

Estudio de base poblacional de seroprevalencia y factores asociados a la infección por SARS-CoV-2 en Córdoba, Argentina

A population-based study on seroprevalence and factors associated with SARS-CoV-2 infection in Córdoba, Argentina

Estudo populacional de soroprevalência e fatores associados à infecção por SARS-CoV-2 em Córdoba, Argentina

Laura Rosana Aballay ^{1,2}
Julia Becaria Coquet ¹
Graciela Fabiana Scruzzi ^{1,2,3}
Eugenia Haluszka ¹
Germán Franchini ^{2,3}
Paula Carreño ^{1,2,3}
Elias Raboy ²
María Dolores Román ¹
Camila Niclis ¹
Marcos Balangero ⁴
Natalia Altamirano ⁵
María Gabriela Barbás ⁶
Laura López ²

doi: 10.1590/0102-311XES219821

Resumen

Los estudios seroepidemiológicos permiten conocer la distribución indirecta de las enfermedades, detectando marcadores séricos de inmunidad y demostrando infecciones no diagnosticadas en la población general. El objetivo fue estimar la seroprevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, en Córdoba, Argentina, entre diciembre de 2020 y enero de 2021, e identificar factores asociados a la contagiosidad del virus. Se realizó un estudio observacional transversal, de base poblacional, con 3.225 individuos mayores de 2 años, residentes en Córdoba Capital, que fueron seleccionados mediante un diseño de muestreo aleatorio en múltiples etapas, proporcional a la distribución por género, franja etaria y nivel socioeconómico de la población de Córdoba. Las características clínicas, antropometría y comorbilidades se recogieron mediante entrevistas. Se realizó un test serológico cualitativo para la detección de anticuerpos IgG antinucleocápside para SARS-CoV-2 (ARCHITECT, Abbott). La seroprevalencia del SARS-CoV-2 se estimó en la población y por franja de edad, sexo, nivel socioeconómico y presencia de las patologías estudiadas. Las razones de prevalencia (RP) se estimaron usando un modelo de regresión log-binomial. La seropositividad para SARS-CoV-2 fue de 16,68% (IC95%: 15,41-18,01). Tener entre 2 y 18 años, residir en barrios con nivel socioeconómico bajo y la presencia de obesidad, aumentaron la oportunidad de seropositividad (RP = 1,50; IC95%: 1,10-2,04, RP = 1,91; IC95%: 1,34-2,67 y RP = 1,39; IC95%: 1,04-1,85). Los resultados indican que en Córdoba Capital existen atributos diferenciales que aumentan la posibilidad de ser seropositivo para SARS-CoV-2. Esto permite dirigir estrategias de vigilancia epidemiológica para reducir la propagación del virus.

Infecciones por Coronavirus; Anticuerpos; Estudios Transversales

Correspondencia

L. R. Aballay
Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Córdoba,
Bvd. de la Reforma s/n, Ciudad Universitaria, Córdoba 5000,
Argentina.
laballay@fcm.unc.edu.ar

- ¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.
² Área de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Córdoba, Argentina.
³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.
⁴ Área de Diagnóstico y Vigilancia, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Córdoba, Argentina.
⁵ Laboratorio Central de la Provincia Córdoba, Córdoba, Argentina.
⁶ Secretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Córdoba, Argentina.



Introducción

A finales de 2019 el mundo fue testigo de la aparición de una nueva cepa de coronavirus, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), cuya rápida propagación obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar una pandemia el 11 de marzo de 2020. La aparición de un nuevo virus implica que la comprensión de los patrones de transmisión, la inmunidad, la gravedad, las características clínicas y los factores de riesgo de infección resultan limitados para aplicar medidas de prevención y control ¹. Los estudios seroepidemiológicos permiten conocer la distribución de las enfermedades de manera indirecta, mediante la detección sérica de marcadores de inmunidad y demostrar la infección no diagnosticada en la población general ². Se caracterizan por ser desarrollados en muestras de base poblacional, las cuales permiten investigar niveles de protección inmunitaria, de gran importancia para la vigilancia y seguimiento de las enfermedades infecciosas ³. Los resultados de este tipo de estudios pueden servir de referencia para orientar las decisiones futuras, en relación a la implementación y adecuación de las medidas sociales y de salud pública, en el contexto de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, denominada COVID-19 ⁴.

La enfermedad por el SARS-CoV-2 ha sorprendido al mundo con su variedad de manifestaciones. Su presentación clínica puede variar desde una infección asintomática, hasta una enfermedad grave que puede ocasionar el ingreso hospitalario e incluso la muerte ^{5,6}. En la provincia de Córdoba se define como caso positivo a toda persona con resultado detectable para SARS-CoV-2 mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), por reacción de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP), o mediante pruebas no moleculares para detectar antígenos de SARS-CoV-2. Debido a la alta proporción de infecciones leves o asintomáticas (aproximadamente el 80%), los datos restringidos a los casos confirmados por laboratorio no capturan el verdadero alcance de la propagación o la carga del virus ⁵. Esto se debe a que la mayoría de los casos positivos se confirman mediante pruebas realizadas a pacientes sintomáticos, por lo que las estimaciones pasarían por alto a las personas que cursaron la enfermedad con síntomas leves o sin síntomas ⁷. Además, es posible que un subconjunto de la población infectada, por diferentes motivos, no haya concurrido al sistema de salud y no hayan sido registrados como casos. En este sentido, conocer la seroprevalencia para SARS-CoV-2 en una población resulta relevante, porque permite estimar la transmisibilidad ⁴. Algunos estudios de seroprevalencia han demostrado que los niveles de positividad son muy variables, según la región y el tiempo ², sugiriendo que la detección serológica de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 puede estimar mejor el número real de infecciones ⁵. En Argentina, los casos reportados podrían representar sólo una proporción del número de casos reales. Específicamente, en la ciudad de Córdoba, los casos reportados por el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud (SNVS) hasta el momento del inicio del presente estudio y de la campaña de inmunización fueron 59.828 (4,11%). Así, se planteó como objetivo conocer la seroprevalencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 e identificar los factores asociados a una mayor contagiosidad del virus, considerando características sociodemográficas, clínicas y hábito tabáquico en la población de la ciudad de Córdoba en el período comprendido entre diciembre de 2020 y enero de 2021.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal de base poblacional, en personas mayores de 2 años de edad, residentes en la ciudad de Córdoba (diciembre de 2020 hasta enero de 2021). El estudio comenzó después de 274 días del caso índice. Para ello, se diseñó un muestreo aleatorio multietápico, realizando una división estratégica de la ciudad de Córdoba, primeramente, en estratos de acuerdo con sus características socioeconómicas. Así, se dividió a los barrios de la ciudad (unidad territorial dotada con ciertas características propias y distintivas) en terciles, de acuerdo con el número de hogares con necesidades básicas insatisfechas. Este indicador es utilizado ampliamente en América Latina como un método directo para identificar carencias críticas en una población, indicando el nivel socioeconómico de la misma. Posteriormente, dentro de cada uno de los estratos (terciles) se realizó un muestreo aleatorio de los barrios y, seguidamente, dentro de los barrios seleccionados, un muestreo sistemático de las manzanas y de las viviendas. Luego, en cada vivienda identificada los/las

