



**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA INMUNIDAD HUMORAL  
NATURAL Y ARTIFICIAL DEL SARS-COV-2 EN TRABAJADORES  
DE ASISTENCIA SANITARIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
GESTIÓN SANITARIA DE CEUTA**

**MÁSTER EN SALUD PÚBLICA 2020-2021**

Alumna: **Domínguez Padilla, María.**  
Tutores: **Alamillos Ortega, Pedro y  
Domínguez Fernández, Julián M.**

Servicio de Medicina Preventiva, Salud Pública y Prevención de Riesgos  
Laborales

**Hospital Universitario de Ceuta**

Loma Colmenar s/n, 51003 Ceuta

## ÍNDICE

---

<b>Abreviaturas utilizadas</b> .....	2
<b>Prefacio</b> .....	3
<b>Resumen</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Introducción</b>	
Antecedentes .....	6
Estado actual.....	6
<b>Hipótesis</b> .....	8
<b>Objetivos</b> .....	8
<b>Metodología</b>	
Población de referencia, tamaño muestral y procedimiento de muestreo .....	8
Criterios de inclusión y exclusión.....	9
Diseño del estudio .....	9
Variables .....	9
Recogida de datos y fuentes de información .....	9
Análisis de datos .....	10
Dificultades y limitaciones del estudio .....	10
Impacto potencial del proyecto .....	10
<b>Resultados</b> .....	11
<b>Discusión</b> .....	13
<b>Conclusiones</b> .....	16
<b>Bibliografía</b> .....	16
<b>Tablas y figuras</b> .....	20
<b>Actividad desarrollada y grado de implicación</b> .....	23
<b>Anexos</b>	
Anexo 4.1 .....	24
Anexo 4.2 .....	25
Anexo 5 .....	26
Informe de la comisión de investigación y formación continuada del Hospital Universitario de Ceuta .....	27

### Lista de tablas y figuras

---

Tabla 1. Titulación IgG en los que se realizaron serología $\geq 6$ meses .....	20
Tabla 2. Titulación IgG (AU/mL) en los que se realizaron serología $\geq 6$ meses, ajustado por grupos etarios.....	21
Tabla 3. Titulación IgG (AU/mL) en los que se realizaron serología $\geq 2$ meses, ajustado por grupos etarios.....	21
Tabla 4. Comparación de titulación IgG (AU/mL) entre grupos etarios .....	22
Tabla 5. Comparación de titulación IgG (AU/mL) en los que se realizaron serología $\geq 2$ meses, ajustado por tipo de vacuna administrada .....	22
Tabla 6. Comparación de titulación IgG (AU/mL) en los que se realizaron serología $\geq 6$ meses, ajustado por tipo de vacuna administrada .....	23

## Abreviaturas utilizadas

---

ACE2 .....	Enzima Convertidora de Angiotensina 2
DUE .....	Diplomado Universitario Enfermería
HUCE .....	Hospital Universitario de Ceuta
Ig .....	Inmunoglobulina
INGESA .....	Instituto Nacional de Gestión Sanitaria
NAb .....	Anticuerpos IgG neutralizantes
PCR .....	Reacción en cadena de la polimerasa
PDIA .....	Prueba Diagnóstica de Infección Activa
RBD .....	<i>Receptor Binding Domain</i>
sVNT .....	Prueba de neutralización del virus sustituto del SARS-CoV-2
TAS .....	Trabajadores Asistencia Sanitaria
TCAE .....	Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería

## Prefacio

---

El Trabajo de Fin de Máster presentado lleva de título de “Análisis comparativo de la inmunidad humoral natural y artificial de SARS-CoV-2 en Trabajadores de Asistencia Sanitaria del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria de Ceuta”. La base de esta investigación sobre el tema más actual de los últimos tiempos, la COVID-19, se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario de Ceuta; innovando, a nivel nacional, en el estudio de su serología en todos sus trabajadores, ya que aún existe escasa bibliografía en donde se estudie la inmunidad humoral como se hace en este trabajo.

Por otro lado, también ha sido escrito como parte de los requisitos de finalización del Máster en Salud Pública, heredero del curso de Oficial Sanitario de la Escuela Nacional de Sanidad.

El periodo de investigación y redacción de este trabajo ha permanecido desde mayo hasta octubre de 2021.

El proyecto se llevó a cabo continuando la línea de investigación establecida en el Servicio de Medicina Preventiva, Salud Pública y Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Universitario de Ceuta, donde trabajan conjuntamente tanto los profesionales del Servicio de Medicina Preventiva como los de Salud Laboral.

La pregunta principal del trabajo fue formulada simultáneamente con mis tutores, Pedro Alamillos y Julián Domínguez, ambos especialistas en Medicina Preventiva y Salud Pública y Medicina del Trabajo y, Salomé Hijano, especialista en Bioquímica Clínica. La decisión fue motivada por el hecho de que los trabajadores de toda un área sanitaria representan un grupo de mayor riesgo de exposición ocupacional, además de por los factores personales y relacionados con la salud.

El proceso de investigación ha sido tedioso, pero realizar un estudio más exhaustivo me ha permitido conocer este tema más a fondo. Afortunadamente, tanto el Dr. Alamillos como el Dr. Domínguez y la Dra. Hijano, siempre han estado disponibles y dispuestos a ayudarme con todas mis cuestiones. Me gustaría; por tanto, agradecer a mis supervisores su excelente orientación y soporte durante todo el proceso.

A todos mis compañeros del Hospital Universitario de Ceuta, con especial mención a los residentes de Medicina Preventiva, Medicina del Trabajo y Enfermería del Trabajo, me gustaría darles las gracias por su increíble cooperación, apoyo y consejos. Así como a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica creada desde el inicio de la pandemia, en el que se encuentran compañeras y amigas DUEs y TCAEs (común y cariñosamente llamadas *rastreadoras*).

También me ha ayudado discutir varios asuntos con mis amigos y familia. Si alguna vez perdí el interés, me mantuvieron motivada. Mis padres se merecen un especial agradecimiento, sus sabios consejos y apoyo me han sido, como siempre, de gran ayuda.

Espero disfruten la lectura.

María Domínguez.

Ceuta, octubre de 2021.

