia de resultados positivos para PCR acorde al estado basal de IgG anti-pico. Los ensayos de anticuerpos anti-pico basales positivos fueron asociado con tasas más bajas de pruebas de PCR positivas. De 11.364 trabajadores de la salud con un resultado negativo en el

ensayo de IgG anti-pico, 223 tuvieron una prueba de PCR positiva (1,09 por 10.000 días en riesgo), 100 durante screening de asintomáticos, y 123 mientras estaban sintomáticos.

De 1265 trabajadores sanitarios con ensayo de IgG anti-pico positivo, 2 tuvieron una prueba de PCR positiva (0,13 por 10,000 días en riesgo), y ambos trabajadores estaban asintomáticos cuando se realizó la misma. La razón de la tasa de incidencia para las pruebas de PCR positivas en trabajadores seropositivos fue de 0,12 (IC del 95%, 0,03 a 0,47; P = 0,002). La incidencia de infección sintomática confirmada por PCR, en los trabajadores de salud seronegativos, fue de 0,60 por 10.000 días en riesgo, mientras que no se confirmaron infecciones sintomáticas en trabajadores de la salud seropositivos. No se produjeron resultados positivos para la PCR en 24 trabajadores de la salud seronegativos, previamente positivos a la PCR; la seroconversión ocurrió en 5 de estos trabajadores durante el seguimiento.

La incidencia varió por tiempo calendario (**Fig. 1**), reflejando la primera (marzo a abril) y la segunda (octubre y noviembre) oleadas de la pandemia en el Reino Unido, y fue consistentemente mayor en trabajadores sanitarios seronegativos, después del ajuste por edad, sexo y mes de la prueba (**Tabla S1**) o el tiempo calendario como un variable (**Fig. S2**), la tasa de incidencia en los trabajadores seropositivos fue de 0,11 (IC del 95%, 0,03 a 0,44; P = 0,002). Los resultados fueron similares en los análisis del seguimiento tanto de los trabajadores de salud seronegativos como, seropositivos, que empezó 60 días después del ensayo serológico inicial; con una ventana de 90 días después de una prueba serológica o PCR positiva; y después de la eliminación aleatoria de los resultados de la PCR, para los trabajadores de salud seronegativos, para que coincidan con las pruebas asintomáticas las tasas en los trabajadores sanitarios seropositivos (**Tablas S2 a S4**). La incidencia pruebas de PCR positivas se asoció inversamente con los títulos de anticuerpos anti-pico, incluidos títulos por debajo del umbral de positividad (P < 0,001 para la tendencia) (**Fig. S3A**).

Estado de IgG anti-nucleocápside. Con IgG anti-nucleocápsida utilizada como marcador para infección previa en 12.666 trabajadores de la salud (**Fig. S1B y Tabla S5**), 226 de 11.543 (1,10 por 10.000 días en riesgo) trabajadores sanitarios seronegativos dieron positivo por PCR, en comparación con 2 de 1172 (0,13 por cada 10.000 días de riesgo) trabajadores de la salud con anticuerpos positivos trabajadores de la salud (tasa de incidencia ajustada para el tiempo de calendario, la edad y el sexo, 0,11; IC del 95%, 0,03 a 0,45; P = 0,002) (**Tabla S6**). La incidencia de resultados de PCR positivos disminuyó al aumentar los títulos de anticuerpos anti-nucleocápside (P < 0,001 para la tendencia) (**Fig. S3B**).

Un total de 12.479 trabajadores de la salud tenían de base resultados anti-espiga como anti-nucleocápside (**Fig. S1C y Tablas S7 y S8**); 218 de 11.182 trabajadores (1,08 por 10.000 días en riesgo) con ambos inmunoensayos negativos y pruebas de PCR positivas, en comparación con 1 de 1021 trabajadores (0,07 por 10,000 días en riesgo) con ambos análisis de referencia positivos (tasa de incidencia, 0,06; IC del 95%, 0,01 a 0,46) y 2 de 344 trabajadores (0,49 por cada 10.000 días de riesgo) con resultados del ensayo de anticuerpos mixeados (tasa de incidencia, 0,42; IC del 95%, 0,10 a 1,69).