promotores de salud invitaban a una persona por unidad residencial, que cumpliera con los criterios de inclusión, a participar en el estudio según el muestreo sistemático previo. Si la persona no cumplía con los criterios de inclusión o no deseaba participar, se tomaban sus datos sociodemográficos (barrio, sexo, edad), bajo su consentimiento, y se invitaba a otro miembro de la unidad residencial a formar parte del estudio. Si no había otro miembro de la familia para encuestar, o no se encontraba nadie en el hogar, se seguía adelante con la siguiente vivienda designada. Se realizó un análisis de sensibilidad para comparar las características sociodemográficas de los no participantes con los participantes del estudio (Material Suplementario, Tabla S1: http://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-e00219821_5677.pdf). Además, se estableció un asentamiento provisorio en los espacios verdes disponibles del vecindario, asegurando un punto de localización accesible para quienes aceptaran participar del estudio y debían acercarse al puesto de extracción de la muestra de sangre. Cabe mencionar que el equipo que trabajó en campo presentó las precauciones y recursos sanitarios que corresponden.

Al realizar el diseño muestral se incluyeron barrios, manzanas y hogares suplementarios, con el objeto de ser utilizados como respaldo, en caso de ser necesario cubrir algún grupo etario o sexo según el muestreo planificado. La muestra se calculó fijando un valor poblacional hipotético de prevalencia del 10% de infección por coronavirus y exigiendo estimaciones por intervalo de 95% de confianza (IC95%) con amplitud no mayor a 20% del valor de prevalencia. Según estas consideraciones, la muestra estimada resultante fue de 3.472 personas, cubierta proporcionalmente acorde con la distribución del género, de grupos etarios y nivel socioeconómico de la población de Córdoba, según datos del Censo Nacional de Población, Hogares y Vivienda, lo que garantiza su representatividad. Para participar en el estudio se definieron como criterios de inclusión ser residente de la ciudad de Córdoba y mayor a los dos años de edad, independientemente de haber padecido COVID-19 previamente. Se excluyeron a las personas que estaban cursando la enfermedad y/o eran contacto estrecho en el momento de la toma de muestra de sangre, así como también a quienes habían sido vacunados contra COVID-19 con al menos una dosis. Finalmente, la muestra quedó conformada por 3.225 personas (Figura 1).

La tasa de respuesta de las encuestas domiciliarias fue del 93,4%. La elevada tasa de respuesta significó una gran participación de la población, ya que en estudios similares la participación suele ser menor. Esto puede deberse a que las personas se encontraban en sus hogares en el momento de realizar las encuestas, así como también existía un gran interés en involucrarse con el estudio y conocer los resultados de los tests. Además, el Gobierno de la Provincia de Córdoba difundió en medios de comunicación masiva el cronograma que se llevaría a cabo con horarios y localización de los grupos que realizarían el trabajo de campo. De esta forma, no sólo las personas se aseguraban de estar presentes en sus hogares, sino que también la implicación del gobierno en este estudio les confirió seguridad a los sujetos para participar de la investigación.

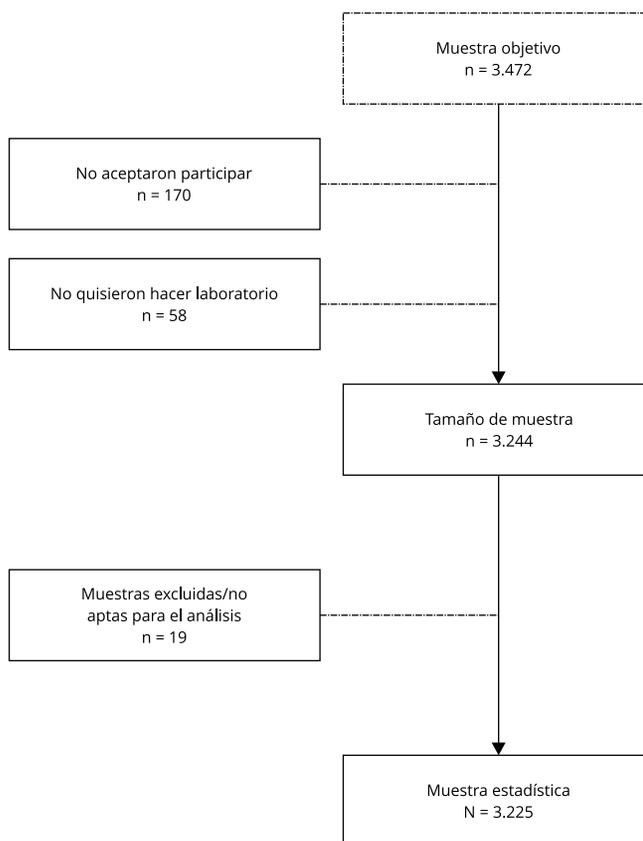
Se realizaron entrevistas presenciales a cada participante, llevadas a cabo por promotores de salud previamente entrenados, empleando una adaptación del instrumento publicado por la OMS ¹. La encuesta indagó por autoinforme sobre características sociodemográficas: género (masculino; femenino; otros), edad (2-18; 19-49; 50-64; ≥ 65 años), presencia de hipertensión (sí; no), presencia de diabetes (sí; no), presencia de obesidad (sí; no: en función del índice de masa corporal $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ en base a peso y talla autoinformado), hábito de fumar (sí; no), presencia de síntomas en los últimos 90 días (sin síntomas; con 1 síntoma; con 2 o más síntomas – con descripción de los principales síntomas), y diagnóstico previo de enfermedad por SARS-CoV-2 (sí; no). Además, se realizó una prueba serológica, empleando el ensayo cualitativo de quimioluminiscencia (CMIA) para la detección de anticuerpos IgG antinucleocápside SARS COV-2 IgG (ARCHITECT, Abbott, Chicago, Estados Unidos). Para la realización de las pruebas serológicas se siguieron los protocolos de seguridad planteados por la OMS ⁸, obteniéndose muestras de suero mediante venopunción que fueron colocadas en tubos Vacutainer de 5mL (extrayendo como mínimo 5mL en adultos y 3mL en niños). Las mismas fueron almacenadas en conservadores con refrigerantes y trasladadas al Laboratorio Central de la Provincia de Córdoba dentro de las 3 horas de la extracción.