## Resumen

---

**Antecedentes** | La pandemia de COVID-19 ha justificado una necesidad urgente de comprender tanto la inmunidad mediada por vacunas como la inducida por la infección; así como la duración y eficacia de la misma. Esto puede permitir un adecuado seguimiento de la respuesta inmunitaria individual, incluida la evaluación de la necesidad de una vacuna de refuerzo o dosis adicional, así como la interpretación de la vigilancia inmunitaria a gran escala. Además, en el caso de este estudio se representan los trabajadores de un área sanitaria concreta, grupo de mayor riesgo de exposición ocupacional debido a su trabajo.

**Objetivos** | Comparar la seroconversión natural y vacunal de los trabajadores del área sanitaria del INGESA de Ceuta por grupos de edad y sexo, en base al tiempo y al tipo de vacuna. Determinar la necesidad de administrar una o más dosis de vacuna en los que han pasado la enfermedad.

**Metodología** | Estudio descriptivo de la inmunidad humoral en los Trabajadores de la Asistencia Sanitaria del INGESA de Ceuta vacunados en el que se comparan los niveles de seroconversión vacunal y de los que fueron PDIA+ para SARS-CoV-2. Para evidenciar la seroconversión se realizó determinación cuantitativa de anticuerpos IgG específicos anti-S1 y anti-S2 para el SARS-CoV-2 en muestras de suero o plasma humano, utilizando la tecnología de inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) mediante el LIAISON®SARS-CoV-2S1/S2 IgG. Los niveles de anticuerpos se compararon por sexo y grupos de edad, en base al tiempo y al tipo de vacuna.

**Resultados** | Los individuos vacunados y previamente infectados mostraron respuestas inmunes humorales superiores a los que no lo fueron, ajustados tanto por grupos etarios, como por sexo y tipo de vacuna administrada. En estos individuos, la seropositividad persiste durante al menos 6 meses. No se encontraron diferencias significativas entre los niveles de anticuerpos comparando entre sexos. Se encontraron diferencias significativas entre los niveles de anticuerpos en los grupos etarios de mayor edad, al contrario de lo que nos ofrece la bibliografía. Respecto a la comparación de los niveles de anticuerpos realizados a los  $\geq 2$  meses, entre los tipos de vacunas administradas, se encontraron diferencias significativas entre Pfizer/BioNTech y Moderna y entre Moderna y AstraZeneca/Oxford, a favor de Moderna en ambos casos.

**Conclusiones** | Existen niveles protectores de IgG en el 99% de los TAS de INGESA de Ceuta tras  $\geq 6$  meses de la primera dosis. Existe un mayor nivel de IgG en los vacunados que han pasado la enfermedad previamente. Los niveles de IgG tras la administración de Moderna son más elevados significativamente que con Pfizer/BioNTech y AstraZeneca/Oxford, a los  $\geq 2$  meses tras la primera dosis. Existe un resultado contradictorio respecto al grupo de mayor edad, donde se observa mayor nivel de IgG.

**Palabras clave** | SARS-CoV-2, *immune response; antibody responses, vaccine, neutralizing antibody, humoral immunity, vaccination, serological test.*

## Abstract

---

**Background** | The COVID-19 pandemic has justified an urgent need to understand both vaccine-mediated and infection-induced immunity, as well as the duration and efficacy of infection. This may allow an adequate monitoring of individual immune response, including assessment of the necessity for a booster vaccine or additional dosing, as well as an interpretation of a large-scale immune surveillance. In addition, in the case of this study, workers of a specific healthcare area, a group with a higher risk of occupational exposure due to their work, are represented.

**Objectives** | To compare the natural and the vaccine immunization of workers of the INGESA (National Institute of Healthcare Management - NIHM) of Ceuta by age and sex groups, based on time and type of vaccine. To determine the possible needs of administration of one or more doses of the vaccine in those who have passed the disease.

**Methodology** | Descriptive study of humoral immunity in vaccinated NIHM workers of Ceuta comparing the levels of vaccine seroconversion and those who were AIDT+ for SARS-CoV-2. To determine seroconversion, quantitative determination of specific anti-S1 and anti-S2 IgG antibodies to SARS-CoV-2 in human serum or plasma samples was performed using chemiluminescence immunoassay (CLIA) technology using the LIAISON®SARS-CoV-2S1/S2 IgG. Antibody levels were compared by age and sex levels, based on time and vaccine type.

**Results** | Prior infected vaccinated individuals showed superior humoral immune responses to those who were not, adjusted for both age groups, sex and type of vaccine administered. In these individuals, seropositivity persisted for at least 6 months. No significant differences were found between antibody levels comparing between sexes. Significant differences were found between antibody levels in older age groups, contrary to what is reported in the bibliography. Comparing antibody levels performed after  $\geq 2$  months between the types of vaccines administered, significant differences were found between *Pfizer/BioNTech* and *Moderna*, and between *Moderna* and *AstraZeneca/Oxford*, favourable to Moderna in both cases.

**Conclusions** | There are protective IgG levels in 99% of NIHM workers from Ceuta after  $\geq 6$  months of the first dose administration. There is a higher IgG level in vaccinated individuals with prior infection. After  $\geq 2$  months of the first dose, IgG levels after *Moderna* vaccine administration are significantly higher than *Pfizer/BioNTech* and *AstraZeneca/Oxford*. There is a contradictory result regarding the older age group, where higher IgG levels were observed.

**Keywords** | SARS-CoV-2, immune response; antibody responses, vaccine, neutralizing antibody, humoral immunity, vaccination, serological test.

## Introducción

---

**Antecedentes** | El 31 de diciembre de 2019, China informó 27 casos de neumonía de etiología desconocida; posteriormente, el 7 de enero, las autoridades de ese país identificaron el agente causante de este brote, un nuevo tipo de coronavirus denominado SARS-CoV-2. Desde ese momento, en España se pusieron en marcha las acciones de preparación y respuesta en un escenario de contención pandémica. De esta forma, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote del nuevo coronavirus como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) el 30 de enero de 2020, España ya cumplía con todas las recomendaciones que formuló esta organización.

Durante el mes de febrero y principios de marzo, ante la evolución de la situación epidemiológica en Europa, se reforzaron las medidas de prevención y control en el marco del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), para mejorar la sensibilidad en la detección de casos, insistir en la recomendación de no viajar a las zonas de riesgo o limitar la presencia de público en determinados eventos deportivos. Debido al incremento del número de casos y a la situación de transmisión comunitaria confirmada en algunas zonas del país, el 10 de marzo, estas progresaron a un escenario de contención reforzada. El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró que la situación de emergencia ocasionada por el brote epidémico de COVID-19 constituía una pandemia. Desde ese momento, la evolución de la situación requirió el establecimiento de medidas urgentes para hacer frente a la propagación de la pandemia y para reducir el impacto de la COVID-19. Por esta razón, el 12 de marzo, coincidiendo con las recomendaciones del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), se acordó extender las medidas de distanciamiento físico al conjunto del país(1).