Trabajadores de la salud seropositivos con resultados positivos para PCR. Tres trabajadores sanitarios seropositivos tenían posteriormente pruebas de PCR positivas para la infección por SARS-CoV-2 (uno con IgG anti-pico solamente, uno con anti-nucleocápside sola y uno con ambos anticuerpos). El tiempo entre los síntomas iniciales o seropositividad y posterior prueba de PCR positiva osciló entre 160 y 199 días. La información sobre las historias clínicas de los

trabajadores, los resultados de las PCR y de las serologías se muestran en la **Tabla 2 y Figura S4**.

Solo el trabajador de la salud con ambos anticuerpos tenía antecedentes de haber tenido síntomas confirmados por una PCR que precedió a las pruebas serológicas; después de cinco pruebas de PCR negativas, este trabajador tuvo una prueba de PCR positiva (carga viral baja: número de ciclo, 21 [umbral de ciclo equivalente aproximado, 31]), el día 190 después de la infección mientras el trabajador estaba asintomático, con posteriores pruebas de PCR negativas 2 y 4 días después y sin aumento posterior en títulos de anticuerpos. Si la única PCR positiva de este trabajador fuera un falso positivo, la tasa de incidencia de la relación de positividad de la PCR con anti-pico IgG-seropositiva caería a 0,05 (IC del 95%, 0,01 a 0,39) y si IgG anti-nucleocápside seropositiva lo fuera, caen a 0,06 (IC del 95%, 0,01 a 0,40).

Un cuarto trabajador de la salud, con doble seropositividad, tuvo una prueba de PCR positiva 231 días después de la infección sintomática índice, pero la nueva muestra de la prueba del trabajador fue negativa dos veces, lo que sugiere un error de laboratorio en el resultado de PCR original. Los análisis serológicos posteriores mostraron una disminución de los anticuerpos anti-nucleocápside y anti-pico estables.

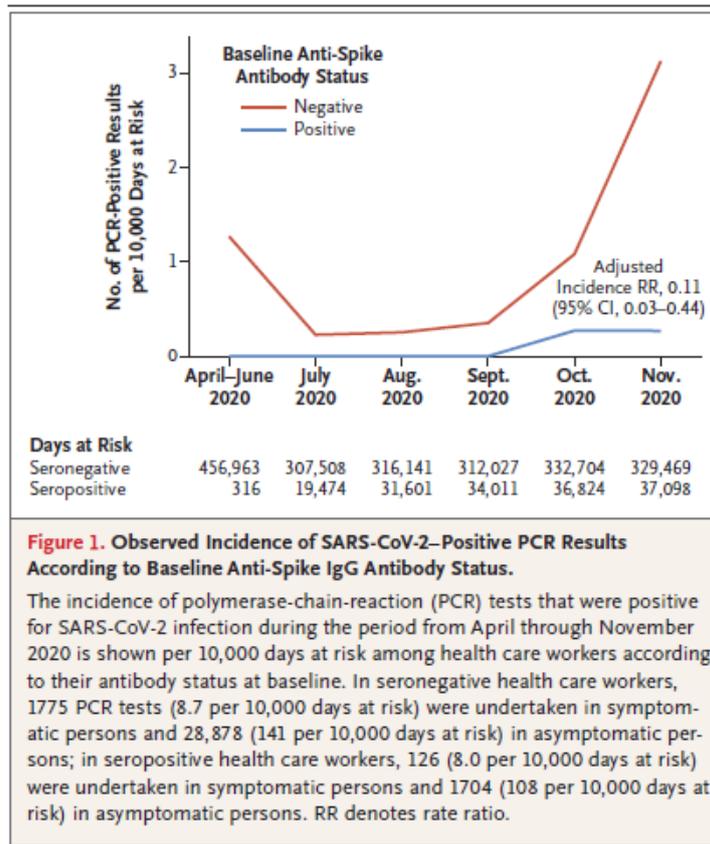


Table 1. Demographic Characteristics and SARS-CoV-2 PCR Testing for 12,541 Health Care Workers According to SARS-CoV-2 Anti-Spike IgG Status.*