El presente trabajo cumplió con los principios éticos de la *Declaración de Helsinki*, sus modificaciones, así como la legislación vigente de la Provincia de Córdoba (*Ley n° 9.694/09*) y disposiciones COEIS conexas (código de aprobación del Comité de Ética REPIS n° 4.158).

Se llevaron a cabo análisis descriptivos para caracterizar la muestra estudiada. Luego, se realizaron análisis confirmatorios para estimar la seroprevalencia poblacional y por grupos de edades. Estos

Figura 1

Diagrama de flujo de participantes del estudio. Córdoba Capital, Argentina, diciembre de 2020 hasta enero de 2021.



valores fueron comparados con los datos de incidencia acumulada (x 100 habitantes) de COVID-19 por grupo etario, obtenidos del SNVS. Por otro lado, se aplicaron test de diferencias de medias y proporciones y test de chi-cuadrado para analizar asociaciones entre las variables estudiadas (Material Suplementario, Tabla S2: http://cadernos.enp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-e00219821_5677.pdf). Finalmente, se construyó un modelo de regresión lineal generalizado (log-binomial) y se estimaron las razones de prevalencia (RP) para identificar factores asociados a la seropositividad del virus SARS-CoV2 (como respuesta dicotómica, seropositivo/no seropositivo), e incluyendo género, grupo etario, nivel socioeconómico, y presencia de obesidad, diabetes e hipertensión como covariables. Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software Stata v. 17 (<http://www.stata.com>), considerando un nivel de significación del 0,05.

Resultados

Se estudiaron 3.225 sujetos de 2 años en adelante, de los cuales el 56,62% pertenecían al género femenino, y residían durante los meses de diciembre de 2020 y enero de 2021 en la ciudad de Córdoba. La seropositividad para SARS-CoV-2 en la población estudiada fue de 16,68% (IC95%: 15,41-18,01) (Tabla 1). El grupo de edad que presentó mayor proporción de positividad fue el comprendido entre

Tabla 1

Seroprevalencia de SARS-CoV-2 y razones de prevalencia estimadas, según características generales de los participantes. Córdoba Capital, Argentina, diciembre de 2020 hasta enero de 2021.

	Participantes n (%) n (%)	Seroprevalencia estimada % (IC95%)	RP * (IC95)
Total	3.225 (100,00)	16,68 (15,41-18,01)	-
Género			
Femenino	1.823 (56,62)	17,69 (15,96-19,51)	1,14 (0,97-1,34)
Masculino	1.395 (43,38)	15,37 (13,51-17,36)	Referencia
Edad (años)			
2-18	712 (22,08)	21,77 (18,79-24,98)	1,50 (1,10-2,04)
19-49	1.612 (49,98)	15,14 (13,42-16,98)	1,01 (0,76-1,36)
50-64	518 (16,06)	15,83 (12,79-19,26)	1,03 (0,75-1,40)
≥ 65	383 (11,88)	14,88 (11,47-18,84)	Referencia
Terciles de nivel socioeconómico			
1 (bajo)	1.473 (45,67)	20,16 (18,1-22,3)	1,91 (1,34-2,67)
2 (medio)	1.446 (44,84)	14,45 (12,6-16,3)	1,39 (0,98-1,97)
3 (alto)	306 (9,49)	10,46 (7,2-14,4)	Referencia
Hipertensión			
No	2.751 (85,30)	16,65 (15,27-18,09)	Referencia
Sí	474 (14,70)	16,88 (13,61-20,55)	1,05 (0,81-1,36)
Obesidad			
No	3.035 (94,11)	16,34 (15,04-17,70)	Referencia
Sí	190 (5,89)	22,11 (16,42-28,68)	1,39 (1,04-1,85)
Diabetes			
No	3.005 (93,18)	16,57 (15,25-17,95)	Referencia
Sí	220 (6,82)	18,18 (13,31-23,92)	1,10 (0,81-1,51)
Hábito de fumar **			
No	2.238 (69,40)	18,95 (17,34-20,63)	-
Sí	987 (30,60)	11,55 (9,62-13,71)	-
Diagnóstico previo **			
No	2.888 (89,55)	10,39 (9,43-11,69)	-
Sí	318 (9,86)	72,96 (67,71-77,76)	-
Desconoce	19 (0,59)	31,58 (12,57-56,55)	-
Síntomas **			
No presentó síntomas	1.888 (58,54)	8,21 (7,01-9,54)	-
Presentó 1 síntoma	331 (10,26)	13,29 (9,82-17,43)	-
Presentó 2 síntomas	249 (7,72)	24,89 (19,65-30,75)	-
Presentó 3 o más síntomas	757 (23,47)	36,59 (33,15-40,13)	-

IC95%: intervalo de 95% de confianza; RP: razón de prevalencia.

* RP y sus IC95% estimados a partir de un modelo lineal generalizado de regresión log-binomial. Covariables incluidas en el modelo: resultado (seropositivo-no seropositivo), edad categorizada, sexo, nivel socioeconómico, presencia de obesidad, presencia de diabetes y presencia de hipertensión arterial;

** Variables no incluidas en el modelo lineal generalizado de regresión log-binomial.

los 2 y 18 años (21,77%) (Tabla 1). La seroprevalencia fue diferente según el nivel socioeconómico del barrio de residencia de los sujetos estudiados, ya que en los individuos que vivían en los barrios pertenecientes al nivel socioeconómico alto se observó menor seropositividad para SARS-CoV-2 (10,46%), mientras que en sujetos de barrios del nivel socioeconómico bajo este valor fue el doble (20,16%) (RP = 1,91; IC95%: 1,34-2,67). La mayor diferencia en la seroprevalencia entre el nivel socioeconómi-

co bajo y alto se evidenció en los grupos etarios de 2 a 18 años y de mayores de 65 años (Figura 2). Al comparar la seroprevalencia estimada por grupos etarios con la incidencia acumulada hasta diciembre de 2020 obtenida del SNVS (Figura 3), se observó la mayor brecha en el grupo etario de 2 a 18 años.