A finales de 2020 comenzaron las campañas de vacunación priorizando a los más vulnerables en varios países, incluido España y nuestra población a estudio, en la que analizaremos la inmunidad de los vacunados con vacunas de ARN-m (Comirnaty de PfizerBionTech y COVID-19 Vaccine de Moderna) y de adenovirus (ChAdOx1 – Vaxzevria de AstraZeneca).

**Estado actual** | La respuesta inmune humoral es fundamental para la eliminación de virus y es una parte importante de la respuesta de memoria que previene la reinfección(2).

El SARS-CoV-2 provoca una respuesta robusta de las células B, como lo demuestra la detección rápida y casi universal de IgM, IgG e IgA específicas del virus, y anticuerpos IgG neutralizantes (NAb) en los días posteriores a la infección(3).

La respuesta de las células B a un virus no solo sirve para proteger ante la infección, sino también para ofrecer inmunidad ante la reinfección. Después de la resolución de una infección, las células plasmáticas formadas durante las fases aguda y convaleciente continúan secretando anticuerpos, dando lugar a la memoria serológica. Las células B de memoria que también se forman durante la infección primaria constituyen el segundo brazo de la memoria de las células B. Las células B de memoria pueden responder rápidamente a una reinfección generando nuevas células plasmáticas de alta afinidad(3). La protección a largo plazo se logra mediante la inducción de células plasmáticas de larga duración y células B memoria. Se han identificado células de memoria IgG específicas para la unión del dominio de unión al receptor (RBD) en la sangre de pacientes con COVID-19.

Los ensayos que detectan de forma fiable respuestas de anticuerpos específicas contra el SARS-CoV-2 podrían contribuir al diagnóstico de infección aguda (a través de aumentos en los niveles de IgM e IgG) y a identificar a los infectados con o sin síntomas y recuperados (a través de IgG persistente). La glicoproteína pico (S) del coronavirus es una proteína de fusión viral de clase I que se encuentra en la envoltura externa del virión y desempeña un papel fundamental en la infección viral al reconocer sus receptores en las células huésped de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) y mediar la fusión de las membranas viral y celular. Esta proteína S forma homotrímeros que sobresalen de la superficie del virus, es la principal diana de los anticuerpos neutralizantes y la principal diana contra la que se diseñan las vacunas y, por tanto, lo que buscamos en este estudio(4).

La detección de anticuerpos específicos tras la infección por SARS-CoV-2 permite, además de la evaluación de la seroprevalencia; la identificación de donantes de plasma convalecientes, el seguimiento de la inmunidad colectiva, la generación de modelos de predicción de riesgos y el papel clave en el contexto de la estrategia mundial de vacunación. Los NAb anti-SARS-CoV-2 son de particular importancia porque estos son los anticuerpos que inhiben la RBD de la proteína de pico de superficie (S) al receptor de la ACE2. El complejo formado entre la proteína del virus S y la ECA2 humana es responsable de la entrada del virus en las células del huésped y, la inhibición de la formación de este complejo, puede prevenir la infección y reducir la gravedad de la enfermedad. (5) (6) (7)

En comparación con los ensayos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, que midieron todos los anticuerpos que son capaces de reconocer la proteína S, solo los ensayos que miden los NAb miden de forma fiable la inmunidad protectora real(8), siendo el gold estándar. Se ha descubierto que el uso de una prueba de neutralización del virus sustituto del SARS-CoV-2 (sVNT) basada en el bloqueo mediado por anticuerpos de la interacción entre la proteína del receptor ACE2 y el RBD es una alternativa atractiva. (9)(10)(11)(12)

Actualmente, como indican desde el Ministerio de Sanidad en el documento actualizado en mayo de 2021(13), existe suficiente evidencia científica acerca de la generación de anticuerpos neutralizantes durante el curso de la infección por SARS-CoV-2 y se desconoce la duración de la inmunidad. En el periodo de convalecencia en infección asintomática y con sintomatología leve, se ha visto una reducción en la capacidad neutralizadora de los anticuerpos y se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 produce una respuesta celular de CD4+ y CD8+ potente, lo que aumenta la evidencia a favor de la inmunidad protectora y la efectividad de las vacunas.

Por otro lado, informes recientes demuestran respuestas serológicas sólidas a una sola dosis de vacunas de ARN mensajero (ARNm), en individuos previamente infectados con SARS-CoV-2. Estos individuos desarrollan títulos de anticuerpos neutralizantes e IgG específicos después de una dosis, que son equivalentes o superiores a los observados después de la segunda dosis en vacunados sin inmunidad preexistente(14) (15).

En nuestro estudio se ha medido la inmunidad humoral mediante la determinación de anticuerpos de unión (binding) del tipo IgG que se fijan a proteínas purificadas del virus SARS-CoV-2 (S1(+RBD) y S2) y se miden mediante Inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA).

Los anticuerpos neutralizantes son una de las posibles defensas que tiene el sistema inmunitario. Se generan cuando una persona sufre una infección y, aunque parecen



jugar un papel importante en la respuesta inmunitaria, su papel en la COVID-19 no es del todo conocido. Estos anticuerpos permiten eliminar la acción de microorganismos invasores gracias a la unión a proteínas de superficie de los virus, “bloqueando” la infección. Gran parte de la bibliografía revisada señala que los anticuerpos neutralizantes aparecen unas dos semanas tras comenzar la infección por SARS-CoV-2, y que su pico máximo de actividad se produciría a las 4-6 semanas; aunque no se ha confirmado si todos los pacientes generan anticuerpos neutralizantes, qué factores determinan su aparición y actividad (edad del paciente, gravedad de la infección...), ni si sus niveles de neutralización son siempre suficientes para conferir protección, ya que sus niveles son muy variables y no se detectan en el 10-30% de los pacientes(16).

A nivel nacional, se recomienda no realizar pruebas de detección de anticuerpos para conocer la respuesta a la vacunación y se recuerda que la respuesta inmune es más compleja que un título de anticuerpos determinado y que no existe, en este momento, un parámetro subrogado de protección (título de anticuerpos que puede ser considerado como predictivo de protección tras la vacunación)(17).