Characteristic	Anti-Spike Seronegative at Baseline and throughout Follow-Up (N=11,276)	Anti-Spike Seronegative at Baseline, Converting to Seropositive† (N=88)	Anti-Spike Seropositive at Baseline (N=1177)
Age — yr			
Median (IQR)	38 (29–49)	41 (28–49)	38 (29–49)
Range	16–86	21–67	17–69
Gender — no. (%)‡			
Female	8360 (74.1)	68 (77)	835 (70.9)
Male	2900 (25.7)	20 (23)	339 (28.8)
Other	16 (0.1)	0	3 (0.3)
Race or ethnic group — no. (%)§			
White	8313 (73.7)	58 (66)	703 (59.7)
Asian	1719 (15.2)	20 (23)	287 (24.4)
Black	425 (3.8)	4 (5)	81 (6.9)
Chinese	121 (1.1)	0	9 (0.8)
Other	698 (6.2)	6 (7)	97 (8.2)
Role — no. (%)			
Nurse or health care assistant	3930 (34.9)	43 (49)	555 (47.2)
Physician	1671 (14.8)	4 (5)	184 (15.6)
Administrative staff	1452 (12.9)	10 (11)	95 (8.1)
Medical or nursing student	578 (5.1)	6 (7)	36 (3.1)
Laboratory staff	413 (3.7)	3 (3)	36 (3.1)
Physical, occupational or speech therapist	342 (3.0)	7 (8)	37 (3.1)
Porter or domestic worker	319 (2.8)	0	58 (4.9)
Security, estates, or catering staff	245 (2.2)	3 (3)	23 (2.0)
Other	2326 (20.6)	12 (14)	153 (13.0)
Symptoms resembling Covid-19 between February 1, 2020, and baseline serologic assay — no. (%)	2826 (25.1)	34 (39)¶	810 (68.8)
≥1 PCR test for symptoms before baseline — no. (%)	857 (7.6)	10 (11)	358 (30.4)
≥1 Positive PCR test with symptoms before baseline — no. (%)	19 (0.2)	5 (6)	239 (20.3)
Person-days of follow-up			
	2,036,358	7121 (while seronegative) 5076 (while seropositive)	152,983
Positive PCR during follow-up — no.			
Total	197	26	2
Symptomatic	106	17	0
Asymptomatic	91	9	2

* Percentages may not total 100 because of rounding. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019, IQR interquartile range, and PCR polymerase chain reaction.

† Those in whom seroconversion occurred were included in the analysis twice, once while they were at risk for infection and antibody-negative and then subsequently while they were antibody-positive and at risk for reinfection.

‡ Gender was reported by the participants. “Other” includes transgender and nondisclosed gender; the categories were combined owing to small numbers.

§ Race and ethnic group were reported by the participants.

¶ Twenty additional health care workers in whom seroconversion occurred reported symptoms between baseline testing and seroconversion.

|| All PCR-positive results in workers with seroconversion occurred while they were in the seronegative follow-up group. A single health care worker in whom seroconversion occurred first tested PCR-positive while asymptomatic, and is recorded in the asymptomatic category, but also had a further PCR-positive result when symptomatic 8 days later.

Table 2. Demographic, Clinical, and Laboratory Characteristics of Health Care Workers with Possible SARS-CoV-2 Reinfection.