Debido a los resultados observados en el grupo de 2 a 18 años, se focalizó el análisis de la seroprevalencia en este grupo etario subdividiéndolo en preescolares (2 a 5 años), escolarizados de nivel primario (6 a 11 años) y escolarizados de nivel secundario (12 a 18 años). Los participantes más jóvenes que resultaron positivos tenían 2 años (5 sujetos). La Figura 4 muestra que la seroprevalencia en el grupo de preescolares fue de 18,31% (IC95%: 10,12-29,27); en tanto, en los grupos escolarizados fue levemente mayor al 20% (6 a 11 años 21,62%; IC95%: 16,76-27,13; 12 a 18 años 22,51%; IC95%:18,42-27,03).

Cabe destacar que un 9,86% de la muestra declaró haber tenido un diagnóstico previo de COVID-19 (Tabla 1) y un 41,46% dijo haber presentado uno o más síntomas relacionados a la enfermedad en los últimos 90 días, independientemente de haber presentado o no la patología. Del total de personas que declararon no tener diagnóstico previo de la enfermedad, un 10,39% resultaron seropositivos.

Figura 2

Distribución de seroprevalencia de SARS-CoV-2 general y por nivel socioeconómico, según grupo etario, en la ciudad de Córdoba, Argentina.

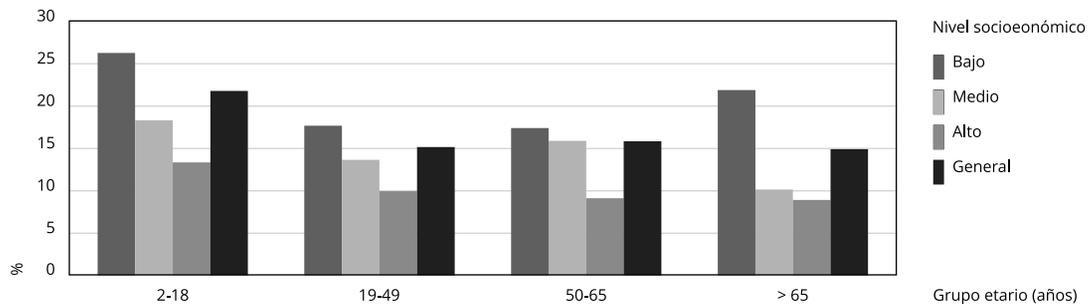


Figura 3

Distribución de incidencia de COVID-19 (Sistema Nacional de Vigilancia en Salud -SNVS) y seroprevalencia de SARS-CoV-2 por grupo etario en la ciudad de Córdoba, Argentina.

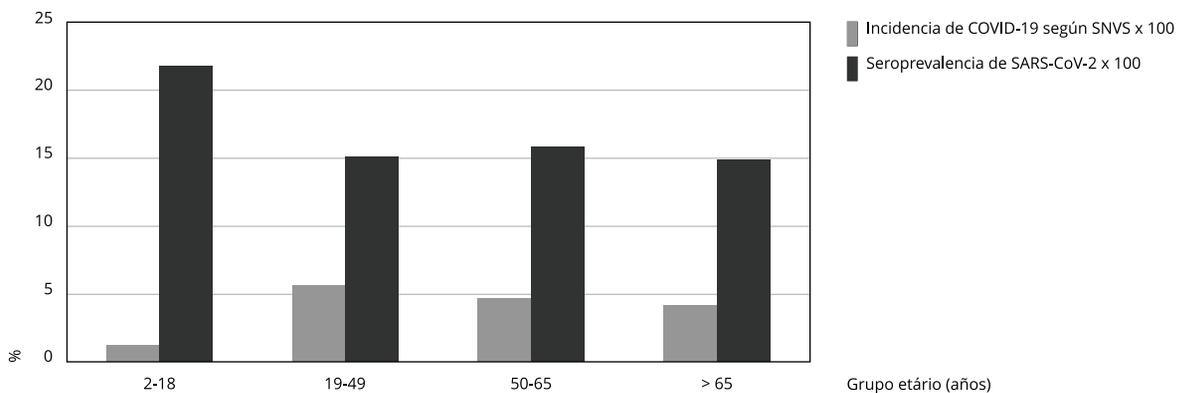
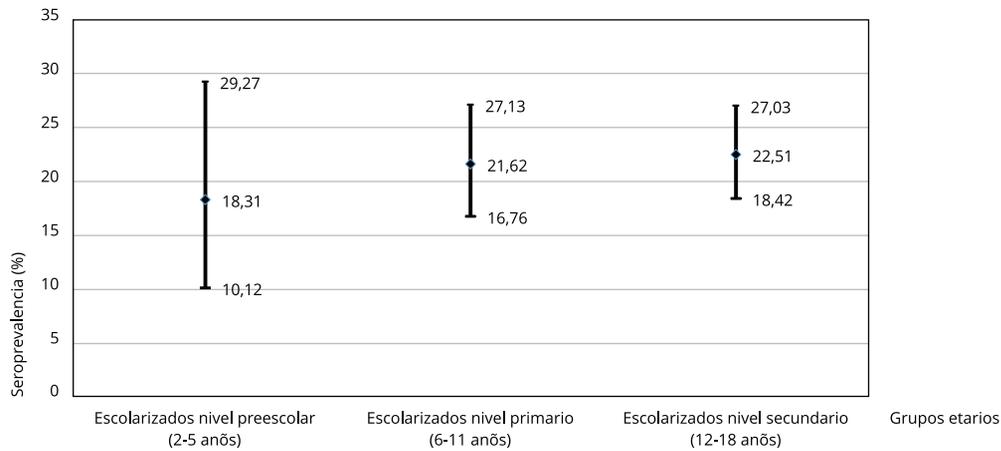


Figura 4

Intervalos de 95% de confianza (IC95%) de la seroprevalencia de SARS-CoV-2, según grupo etario, en jóvenes de 2 a 18 años, en la ciudad de Córdoba, Argentina.



Del total de personas que resultaron seropositivas, un 43,12% (IC95%: 38,8-47,4) habían tenido un diagnóstico previo de COVID-19. Se pudo observar cómo, a medida que aumentaban la cantidad de síntomas que presentaban los sujetos, el porcentaje de seroprevalencia iba aumentando (Tabla 1). Entre aquellos que presentaron un síntoma asociado a la COVID-19, la seroprevalencia fue de 13,29% (IC95%: 9,82-17,43). Para los que presentaron dos síntomas, 24,89% (IC95%: 19,65-30,75) y, para los que presentaron 3 o más síntomas 36,59% (IC95%: 33,15-40,13). Entre los sujetos que tuvieron seroprevalencia positiva, el 71,19% presentó algún síntoma. Los síntomas más frecuentes fueron dolor de cabeza, cansancio, dolor muscular y pérdida de olfato, observándose asociación significativa de todos ellos con la seropositividad ($p < 0,001$; Material Suplementario, Tabla S2: http://cadernos.ensp.fiocruz.br/static//arquivo/supl-e00219821_5677.pdf).