Respecto a los datos de vacunación en España, entre el 27 de diciembre de 2020 y el 14 de octubre de 2021 se ha notificado al Registro de vacunación COVID-19 del SNS la administración de un total de 70.982.052 dosis. Un 89,9% de la población diana (37.868.453 personas) ha recibido al menos 1 dosis, y el 87,9% de la población diana (37.029.165 personas) ha completado la pauta. El 87,9% de la población mayor de 12 años tiene una pauta completa de vacunación. Las vacunas utilizadas han sido Comirnaty (de Pfizer/BioNTech), Spikevax (de Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca/Oxford) y Janssen/J&J.(18)

## **Hipótesis**

---

La infección natural con recuerdo vacunal produce mayor protección inmunitaria que la vacunal, por lo que una sola dosis de vacuna es suficiente para lograr la seroconversión frente a SARS-CoV-2 en los que han pasado la enfermedad.

Se mantiene el nivel de anticuerpos transcurridos  $\geq 6$  meses tras la primera dosis de la vacunación

La edad influye de forma inversa sobre los niveles de anticuerpos tanto en protección natural como en vacunal.

## **Objetivos**

---

Comparar los niveles de IgG específicos anti-S1 y anti-S2 tras la seroconversión natural con recuerdo vacunal y seroconversión vacunal de los Trabajadores de la Asistencia Sanitaria del INGESA de Ceuta.

- Comparar la seroconversión por niveles de edad y sexo, y si dichas variables afectan a esta, en base al tiempo ( $\geq 6$  meses) y al tipo de vacuna.
- Determinar la necesidad de administrar una o más dosis de vacuna en los que han pasado la enfermedad.

## **Metodología**

---

**Población de referencia, tamaño muestral y procedimiento de muestreo** | En el presente estudio no se realizó cálculo del tamaño muestral debido a que se incluye la totalidad de la población de TAS del INGESA de Ceuta vacunada que se hayan realizado toma de muestra para serología para SARS-CoV-2 y cumplan con los criterios

preestablecidos, ya que los TAS representan un grupo de mayor riesgo de exposición ocupacional debido a su trabajo.(19)

**Criterios de inclusión y exclusión** | Trabajadores vacunados con o sin PDIA+ previa por SARS-CoV-2 que se realizan toma de muestra para la determinación de anticuerpos (IgG específicos anti-S1 y anti-S2) para SARS-CoV-2, transcurridos  $\geq 6$  meses (y complementariamente,  $\geq 2$  meses) de la primera dosis, en el período de investigación de marzo de 2020 hasta julio de 2021. Se excluirán los que no presenten adherencia al estudio.

**Diseño del estudio** | La investigación parte de una tipología de estudio descriptivo donde se busca especificar propiedades, características y rasgos importantes de las variables analizadas en un momento en concreto, que en nuestro caso se divide en los momentos en que los participantes del estudio se realizan la prueba de serología para SARS-CoV-2 ( $\geq 6$  meses de la primera dosis de vacunación y complementariamente,  $\geq 2$  meses) y así poder determinar la seroconversión natural y vacunal.

**Variables analizadas** | La variable dependiente observada es el nivel de IgG específicos anti-S1 y anti-S2 (medido en AU/mL) y las variables independientes; edad (divido en grupos etarios de  $\leq 40$  años, 40-55 años y  $\geq 55$  años), sexo (hombre y mujer), tipo de vacuna (Comirnaty® de Pfizer/BioNTech, Spikevax® de Moderna y Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford), tiempo transcurrido desde la administración de la primera dosis de vacunación y PDIA+ previa (si y no).

**Recogida de datos y fuentes de información** | La información ha sido obtenida de los Servicios de Laboratorio de Análisis Clínicos y de Medicina Preventiva, Salud Pública y Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Universitario de Ceuta donde se encuentran registrados todos los trabajadores: Modulab (Laboratorio), programa MEDTRA (Salud Laboral) y bases de datos de laboral, e-SIAP (Sistema de Información de Atención al Paciente de Atención Primaria) y HP-HCIS (Atención Hospitalaria).

De acuerdo con los objetivos planteados, tomamos los datos de las serologías realizadas desde marzo de 2020 hasta julio de 2021, según los días pasados desde la administración de la primera dosis y la toma de suero para serología.

Para evidenciar la seroconversión se realizó la determinación cuantitativa de anticuerpos IgG específicos anti-S1 y anti-S2 del SARS-CoV-2 en muestras de suero o plasma humano, utilizando el ensayo *LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG* que es un de inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA); el autoanalizador en el que se han realizado las determinaciones es el *LIAISON® XL Analyzer* del laboratorio de Análisis Clínicos del HUCE. La concentración de anticuerpos IgG se expresa como unidades arbitrarias (AU/mL), considerándose un resultado positivo  $\geq 12.0$  AU/mL; es decir, presencia de anticuerpos neutralizantes IgG anti SARS-CoV-2 cuando el título es igual o superior a 12 AU/mL.

Este inmunoensayo cuantitativo fue desarrollado antes de disponer de un estándar internacional para la inmunoglobulina anti-SARS-CoV-2 con el que asignar unidades aplicables universalmente. Por ello, inicialmente tuvieron que asignarse unidades específicas del fabricante (AU/mL), lo que dificulta la comparación de resultados numéricos entre diferentes ensayos.

Recientemente, el Instituto Nacional de Estándares y Control Biológico (NIBSC) del Reino Unido lanzó el primer estándar internacional de la OMS para la inmunoglobulina anti-SARS-CoV-2. El uso de este estándar internacional, facilita la armonización de los

ensayos de serología COVID-19 y además, el que estén calibrados frente a unidades comunes, permite hacer comparaciones entre los distintos ensayos (siempre que detecten la misma clase de inmunoglobulinas frente al mismo antígeno).

Factor de conversión:  $AU/ml * 2,6 = BAU/mL$

Los trabajadores han sido cribados mediante test de antígeno, PCR y serologías pre y postvacunal y ante caso sospechoso o confirmado de enfermedad, y se les realiza rutinariamente en los exámenes de salud clínico-laborales. La toma de muestras para la determinación de anticuerpos se realizó en las semanas anteriores al comienzo de la campaña de vacunación, tras la primera dosis, tras la segunda dosis y tras un periodo  $\geq 6$  meses. Se incluyen tanto las vacunas de ARNm, Comirnaty® de Pfizer/BioNTech y Spikevax® de Moderna; como la vacuna basada en un vector viral, Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford.