Health Care Worker	Baseline Serologic Assay	No. of Days between Episodes ^{a*}	Clinical Characteristics	Timing of PCR, Ct Value, and Assay	Follow-up Serologic Assay
Worker 1: White female physician, 25–29 yr of age	Anti-spike IgG: not detected Anti-nucleocapsid IgG: detected	160	1st episode: asymptomatic 2nd episode: symptomatic (mild, febrile illness)	1st episode: not done (before start of asymptomatic testing) 2nd episode: CN 10.6 (Abbott, assay), repeat extraction and PCR on same sample Ct 19.0 (Thermo Fisher assay)	Dual antibody seroconversion with a rise in anti-nucleocapsid IgG titer
Worker 2: White female nurse, 55–59 yr of age	Anti-spike IgG: detected Anti-nucleocapsid IgG: detected	190	1st episode: symptomatic (mild, Covid-19–like symptoms) 2nd episode: asymptomatic	1st episode: Ct 36.0 (PHE assay) 2nd episode: CN 21.2 (Abbott assay), repeat PCR on day 2 and day 4 both negative	No rise in antibody titers
Worker 3: White female administrator with patient contact, 50–54 yr of age	Anti-spike IgG: detected Anti-nucleocapsid IgG: not detected	199	1st episode: symptomatic (mild) 2nd episode: asymptomatic when tested (transient myalgia shortly after influenza vaccine 1 week earlier)	1st episode: PCR-negative 2nd episode: CN 12.6 (Abbott assay), repeat PCR on day 2 Ct 24.0 (Altona assay)	Dual antibody seroconversion, with a rise in anti-spike IgG titer

* The number of days between episodes was calculated from the date of symptom onset if the index infection was symptomatic (as it was for health care Workers 2 and 3) or the date of the first clinic attendance if the presumed first episode was asymptomatic with no PCR performed (as it was for Worker 1). Both baseline serologic assays for Worker 1 were repeated and confirmed. A single positive PCR result for Worker 1 was confirmed by repeat nucleic acid extraction. Abbott PCR assay cycle number (CN) values are approximately equivalent to cycle threshold (Ct) values 10 units higher (e.g., CN 21 is approximately equivalent to Ct 31). See Figure S4 for quantitative antibody results. All PCR tests listed were performed at Oxford University Hospitals.

DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte longitudinal, la presencia de anticuerpos anti-pico se asoció con una reducción sustancial del riesgo de tener una infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, durante 31 semanas de seguimiento. No hubo infecciones sintomáticas y sólo dos resultados de PCR-positivas se vieron en trabajadores sanitarios asintomáticos con anticuerpos anti-pico, lo que sugiere que una infección previa que resulte en anticuerpos contra el SARS-CoV-2, está asociada con la protección de la reinfección, para la mayoría de las personas, durante al menos 6 meses. La evidencia de la inmunidad post-infección también se observó cuando la IgG anti-nucleocápside o la combinación de IgG anti-nucleocápside y anti-espiga, se utilizó como marcador de una infección previa.

La incidencia de infección por SARS-CoV-2 estuvo inversamente asociada con los títulos basales de anticuerpos anti-pico y anti-nucleocápside, incluidos títulos por debajo del umbral de positividad para ambos ensayos, como aquellos trabajadores con altos títulos "negativos" que estaban relativamente protegido de las infecciones. Además de los 24 trabajadores sanitarios seronegativos con antecedente de prueba de PCR positiva, es probable que otros trabajadores sanitarios con títulos de referencia inferiores a los umbrales de la prueba, que se establecieron para garantizar una alta especificidad,²³ hayan sido previamente infectados con SARS-CoV-2 y hayan tenido títulos bajos de pico post-infección pico o respuestas crecientes o decrecientes en la prueba.⁵