En cuanto a los factores y/o conductas de riesgo, un 14,7% de la muestra declaró tener hipertensión arterial, el 6,82% presentó diabetes, el 5,89% obesidad y el 30,7% reportó tener hábito tabáquico.

El análisis de riesgo indicó que tener entre 2 y 18 años aumenta un 50% la oportunidad de ser seropositivo (RP = 1,50; IC95%: 1,10-2,04), en relación a tener edades superiores a 65 años. Por otro lado, el pertenecer a un barrio de nivel socioeconómico bajo, incrementó aproximadamente 2 veces la oportunidad de ser seropositivo, con respecto a quienes residían en barrios de nivel socioeconómico alto (RP = 1,91; IC95%: 1,34-2,67) y presentar obesidad incrementó esta posibilidad un 39% (RP = 1,39; IC95%: 1,04-1,85), en relación a quienes no tenían esta patología (Tabla 1).

Discusión

La COVID-19 es una enfermedad que ha atravesado fronteras independientemente de etnias, nivel de desarrollo, creencias, costumbres y características de las poblaciones, siendo actualmente un problema de salud preocupante para todas las naciones. Este estudio de base poblacional indaga sobre la seroprevalencia de anticuerpos para SARS-CoV-2, y según nuestro conocimiento, es el más grande realizado en Argentina. Se estudiaron 3225 sujetos mayores de 2 años, que residían durante los meses de diciembre de 2020 y enero de 2021 en la ciudad de Córdoba, capital de la provincia de Córdoba y segunda ciudad más grande de Argentina. El hallazgo más notable fue la seropositividad para el virus SARS-CoV-2 de 16,68% (IC95%: 15,4-18,0) para la población estudiada. Los resultados de este estudio

sugieren que la seropositividad fue mayor al número de casos reportados en esta ciudad por el SNVS, ya que la incidencia acumulada de casos totales durante 2020 para la misma población fue del 4%. Esto podría deberse a que algunas personas que presentaron la enfermedad de manera asintomática, o con síntomas leves, no realizaron consultas médicas ni se sometieron a pruebas de laboratorio, pudiendo haber contribuido igualmente a la transmisión del virus en la población ⁹.

A nivel mundial, se puede observar cómo la seroprevalencia varía marcadamente entre países y regiones. Estas diferencias pueden ser atribuibles a muchos factores, incluyendo las prácticas culturales, las decisiones políticas, esfuerzos en mitigación, la infraestructura en salud, las medidas de prevención y control y/o la efectividad de la implementación de estas medidas ^{10,11}. En Argentina, se han publicado estudios sobre seroprevalencia, encontrándose valores inferiores a los observados en Córdoba Capital, con una cifra global de 10,1% para la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y del 14,80% para el partido de Quilmes, subárea de la provincia de Buenos Aires ^{12,13}. Respecto a los análisis de seroprevalencia realizados en otras regiones geográficas, se observan variaciones que van desde 1,45% en Sudamérica a 5,27% en el norte europeo ¹⁴. En Latinoamérica, algunas ciudades de países como Colombia tuvieron resultados superiores al 25%. En Brasil, un estudio transversal llevado a cabo en junio 2020 presentó una seroprevalencia superior al 20% en varias ciudades situadas en la región Norte y Noreste ¹⁵. Por su parte, estudios realizados en Europa, como el SEROCov-POP de Suiza, que recolectó sus datos en mayo 2020, observó seroprevalencias de hasta casi un 11% ¹⁶. En España, en el estudio ENE-COVID, la seroprevalencia global observada fue de 9,9% con diferencias geográficas, destacándose valores superiores al 18% en Madrid, Cuenca y Soria ⁴. Similar a estas cifras se encontraron en un estudio realizado en Italia, en una zona donde las tasas de incidencia fueron elevadas y la seroprevalencia fue de 23,1% ¹⁷. Esta variabilidad entre regiones geográficas también fue observada en el metaanálisis realizado por Rostami et al. ¹⁴, que contempló estudios realizados en 23 países, encontrando valores de seroprevalencia entre 0,37 a 22,1% y un promedio estimado de 3,38%, valor significativamente menor al encontrado para la población de Córdoba.

Según grupos etarios, la seroprevalencia fue diferente en el presente estudio, observándose las tasas más altas entre niños y adolescentes de 2 a 18 años (21,77%). Al desglosar este grupo etario, se observó que el grupo de preescolares (2 a 5 años) presentó una menor seroprevalencia de 18%, en relación a los grupos escolarizados con valores que superaron levemente el 20%. Similar a estos resultados fueron los de un estudio realizado en Italia, donde los menores de 20 años presentaron una seroprevalencia de 25,08% ¹⁷. Al contrastar nuestros resultados con información oficial del SNVS sobre la carga de la COVID-19 hasta diciembre de 2020, se evidenció una marcada diferencia en este grupo etario joven, con un menor número de casos acumulados reportados que los detectados en el presente estudio. Estos resultados coinciden con los encontrados en otros países, que sugieren un subregistro del reporte de casos y, por lo tanto, una subestimación de la seroprevalencia que resulta más evidente en los grupos etarios más jóvenes ¹⁸. En un estudio realizado por Dorigati et al. ¹⁹, se encontraron diferencias significativas en las tasas de disminución de anticuerpos durante un periodo de siete meses por grupo etario, observándose niveles de declive en anticuerpos marcadamente inferiores en el grupo de 0 a 10 años, lo cual indicaría una mayor persistencia de anticuerpos y esto podría explicar, al menos en parte, la mayor seroprevalencia en la población infantil de este estudio. Por otro lado, en el estudio ENE-COVID de España, en grupos etarios de menores de 20 años la seroprevalencia no superó el 8,5% ⁴. Cabe destacar que en este estudio español la población de niños menores a 10 años, los adultos jóvenes (25 a 29 años) y las personas mayores de 80 años presentaron una menor tasa de respuesta, por lo que podrían estar subrepresentados. La evidencia disponible, en relación a la población pediátrica es realmente escasa. Una revisión llevada a cabo por autores de España menciona que los datos publicados en las distintas regiones informan una menor incidencia de COVID-19 en niños. Debido a que la mayoría de los datos disponibles provenían de bases hospitalarias, se desconoce la cantidad de niños/as asintomáticos/as reales o pre sintomáticos, que no concurrieron a centros de salud ²⁰.