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva a través de las bases de datos PubMed, Embase, WOS, Scopus y revistas suscritas de la editorial Elsevier (ScienceDirect); con las palabras clave SARS-CoV-2, *immune response*; *antibody responses*, *vaccine*, *neutralizing antibody*, *humoral immunity*, *vaccination*, *serological test*. Se ha utilizado el gestor bibliográfico Zotero para la recopilación, organización y elaboración de las referencias bibliográficas.

**Análisis de datos** | En el análisis descriptivo se realizaron con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y con mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comparar la función de distribución acumulada observada de la variable titulación de IgG con una distribución teórica determinada. Se utilizaron prueba T para igualdad de medias y la prueba de Levene para igualdad de varianzas de los niveles de IgG entre los grupos, explotando el sexo, la edad y el tipo de vacuna, en función de si los trabajadores fueron previamente PDIA+ a SARS-CoV-2 o no.

El tratamiento estadístico se ha realizado con el programa estadístico SPSSv.21.

**Dificultades y limitaciones del estudio** | Se encontraron limitaciones en su mayor parte en la búsqueda de listados y en una de las mayores fuentes de sesgos que resulta la repetición de analíticas. Además, no podemos extrapolar que el estudio en sí mismo diga si esta población presenta inmunidad, podemos decir que presentan unos niveles de anticuerpos; es decir, posible falta de validez externa.

Entre otras limitaciones importantes, encontramos la falta de datos sobre la inmunidad celular y los anticuerpos neutralizantes, el hecho de que un número de participantes podría haber tenido COVID-19 asintomático dentro del período de tiempo de estudio y la falta de datos precisos sobre el momento de los síntomas en relación con las analíticas. Por otro lado, no conocemos si la diferencia observada en el nivel de anticuerpos se traduce en una diferencia en la duración de la protección, la protección contra variantes de interés y el riesgo de transmisión.

Adicionalmente, el elevado coste del estudio puede limitar su continuidad; así como, los cambios tecnológicos por el que se realizarán nuevos ensayos analíticos (determinación IgG anti-S trimérica).

**Impacto potencial del proyecto** | Se ha demostrado relación entre el nivel de neutralización después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 y la protección contra COVID-19; así como que la respuesta humoral después de la vacunación se correlaciona con los títulos de anticuerpos neutralizantes, por lo que podría ser

clínicamente relevante. Las altas tasas de infección subclínica y el infradiagnóstico refuerzan la utilidad de la detección de anticuerpos, por lo que continuaremos con el estudio que abordamos para intentar minimizar el impacto de las limitaciones. Además, se quiere mostrar el enfoque específico en los trabajadores de la salud; así como la revisión de las comunicaciones de algunos fabricantes de vacunas de administración de dosis adicionales o de recuerdo.

Se ha encontrado en la búsqueda bibliográfica la demostración de efectos positivos de las vacunas sobre la respuesta inmune entre los individuos con infección natural previa y poca o ninguna ganancia con la segunda dosis y que el tiempo transcurrido desde la infección natural, no afectó significativamente a la respuesta(14). Por tanto, los hallazgos respaldan que una dosis única de vacuna sirve como un refuerzo inmunológico eficaz después de la seroconversión tras la infección natural por SARS-CoV-2 hasta al menos 6 meses después de la infección, y proporciona una posible justificación para un régimen de vacuna de dosis única en personas con infección por SARS-CoV-2.

Además, se defienden las recomendaciones que se proponen desde la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y Grupo de Trabajo Técnico de vacunación COVID-19, en el documento de Administración de dosis adicionales en personas que han recibido una pauta completa de vacunación frente a COVID-19(17).

## Resultados

---

En el registro de vacunaciones del Servicio de Medicina Preventiva, Salud Pública y Prevención de Riesgos Laborales del INGESA de Ceuta, existe un total de 1657 trabajadores vacunados, de los cuales el 7,3% (121 trabajadores) fueron PDIA+ para SARS-CoV-2.

Se realizaron toma de muestra para serología (IgG anti S1/S2 del SARS-CoV-2) a los  $\geq 6$  meses tras la pauta completa de vacunación a un total de 298 trabajadores, de los cuales 35 pasaron previamente la enfermedad. El 22,1% son hombres y el 77,9% mujeres y la media de edad es de 48 años, con un rango de 25-64 años. Respecto a la vacuna administrada, el 85,6% (255 trabajadores) recibió Comirnaty® de Pfizer/BioNTech, el 10,1% (30 trabajadores) Spikevax® de Moderna y el 4,4% (13 trabajadores) Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford.

De los 298 trabajadores que se realizaron serología, el 99% (295 trabajadores) presentan positividad para IgG (es decir; resultados  $\geq 12$  AU/mL) a los  $\geq 6$  meses, con una media de 175,73 AU/mL y una desviación típica de 336,69 AU/mL.

En la *tabla 1* se reflejan los niveles de IgG de los trabajadores que se realizaron serología a los  $\geq 6$  meses, ajustado por sexo y tipo de vacuna administrada; diferenciando entre si han presentado PDIA+ a SARS-CoV-2 previa. Se realizó la prueba T para igualdad de medias y la prueba de Levene para igualdad de varianzas.

Se han obtenido diferencias significativas entre las medias de niveles de IgG en trabajadores con antecedente de PDIA+ para SARS-CoV-2 (N 35; media 508,54 AU/mL; desviación típica 768,59 AU/mL) respecto a los trabajadores que no tenían antecedente PDIA+ para SARS-CoV-2 (N 262; media 130,01 AU/mL; desviación típica 184,4 AU/mL) (*tabla 1*).

Respecto al análisis por sexo; la media de los niveles de IgG en hombres fue de 186,14 AU/mL (N 66) y en las mujeres de 171,33 AU/mL (N 231), no encontrando diferencias

significativas entre ambos grupos. Ajustando por cada sexo; en el caso de los hombres, la media de niveles de IgG en los que tenían antecedente de PDIA+ para SARS-CoV-2 fue de 881,5 AU/mL (N 5) y en los que no presentaron dicho antecedente, fue de 129,14 AU/mL (N 61). Las diferencias fueron estadísticamente significativas aun cuando la desproporción entre un grupo y otro es desmesurada, por lo que limita este resultado y hay que tomarlo con prudencia. En el caso de las mujeres, la media de niveles de IgG en las que tenían antecedente de PDIA+ para SARS-CoV-2 fue de 446,38 AU/mL (N 30) y en las que no presentaron dicho antecedente, fue de 130,28 AU/mL (N 201). En este último caso, las diferencias encontradas también fueron estadísticamente significativas a favor de quienes pasaron la enfermedad (*tabla 1*).