Dos de los tres trabajadores sanitarios seropositivos que tuvieron pruebas posteriores de PCR positivas, tenían resultados de anticuerpos basales discordantes, un hallazgo que destaca la naturaleza imperfecta de los ensayos de anticuerpos como marcadores de una infección previa. Ninguno de los trabajadores tuvo un diagnóstico primario confirmado por PCR de infección por SARS-CoV-2. Una infección sintomática se desarrolló posteriormente en uno de los trabajadores, y ambos tuvieron seroconversión de anticuerpos dual posterior. Es plausible que uno o ambos hayan tenido resultados falsos positivos de anticuerpos iniciales (por ejemplo, por interferencia en el inmunoensayo²⁷). El trabajador de la salud en el que se detectaron anticuerpos anti-espiga y anti-nucleocápside había tenido previamente una infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR; el posterior resultado de PCR positiva con una baja carga viral no se confirmó al repetir las pruebas y no se asoció con un cambio en la respuesta de IgG. Estos resultados podrían ser consistentes con una reexposición al SARS-CoV-2 que haya provocado síntomas, pero también podrían haber surgido de un error no detectado de laboratorio; aunque la reevaluación en el momento de las muestras de PCR positivas no se realizó, las muestras analizadas 2 y 4 días después fueron ambas negativas. Si el resultado de la PCR positiva es incorrecto, la tasa de incidencia para la positividad de la PCR en los seropositivos para IgG anti-pico, bajaría al 0.05. Detectamos y no incluimos en nuestro análisis una prueba de PCR presuntamente falsa positiva en un cuarto trabajador sanitario seropositivo.

Debido al bajo número de reinfecciones en los trabajadores sanitarios seropositivos, no podemos decir si una seroconversión pasada o los niveles de anticuerpos actuales determinan la protección contra la infección o definen qué características están asociadas con la reinfección. Del mismo modo, no podemos decir si la protección se confiere a través de los anticuerpos que medimos o a través de la inmunidad mediada por células T, que no evaluamos. No fue posible utilizar la secuenciación para comparar la infección primaria con las infecciones subsecuentes, ya que solo uno de los tres trabajadores de la salud seropositivos

con una PCR positiva subsecuente tenía una infección primaria confirmada por PCR, y la muestra original de ese trabajador no se almacenó.

Nuestro estudio fue relativamente corto, con hasta 31 semanas de seguimiento. Se necesita un seguimiento continuo en esta y otras cohortes, incluido el uso de marcadores de inmunidad humoral y celular contra SARS-CoV-2, para evaluar la magnitud y duración de la protección contra la reinfección, la enfermedad sintomática y la hospitalización o muerte, así como el efecto de protección en la transmisión.

Los trabajadores de la salud se inscribieron en un programa de pruebas con un seguimiento flexible horario, lo que llevó a diferentes frecuencias de asistencia. Aunque se les ofreció a los trabajadores de la salud pruebas de PCR asintomáticas cada 2 semanas, los trabajadores asistieron con menos frecuencia que eso (es decir, una vez cada 10 a 13 semanas). Por lo tanto, podría haberse producido una infección asintomática. Además, como se le dijo al personal sus resultados de anticuerpos, ocurrió un "sesgo de verificación de resultados", con el personal seropositivo asistiendo a la detección asintomática con menor frecuencia. Sin embargo, un análisis de sensibilidad sugiere que las diferencias en las tasas de asistencia no alteraron sustancialmente nuestras recomendaciones. Se le dijo al personal que siguiera las recomendaciones sobre el distanciamiento social y el uso de equipo de protección personal y para asistir a las pruebas si desarrollaban síntomas de Covid-19, incluso si el trabajador había tenido previamente PCR o anticuerpos positivos. Esto se refleja en las tasas similares de testeos en personal de salud con síntomas seropositivos y seronegativos.