En relación al nivel socioeconómico de los barrios en la ciudad de Córdoba, se evidenciaron diferencias significativas en la seroprevalencia, coincidiendo con los análisis observados por Rostami et al. ¹⁴, en el cual se incluye el nivel de ingresos y el índice de desarrollo humano. En el estudio en CABA, la estimación de seroprevalencia en los residentes pertenecientes a barrios de nivel socioeconómico bajo fue mayor al 40%, más del doble de lo observado en Córdoba Capital ^{12,21}. En el presente estudio, la seroprevalencia fue significativamente mayor en las personas pertenecientes a barrios de nivel

socioeconómico bajo, aumentando 2 veces la oportunidad de un resultado positivo para SARS-CoV-2 (RP = 1,91; IC95: 1,34-2,67), con respecto a quienes pertenecían a barrios de nivel socioeconómico alto. Estos resultados fueron similares a los encontrados en otros países de Latinoamérica como Brasil ²² y Perú ¹⁸. Además, un estudio realizado en Wuhan, China, identificó que el nivel socioeconómico más alto se asoció con un menor riesgo de infección ²³. Esto podría deberse a que las inequidades en salud de las personas pueden ser en parte atribuidas a las condiciones socioeconómicas de las áreas en las cuales ellas viven ²⁴. Así, los grupos sociales con menores ingresos suelen presentar una o más necesidades básicas insatisfechas -tales como vivienda inadecuada, hacinamiento, condiciones sanitarias inadecuadas, inasistencia escolar y capacidad de subsistencia- ²⁵; condiciones que pueden predisponer a un mayor riesgo de contagio por SARS-CoV-2 ²⁶.

Con respecto a la sintomatología presentada en la muestra estudiada, se observó que el cansancio, la fiebre y la pérdida del olfato se asociaron significativamente con un resultado seropositivo. De igual forma, en un estudio de Wuhan, el cansancio y la fiebre fueron reportados con mayor frecuencia entre los primeros 41 pacientes infectados ²⁷. Además, en un estudio realizado en Italia los síntomas como pérdida del olfato o del gusto presentaron más posibilidades de ser informados por sujetos seropositivos, así como también fiebre, cansancio, tos, disnea, dolor articular, vómitos, diarrea y dolor abdominal ¹⁷.

Son muchos los casos de personas que cursan la enfermedad sin sintomatología, tal como se identificó en la investigación de Reyes-Vega, en Perú, donde el 56% de la población seropositiva manifestó no haber tenido síntomas relacionados al coronavirus ¹⁸. En tanto, en el presente estudio, un 28,81% de quienes resultaron seropositivos reportaron no haber presentado sintomatología. Esto sugiere que la presencia de la enfermedad sin sintomatología es relativamente común, y tal como plantea Al-Tawfiq et al. ²⁸, se da principalmente en poblaciones jóvenes y activas, pudiendo resolverse sin complicaciones y de manera espontánea. Estos hallazgos refuerzan la importancia de mejorar la identificación y aislamiento rápido de aquellas personas que fueron diagnosticadas de infección por SARS-COV-2 y sus posibles contactos estrechos, evitando de esta forma la propagación de la enfermedad. Los estudios de seroprevalencia son recomendados por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en EE.UU. y por la OMS como estrategia de vigilancia epidemiológica, ya que, además de estimar la prevalencia de la enfermedad, ayudan a identificar áreas con mayor necesidad de abordaje para disminuir la propagación del virus. En este sentido, algunos autores recomiendan tamizajes comunitarios, basados en una combinación de pruebas serológicas y moleculares ²⁹. En la provincia de Córdoba, se generó -de manera concomitante a este estudio- el “Operativo Identificar” que consistió en la búsqueda activa de casos sospechosos, contactos estrechos y asintomáticos para la realización de testeos moleculares. Esto permitió -y aún permite- detectar la circulación del virus, tomar medidas de control del movimiento de las personas, a fin de estudiar la zona con mayor detalle y evaluar los riesgos de propagación masiva.

Entre los distintos factores epidemiológicos de la población, algunas comorbilidades se han asociado a una mayor susceptibilidad de presentar la enfermedad, aunque no se conoce en profundidad sobre los posibles factores asociados a su contagiosidad. En el presente estudio, entre las principales comorbilidades identificadas, la presencia de obesidad se asoció a una mayor oportunidad de presentar un resultado seropositivo (RP = 1,39; IC95%: 1,04-1,85). Cabe mencionar que existe evidencia sobre diferencias observadas de los niveles de anticuerpos entre personas con bajo peso y aquellas con obesidad, detectados empleando el ensayo cualitativo de ARCHITECT, Abbott ¹⁹. No obstante, en nuestro estudio, sólo un 2,12% de los individuos presentaron bajo peso, por lo que esas diferencias serían poco relevantes para los resultados obtenidos en el presente estudio, que indicaron una mayor posibilidad de presentar resultados seropositivos entre personas con obesidad. Estos resultados coinciden con los reportados por Popkin et al. ³⁰, en los que se indicó que el riesgo de positividad para las personas con obesidad es un 46% mayor, con respecto a quienes no presentan obesidad. Además, estos hallazgos están en la misma línea con los de un estudio llevado a cabo en México que indicó que la presencia de obesidad podría ser un predictor clave ante la infección por SARS-CoV-2, seguido de otras comorbilidades como diabetes e hipertensión arterial ³¹. El hallazgo de la obesidad, como factor predisponente para el desarrollo de COVID-19, estaría relacionado al estado proinflamatorio de bajo grado característico de esa patología, que produce una desregulación del sistema inmune comprometiendo la capacidad de respuesta inmunológica ³².

Hasta su fecha de finalización, este estudio de seroprevalencia de anticuerpos para SARS-CoV-2 es el más grande de Argentina posterior a la primera ola. La elevada tasa de respuesta (93,4%), la representatividad al ser un estudio de base poblacional, y la incorporación de menores de entre 2 y 18 años representan rasgos diferenciales y las principales fortalezas de este estudio. Si bien esto marca la importancia de los resultados, es necesario considerar algunas de las posibles limitaciones de nuestro estudio. Entre ellas, cabe mencionar que no se logró cubrir la proporción esperada de menores de 10 años, según el tamaño muestral estimado. Además, algunas de las variables incluidas en los análisis fueron autoinformadas como el peso, la talla y la presencia de diabetes e hipertensión. Por otro lado, no se realizó un análisis de sensibilidad, ajustando las proporciones de seropositividad por la sensibilidad y especificidad del test aplicado, no obstante, hay evidencia acerca de la alta sensibilidad y especificidad del test utilizado ³³.