Ajustando los trabajadores que presentaron antecedente de PDIA+ para SARS-CoV-2 y se realizaron serología a los  $\geq 6$  meses para la comparación de sus medias, se obtuvo, como se ha indicado anteriormente, una media de nivel de IgG 881,5 AU/mL (N 5) en el caso de los hombres y una media de nivel de IgG 446,38 AU/mL (N 30) en las mujeres, no obteniéndose diferencias significativas entre ellas; al igual que ocurre en el grupo de los que no presentaron antecedente de PDIA+ para SARS-CoV-2, con una media de 129,14 AU/mL (N 61) para los hombres y una media de 130,28 AU/mL (N 201) en las mujeres.

En relación al tipo de vacuna recibida; en el caso de los vacunados con Comirnaty® de Pfizer/BioNTech encontramos diferencias significativas entre los que presentan antecedente de PDIA+ para SARS-CoV-2 con una media de IgG de 588,44 AU/mL (N 27) respecto a los que no lo presentaban, con una media de 122,19 AU/mL (N 228). Por el contrario, no encontramos diferencias en los vacunados con Spikevax® de Moderna y Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford.

Sin embargo, analizando los niveles de IgG de los trabajadores que se realizaron serología a partir de  $\geq 2$  meses, obtuvimos diferencias significativas (prueba de Levene para igualdad de varianzas y prueba T para igualdad medias con una  $p < 0,001$ ) en el caso de los vacunados con Spikevax® de Moderna encontrando 23 trabajadores que presentaban antecedente de PDIA+ con una media de IgG de 707,95 AU/mL (desviación típica 825,97 AU/mL) respecto a los 33 trabajadores vacunados con Spikevax® de Moderna sin antecedentes de PDIA+ con una media de IgG de 214,81 AU/mL (desviación típica 106,84 AU/mL).

En el análisis por edad (*tabla 2*) se dividen a los trabajadores en tres grupos etarios;  $\leq 40$  años, entre 40-55 años y  $\geq 55$  años. En relación al grupo de menor edad, los que presentaban antecedente de PDIA+ tenían una media de IgG de 177,77 AU/mL (N 8) respecto a los que no tenían antecedente, 163,55 AU/mL (N 52); no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Por otro lado, en los otros dos grupos etarios encontramos diferencias significativas con  $p < 0,001$  a favor de los que pasaron la enfermedad. En el grupo de 40-55 años, los que presentaron antecedentes de PDIA+ tenían una media de IgG de 586,60 AU/mL (N 20) respecto a los que no presentaban antecedente, con una media de IgG de 114,89 AU/mL (N 146). En el grupo de los  $\geq 55$  años encontramos una media de IgG entre los que presentaron antecedente de PDIA+ de 663,54 AU/mL (N 54), respecto a la media de 137,25 AU/mL (N 64) entre los que no presentaron el antecedente de PDIA+.

Analizando los niveles de IgG de los trabajadores que se realizaron serología a partir de  $\geq 2$  meses y ajustando por los mismos grupos etarios previos, observamos también diferencias significativas en los tres grupos (*tabla 3*).

Se compararon las medias de los niveles de IgG entre todas las combinaciones posibles de los tres grupos etarios indicados ( $\leq 40$  años vs 40-55 años,  $\leq 40$  años vs  $\geq 55$  años, 40-55 años vs  $\geq 55$  años; tanto en el grupo que se realizó serología a los  $\geq 2$  meses como  $\geq 6$  meses), encontrándose diferencias significativas entre todos los grupos. Se adjunta en la *tabla 4* los resultados más notables.

Se compararon también los resultados de los niveles medios de IgG ajustados por tipo de vacuna administrada. Los resultados obtenidos a los  $\geq 2$  meses tras la primera dosis de vacuna se muestran en la *tabla 5* y los obtenidos a los  $\geq 6$  meses tras la primera dosis de vacuna, en la *tabla 6*. En el grupo que se realizó serología tras  $\geq 2$  meses de la primera dosis, obtuvimos diferencias significativas a favor de Moderna comparada tanto con Pfizer/BioNTech como con AstraZeneca/Oxford, no obteniéndose significación alguna en el grupo que se realizó serología tras  $\geq 6$  meses de la primera dosis, pudiendo corresponderse este resultado a la pequeña muestra alcanzada.

Como dato complementario al resultado previo, en estudios paralelos no publicados de nuestro Servicio de Medicina Preventiva, Salud Pública y Prevención de Riesgos Laborales y la Unidad Docente Multiprofesional de Salud Laboral, en la quinta onda epidémica que comenzó en Ceuta el 1 de julio de 2021, la vacuna con menor número de fallos vacunales fue la de Spikevax® de Moderna con un 0,47%. En el caso del resto de vacunas fue de un 1% con Comirnaty® de Pfizer/BioNTech, de un 1,8% con Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford y un 2,8% con Janssen® de J&J.

## Discusión

---

La pandemia de COVID-19 ha justificado una necesidad urgente de comprender tanto la inmunidad mediada por vacunas como la inducida por la infección; así como la duración y eficacia de la misma. La falta de información sobre la eficacia protectora de los anticuerpos a lo largo del tiempo y preguntas como la gran variación en los niveles de anticuerpos, la falta de seroconversión en algunos individuos y el papel de las células T, requiere un análisis completo de todos los procesos inmunes involucrados en el control de virus para controlar completamente la pandemia. Lo que tendrá un fuerte impacto en el curso de las pandemias venideras.

Se ha demostrado la concordancia general entre la prueba de neutralización del virus sustituto del SARS-CoV-2 (sVNT) y las pruebas de neutralización por reducción de placa al 90% (PRNT90) siendo del 98,9%, con 505 de 511 concordancia entre los resultados de la PRNT90 y la sVNT(12). Otros estudios serológicos indican que los niveles de anticuerpos neutralizantes se correlacionan con la protección contra el SARS-CoV-2. Por lo tanto, un riesgo obvio asociado es la posibilidad de reinfección si no existiese una buena correlación entre estos(30). Sin embargo, otros sugieren que la seropositividad por sí sola no garantiza altos niveles de protección mediada por anticuerpos después(20).