Algunos trabajadores de la salud se perdieron durante el seguimiento después de terminar el empleo en nuestros hospitales; es probable que esto haya ocurrido en tasas similares en personal seropositivo y seronegativo. No todos los resultados de PCR positivos de los sitios de pruebas del gobierno de los pacientes con síntomas fueron comunicados al hospital. Este es un estudio de trabajadores de la salud adultos de 65 años o menos, mayormente saludables; se necesitan más estudios para evaluar la inmunidad post-infección en otras poblaciones, incluyendo niños, adultos mayores y personas con condiciones coexistentes, incluida la inmunosupresión.

En este estudio, encontramos un riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 sustancialmente más bajo a corto plazo, entre los trabajadores de la salud con anticuerpos anti-spike y en aquellos con anticuerpos anti-nucleocápside, que entre los seronegativos.

Referencias

1. Plotkin SA. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 401-9.
2. Seow J, Graham C, Merrick B, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol* 2020; 5: 1598-607.
3. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature* 2020; 584: 437-42.
4. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med* 2020; 383: 1724-34.
5. Lumley SF, Wei J, O'Donnell D, et al. The duration, dynamics and determinants of SARS-CoV-2 antibody responses in individual healthcare workers. November 4, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.02.20224824v1>). preprint.

6. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020; 26: 1200-4.
7. Muecksch F, Wise H, Batchelor B, et al. Longitudinal analysis of serology and neutralizing antibody levels in COVID19 convalescents. *J Infect Dis* 2020 November 3 (Epub ahead of print).
8. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, 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; 20: 565-74.
9. GeurtsvanKessel CH, Okba NMA, Igloi Z, et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nat Commun* 2020; 11: 3436.
10. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARSCoV-2 infection persist for months. *Science* 2020; 370: 1227-30.
11. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* 2020 October 12 (Epub ahead of print).
12. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis* 2020 September 5 (Epub ahead of print).
13. Prado-Vivar B, Becerra-Wong B, Guadalupe JJ, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-CoV-2 variant, first confirmed event in South America. 2020 (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3686174).
14. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020 August 25 (Epub ahead of print).
15. Gupta V, Bhoyar RC, Jain A, et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020 September 23 (Epub ahead of print).
16. Walker AS, Pritchard E, House T, et al. Viral load in community SARS-CoV-2 cases varies widely and temporally October 27, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.25.20219048v1>). preprint.
17. Mumoli N, Vitale J, Mazzone A. Clinical immunity in discharged medical patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 229-30.
18. Zhang K, Yiu-Nam Lau J, Yang L, Ma Z. SARS-CoV-2 reinfection in two patients who have recovered from COVID-19. *Prec Clin Med* 2020 (<https://academic.oup.com/pcm/advance-article/doi/10.1093/pcmedi/pbaa031/5901533>).
19. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* 2020; 81: 816-46.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Reinfection with SARSCoV-2: considerations for public health response. September 21, 2020 (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Re-infection-and-viral-shedding-threat-assessment-brief.pdf>).
21. Addetia A, Crawford KHD, Dingsens A, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a fishery vessel outbreak with a high attack rate. *J Clin Microbiol* 2020; 58(11): e02107-20.
22. Eyre DW, Lumley SF, O'Donnell D, et al. Differential occupational risks to healthcare workers from SARS-CoV-2 observed during a prospective observational study. *Elife* 2020; 9: e60675.
23. National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARSCoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:1390-400.
24. Adams ER, Ainsworth M, Anand R, et al. Antibody testing for COVID-19: a

report from the National COVID Scientific Advisory Panel. Wellcome Open Research. June 11, 2020 (<https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-139/v1>).

25. Cento V, Colagrossi L, Nava A, et al. Persistent positivity and fluctuations of SARS-CoV-2 RNA in clinically-recovered COVID-19 patients. *J Infect* 2020; 81(3): e90-e92.

26. Chu CM, Leung WS, Cheng VCC, et al. Duration of RT-PCR positivity in severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J* 2005; 25: 12-4.

27. Ward G, Simpson A, Boscatto L, Hickman PE. The investigation of interferences in immunoassay. *Clin Biochem* 2017; 50: 1306-11.