El valor de seroprevalencia en este estudio, al igual que en otros de este tipo, podría estar subestimando la verdadera prevalencia, ya que algunas personas que previamente eran positivas para anticuerpos de SARS-CoV-2, podrían convertirse en negativas luego de un período de tiempo ^{15,19,34}. En un estudio realizado en Italia se observó que con la aplicación del ensayo de Abbott había diferencias significativas en la persistencia de anticuerpos, luego de un periodo de 7 meses, indicando que comenzaban a declinar tanto la cantidad de anticuerpos como la seropositividad ¹⁹. En la ciudad de Córdoba, sin embargo, los casos acumulados 7 meses antes de la recolección de datos de este trabajo sumaban solo 426 sujetos. Además, el estudio se realizó 2 meses después de la primera ola reportada en la provincia, estadio en el cual se reportó un aumento significativo de casos.

Este trabajo permitió conocer la magnitud de la circulación del virus SARS-CoV-2 en la segunda ciudad más poblada de Argentina. Además, identificó grupos de personas con mayor probabilidad de presentar seropositividad, como son las personas que presentan obesidad, que residen en barrios pertenecientes a un nivel socioeconómico bajo y de grupos etarios más jóvenes. Esta información resulta de utilidad al momento de dirigir estrategias para el control y disminución de la tasa de contagio.

La estimación de la seroprevalencia en la ciudad de Córdoba, fue mayor a los casos COVID-19 notificados en la ciudad, según registros del SNVS. Nuestros hallazgos refuerzan la importancia de mejorar la identificación y aislamiento rápido de aquellas personas que fueron diagnosticadas de infección por SARS-COV-2 y sus posibles contactos estrechos, evitando de esta forma la propagación de la enfermedad.

Si bien esta pandemia no presenta antecedentes de estrategias para afrontarla, a partir de estos hallazgos se espera aportar a la definición de líneas de acción pertinentes ante la posibilidad de nuevas olas de contagio y la detección de diferentes variantes de la enfermedad.

Colaboradores

L. R. Aballay, J. Becaria Coquet y G. F. Scruzzi participaron en el diseño del estudio, análisis de datos, escritura del trabajo original, discusión, lectura, así como aprobación de la versión final del mismo. E. Haluszka y G. Franchini participaron en el análisis de datos, escritura, lectura y aprobación de la versión final del trabajo original. P. Carreño y E. Raboy participaron en la coordinación del trabajo de campo, y obtención de datos, análisis de datos, escritura, lectura y aprobación de la versión final del trabajo original. M. D. Román y C. Niclis contribuyeron a la escritura y revisión del trabajo original. M. Balangero y N. Altamirano coordinaron el trabajo de campo y análisis de laboratorio como así también lectura y aprobación de la versión final del trabajo final. M. G. Barbás y L. López colaboraron en la idea del estudio, coordinaron la investigación y revisaron el trabajo original críticamente.

Informaciones adicionales

ORCID: Laura Rosana Aballay (0000-0002-3430-3566); Julia Becaria Coquet (0000-0003-1568-388X); Graciela Fabiana Scruzzi (0000-0002-3187-5112); Eugenia Haluszka (0000-0002-9511-8882); Germán Franchini (0000-0001-8243-4483); Paula Carreño (0000-0001-6507-3110); Elias Raboy (0000-0002-3306-1155); María Dolores Román (0000-0001-7502-8233); Camila Niclis (0000-0002-0117-4315); Marcos Balangero (0000-0001-8829-9243); Natalia Altamirano (0000-0001-5822-6879); María Gabriela Barbás (0000-0002-5067-2476); Laura López (0000-0003-2331-286X).

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Argentina. Los autores agradecen a los profesionales que participaron en los análisis de laboratorio y a los promotores de salud que entrevistaron a los individuos. Un especial agradecimiento a las personas que participaron en este estudio.

Referencias

1. World Health Organization. Unity studies: early investigation protocols. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/early-investigations> (accedido el 12/Feb/2021).
2. Song SK, Lee DH, Nam JH, Kim KT, Do JS, Kang DW, et al. IgG seroprevalence of COVID-19 among individuals without a history of the coronavirus disease infection in Daegu, Korea. *J Korean Med Sci* 2020; 35:e269.
3. Cardeñosa MN. Estudios seroepidemiológicos. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83:607-10.
4. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020; 396:535-44.
5. Eckerle I, Meyer B. SARS-CoV-2 seroprevalence in COVID-19 hotspots. *Lancet* 2020; 396:514-5.
6. Terceiro D, Vietto V. COVID-19: presentación clínica en adultos. *Evid Actual Pract Ambul* 2020; 23:e002042.
7. Sood N, Simon P, Ebner P, Eichner D, Reynolds J, Bendavid E. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020. *JAMA* 2020; 323:2425-7.
8. Organización Mundial de la Salud. Protocolo para estudios seroepidemiológicos poblacionales sobre la COVID-19, con estratificación por edades. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020.
9. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020. [Online ahead of print].
10. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv* 2020; 14 sep. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042937v2>.
11. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet* 2020; 395:931e4.
12. Dirección General de Estadísticas y Censos, Ministerio de Hacienda y Finanzas. Encuesta de seroprevalencia de COVID-19. https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2020/11/ir_2020_1501.pdf (accedido el 12/ Ene/2021).