El presente estudio, que involucró la cohorte de TAS de INGESA de Ceuta y en el que se obtuvieron datos en varios puntos en el tiempo, se intenta conocer información sobre la persistencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 después de la COVID-19 y tras la vacunación. Esto puede permitir un adecuado seguimiento de la respuesta inmunitaria individual, incluida la evaluación de la necesidad de una vacuna de refuerzo o dosis adicional, así como la interpretación de la vigilancia inmunitaria a gran escala(21).

En un estudio de 6000 trabajadores sanitarios de España de enero de 2021(22), se concluye que la seroprevalencia de anticuerpos IgG-SARS-CoV-2 en los trabajadores sanitarios es un poco más alta que en la población general y varía según la incidencia

regional de COVID-19 y, se demostró un riesgo ocupacional de infección por SARS-CoV-2 relacionado con el trabajo en un entorno clínico. Se observó en este estudio una titulación de anticuerpos mayor en los participantes de mayor edad en comparación a los de menor, al igual que en nuestro estudio, algo que resulta contradictorio respecto a lo que conocemos previamente.

En este análisis y, tal y como estudian Saadat S *et al* (23), los TAS con infección previa por COVID-19, según las pruebas serológicas confirmadas por laboratorio, tuvieron en la mayoría de los grupos títulos de anticuerpos más elevados tras una sola dosis de vacuna de ARNm que aquellos que no estaban infectados previamente. Por lo que se muestra una inmunogenicidad humoral significativamente mayor en los trabajadores infectados que en los no infectados. Así como, en un estudio realizado en trabajadores de la salud entre el 1 de enero y el 30 de marzo de 2021, en el que demostraban que los anticuerpos inducidos por la vacunación con Comirnaty® de Pfizer/BioNTech fueron significativamente más altos en los trabajadores sanitarios infectados con el SARS-CoV-2 pero apuntan que el título fue similar a los logrados después de la infección natural (24). En contraposición, en una revisión realizada en julio de 2021 por Altawalrah H, destacan que las respuestas inmunes inducidas por la vacunación con COVID-19 superan a las inducidas por la infección natural por SARS-CoV-2, lo que subraya que las personas que se han recuperado de una infección por COVID-19 deberían beneficiarse de la vacunación(25). También en otro análisis en el que se estudia la respuesta humoral con la vacuna de Pfizer/BioNTech, sugiere que la detección de anticuerpos neutralizantes e IgG en el 96,5% y el 99,9% de los participantes vacunados es altamente eficaz y genera una respuesta de anticuerpos significativamente mayor y más robusta en comparación con la infección natural.

Se muestra en este estudio como los títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 se desarrollan según sexo, edad y tipo de vacuna recibida. Las principales diferencias entre esta muestra de TAS y en el estudio de seroprevalencia de la población general de España, se pueden encontrar en el sexo y la edad(26). En nuestro estudio, respecto al sexo, aunque la proporción en la muestra estudiada es diferente, no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Con respecto a la edad, observamos un título más alto de anticuerpos en los trabajadores mayores en comparación con los trabajadores más jóvenes. Esto podría explicarse en parte por el hecho de que la susceptibilidad a infecciones sintomáticas y graves parece aumentar con la edad(27). En este sentido, aunque la susceptibilidad a la infección es probablemente similar entre los diferentes grupos de edad, la infección en el grupo de mayor edad presenta mayor sintomatología y, por lo general, implica una respuesta de anticuerpos mayor. Esto es crucial para las personas de edad avanzada e inmunodeprimidas, ya que generan respuestas de anticuerpos significativamente más bajas que los adultos más jóvenes y sanos y corriendo el riesgo de peores infecciones(24). Se observó también esta contrariedad en un estudio de trabajadores de la salud mencionado previamente (España, enero 2021), donde los resultados muestran que la respuesta de anticuerpos después de la primera dosis de vacuna de Pfizer/BioNTech es proporcional a la edad; es decir, los adultos jóvenes presentaron una respuesta de anticuerpos significativamente mayor que los individuos mayores(22).

Respecto a la duración de los anticuerpos, la mayoría de los estudios a largo plazo encontraron que la IgG disminuyó con el tiempo. La cinética de los anticuerpos varió a lo largo del gradiente de gravedad con duraciones más prolongadas de anticuerpos detectables asociados a síntomas más graves(28). En nuestro estudio podemos ver como un gran número de trabajadores presentan niveles elevados de IgG tras la

segunda dosis ( $\geq 2$  meses), no habiendo podido observarse en una muestra mayor a los  $\geq 6$  meses por falta de adherencia. En otro informe de Adams ER, la IgG del SARS-CoV-2 fue detectable en suero hasta 60 días después del inicio de los síntomas, pero los títulos de IgG comenzaron a disminuir a las 8 semanas después del inicio de los síntomas(4). La protección a largo plazo contra la reinfección también puede estar mediada por células B de memoria reactivas(3). Sin embargo, también se encuentran estudios de modelos multivariados donde se incluyen niveles de anticuerpos, edad, sexo, tiempo desde el inicio de síntomas y gravedad de la enfermedad, donde se demuestran niveles más altos con el paso del tiempo desde el inicio de síntomas y no encontrándose asociación significativa entre los niveles de anticuerpos de SARS-CoV-2 con edad y sexo(8).

La positividad en un mínimo nivel de IgG ( $\geq 12$  AU/mL), probablemente, confiere protección contra la infección y enfermedad sintomática del SARS-CoV-2. Sin embargo, no se ha definido el nivel mínimo de anticuerpos asociados a protección, por lo que es preferible un enfoque precavido. Por tanto, si bien se recomienda y, podemos observarlo en nuestro estudio, la administración de una dosis única para las personas que se infectaron previamente, podría no ser apropiado para quienes son diagnosticados con la infección poco después de la primera dosis de la vacuna, especialmente en el contexto de la aparición y propagación de variantes(24). Encontramos varios estudios en la bibliografía respaldando los datos de que una única dosis sirve como un refuerzo inmunológico eficaz después de la infección natural hasta al menos 11 meses después de esta, así como para los distintos tipos de variantes(14).