13. Muñoz L, Pífano M, Bolzán A, Varela T, Comes Y, Specogna M, et al. Vigilancia y seroprevalencia: evaluación de anticuerpos IgG para SARS-CoV2 mediante ELISA en el barrio popular Villa Azul, Quilmes, Provincia de Buenos Aires, Argentina. *SciELO Preprints* 2020; 28 ago. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1147>.
14. Rostami A, Sepidarkish M, Leeftang MMG, Riahi SM, Nourollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27:331-40.
15. Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, Silveira MF, Struchiner CJ, Vidaletti LP, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *Lancet Glob Health* 2020; 8:e1390-8.
16. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396:313-9.
17. Stefanelli P, Bella A, Fedele G, Pancheri S, Leone P, Vacca P, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies in an area of northeastern Italy with a high incidence of COVID-19 cases: a population-based study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27:633.e1-e7.
18. Reyes-Vega MF, Soto-Cabezas MG, Cárdenas F, Martel KS, Valle A, Valverde J, et al. SARS-CoV-2 prevalence associated to low socioeconomic status and overcrowding in an LMIC megacity: a population-based seroepidemiological survey in Lima, Peru. *E-Clinical Medicine* 2021; 34:100801.
19. Dorigatti I, Lavezzo E, Manuto L, Ciavarella C, Pacenti M, Boldrin C, et al. SARS-CoV-2 antibody dynamics and transmission from community-wide serological testing in the Italian municipality of Vo'. *Nat Commun* 2021; 12:4383.
20. Rodríguez PG, Agapito BPM, Rodríguez MSA, Galdeano PA, Rodrigo MA, Rodríguez MMF, et al. COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia. *An Pediatr* 2021; 95:207e1-e13.
21. Pagotto V, Soriano M, Giunta D, Figar S. Encuesta de infección por coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), a nivel comunitario en habitantes de un barrio vulnerable urbano de la ciudad de Buenos Aires: un ejemplo de muestreo probabilístico. *Rev Hosp Ital B Aires* 2004; 40:233-6.
22. Horta BL, Silveira MF, Barros A, Barros FC, Hartwig FP, Dias MS, et al. Prevalence of antibodies against SARS-CoV-2 according to socioeconomic and ethnic status in a nationwide Brazilian survey. *Rev Panam Salud Pública* 2020; 44:e135.
23. Wu X, Li X, Lu Y, Hout M. Two tales of one city: unequal vulnerability and resilience to COVID-19 by socioeconomic status in Wuhan, China. *Res Soc Stratif Mobil* 2021; 72:100584.
24. Krieger N. A glossary for social epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55:693-700.
25. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Necesidades básicas insatisfechas, 2019. https://sitioanterior.indec.gov.ar/nivel4_default.asp?id_tema_1=4&id_tema_2=27&id_tema_3=66 (accedido el 25/Ene/2021).
26. Pereira M, Oliveira AM. Poverty and food insecurity may increase as the threat of COVID-19 spreads. *Public Health Nutr* 2020; 23:3236-40.
27. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics* 2020; 52:549-57.
28. Al-Tawfiq JA. Asymptomatic coronavirus infection: MERS-CoV and SARS-CoV-2 (COVID-19). *Travel Med Infect Dis* 2020; 35:101608.
29. Delgado MD, Cerdas JS. Potenciales usos, desafíos y limitaciones de la determinación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. *Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica* 2021; 26:109-34.
30. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* 2020; 21:e13128.
31. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for COVID-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract* 2020; 14:375-9.
32. Rubio Herrera MA, Bretón Lesmes I. Obesidad en tiempos de COVID-19: un desafío de salud global. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021; 68:123-9.
33. Ochoa-Díaz D, Mendoza-Olazarán S, Zarate X, Casillas-Vega N. Metaanálisis de pruebas diagnósticas para la detección de COVID-19. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc* 2021; 59:182-8.
34. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020; 26:1200-4.

Abstract

Seroepidemiological studies help identify the indirect distribution of diseases, detecting serological markers of immunity and demonstrating undiagnosed infections in the general population. The objectives were to estimate the seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in Córdoba, Argentina, from December 2020 to January 2021 and to identify factors associated with the virus' contagiousness. A population-based cross-sectional observational study was performed in 3,225 individuals over two years of age living in Córdoba city, selected by multiple-stage random sampling proportional to distribution by gender, age group, and socioeconomic status in the city's population. Clinical characteristics, anthropometry, and comorbidities were collected by interview. Qualitative serological testing was performed for detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid IgG antibodies (ARCHITECT, Abbott). SARS-CoV-2 seroprevalence was estimated for the total population and by age group, sex, socioeconomic status, and presence of target diseases. Prevalence ratios (PR) were estimated using a log-binomial regression model. SARS-CoV-2 seropositivity was 16.68% (95%CI: 15.41-18.01). Age 2 to 18 years, living in neighborhoods with low socioeconomic status, and obesity increased the odds of seropositivity (PR = 1.50; 95%CI: 1.10-2.04, PR = 1.91; 95%CI: 1.34-2.67 and PR = 1.39; 95%CI: 1.04-1.85). The results indicate that the city of Córdoba displays differential attributes that increase the likelihood of a positive SARS-CoV-2 antibody test. This allows targeting epidemiological surveillance strategies to reduce the spread of the virus.

Coronavirus Infections; Antibodies; Cross-sectional Studies

Resumo

Os estudos seroepidemiológicos permitem conhecer a distribuição indireta das doenças, detectando marcadores séricos de imunidade e demonstrando infecções não diagnosticadas na população geral. O objetivo foi estimar a soroprevalência de anticorpos contra o SARS-CoV-2, em Córdoba, Argentina, entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021, e identificar fatores associados à contagiosidade do vírus. Um estudo observacional transversal foi realizado, de base populacional, com 3.225 indivíduos maiores de 2 anos, residentes em Córdoba Capital, que foram selecionados por meio de um delineamento de amostragem aleatória em múltiplos estágios, proporcional à distribuição de gênero, a faixa etária e o nível socioeconômico da população de Córdoba. As características clínicas, antropometria e comorbidades foram coletadas por meio de entrevistas. Um teste sorológico qualitativo foi realizado para a detecção de anticorpos IgG anti-nucleocapsideo para SARS-CoV-2 (ARCHITECT, Abbott). A soroprevalência do SARS-CoV-2 foi estimada na população e por faixa etária, sexo, nível socioeconômico e presença das patologias estudadas. Razões de prevalência (RP) foram estimadas usando um modelo de regressão log-binomial. A soropositividade para SARS-CoV-2 foi de 16,68% (IC95%: 15,41-18,01). Ter entre 2 e 18 anos, residir em bairros com nível socioeconômico baixo e a presença de obesidade aumentaram a chance de soropositividade (RP = 1,50; IC95%: 1,10-2,04, RP = 1,91; IC95%: 1,34-2,67 e RP = 1,39; IC95%: 1,04-1,85). Os resultados indicam que em Córdoba Capital existem atributos diferenciais que aumentam a possibilidade de ser soropositivo para SARS-CoV-2. Isso permite direcionar estratégias de vigilância epidemiológica para reduzir a propagação do vírus.

Infecções por Coronavirus; Anticorpos; Estudos Transversais

Recibido el 09/Sep/2021

Versión final presentada el 18/Nov/2021

Aprobado el 17/Dec/2021