En lo que concierne a los distintos tipos de vacunas, la vacuna que cuenta con más estudios es la de Pfizer/BioNTech, que ha sido estudiada sobre todo en EEUU, Israel y Reino Unido, seguida de la de Moderna, en gran parte estudiada con datos de EEUU, Canadá y Qatar. En una revisión sistemática de eficacia vacunal(29), llevada a cabo en agosto de 2021, los autores concluyen que el conjunto de datos disponibles destacan la elevada efectividad frente a la enfermedad grave y muerte, y una protección adicional frente a la infección y la enfermedad leve, incluso en contextos donde la variante delta es la predominante.

La gran mayoría de los estudios mostró que las vacunas brindan protección contra la infección en sí misma, no solo la enfermedad, lo que demuestra el potencial de efectos protectores indirectos (es decir, "inmunidad colectiva"). El grado de protección ofrecido por una sola dosis de ciclos de vacuna de dos dosis varió según el producto. La mayoría de las vacunas retuvieron altos niveles de protección para la mayoría de las variantes preocupantes del SARS-CoV-2, especialmente contra los resultados graves.

A nivel individual, el objetivo de la vacunación contra COVID-19 es prevenir la morbilidad (como por ejemplo síntomas, hospitalización, muerte...), pero desde una perspectiva a nivel poblacional, existe un objetivo adicional de reducir la transmisión.

En el caso de Pfizer/BioNTech, las estimaciones generales de efectividad vacunal medidas después de ambas dosis en la población general oscilaron entre 90-100% respecto a muerte, 85-98% para infección grave, 80-95% para infección sintomática, 65-95% para cualquier sintomatología y 65 -90% para infección asintomática. Mientras tanto, los resultados de Moderna cayeron entre 90-96% para enfermedad grave, 87-100% para infección sintomática, 85-98% para cualquier sintomatología y 92% para infección asintomática. Respecto a AstraZeneca, aunque especialmente se ha estudiado tras una sola dosis (probablemente debido al hecho del intervalo más largo entre dosis), los resultados fueron del 75 al 100% para la enfermedad grave, del 65 al



80% para la infección sintomática, del 60 al 85% para cualquier sintomatología y del 15% para la infección asintomática. Sin embargo, como se puede comprobar en nuestro estudio y en otro realizado en una cohorte también de trabajadores de la salud de Bélgica, se muestra una inmunogenicidad humoral significativamente mayor de la vacuna de Moderna en comparación con la vacuna Pfizer/BioNTech, tanto en participantes infectados como no infectados, y en todas las categorías de edad(30).

En conclusión, los datos de una amplia variedad de tipos de estudios demuestran que las vacunas COVID-19 brindan altos niveles de protección contra enfermedades graves y, además, protegen contra infecciones y enfermedades leves, incluso para las principales variantes preocupantes del SARS-CoV-2(1).

## **Conclusiones**

---

En este estudio se aportan hallazgos que proporcionan evidencias de que después de la administración de una sola dosis de vacuna, la respuesta humoral contra el SARS-CoV-2 en personas con antecedentes de infección es mayor que la respuesta en personas no infectadas previamente que han recibido una segunda dosis, por lo que una sola dosis de vacuna sería suficiente para lograr el mismo o incluso superior grado de respuesta humoral frente a SARS-CoV-2 en los que han pasado la enfermedad; con lo cual se respalda la primera hipótesis.

En la actualidad se desconoce durante cuánto tiempo tras la infección o la inmunización activa artificial seguirán siendo detectables los anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2. Se encontraron niveles protectores de IgG en el 99% de los TAS de INGESA de Ceuta tras  $\geq 6$  meses de la primera dosis de vacunación. Aunque no podemos estar seguros de cómo esto se relaciona con la inmunidad, los resultados sugieren que las personas pueden estar protegidas contra la infección posterior durante al menos 6 meses después de la infección natural y, potencialmente, la vacunación. Con lo cual se respalda la segunda hipótesis.

Con respecto a la tercera hipótesis, en la que la edad influye de forma inversa sobre los niveles de anticuerpos tanto en protección natural como en vacunal, se observa un resultado contradictorio al esperado, encontrando niveles de IgG superiores en el grupo de mayor edad.

Se cumplen los objetivos de comparar los niveles de IgG específicos anti-S1 y anti-S2 tras la seroconversión natural con recuerdo vacunal y seroconversión vacunal de los trabajadores a los  $\geq 6$  meses tras la primera dosis, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en los que pasaron previamente la enfermedad en los 3 grupos etarios en los que dividimos la muestra ( $\leq 40$  años, 40-55 años y  $\geq 55$  años), ajustado por sexos y ajustado por tipos de vacuna administrada (Comirnaty® de Pfizer/BioNTech, Spikevax® de Moderna y Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford).

No hubo diferencia en la seroprevalencia por género ni entre los distintos tipos de vacunas administradas, a los  $\geq 6$  meses tras la primera dosis. Sin embargo, a partir de  $\geq 2$  meses tras la primera dosis, se encontraron diferencias significativas a favor de Moderna respecto a Pfizer/BioNTech y AstraZeneca/Oxford.

## **Bibliografía**

---

1. Enfermedad por coronavirus, Covid-19: información científico-técnica | @diariofarma [Internet]. diariofarma. 2020 [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en:

<https://www.diariofarma.com/2020/03/27/enfermedad-por-coronavirus-covid-19-informacion-cientifico-tecnica>

2. Higdon MM, Wahl B, Jones CB, Rosen JG, Truelove SA, Baidya A, et al. A systematic review of COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 infection and disease [Internet]. 2021 sep [citado 1 de octubre de 2021] p. 2021.09.17.21263549. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.17.21263549v1>
3. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 16 de junio de 2020;52(6):910-41.
4. Panel NCTSA, Adams ER, Ainsworth M, Anand R, Andersson MI, Auckland K, et al. Antibody testing for COVID-19: A report from the National COVID Scientific Advisory Panel [Internet]. 2020 jul [citado 1 de octubre de 2021] p. 2020.04.15.20066407. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066407v3>
5. Bohn MK, Loh TP, Wang C-B, Mueller R, Koch D, Sethi S, et al. IFCC Interim Guidelines on Serological Testing of Antibodies against SARS-CoV-2. *Clin Chem Lab Med*. 7 de octubre de 2020;58(12):2001-8.
6. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de marzo de 2021;384(11):1015-27.
7. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martínez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol*. 11 de junio de 2020;5(48):eabc8413.
8. Analytical and clinical performances of five immunoassays for the detection of SARS-CoV-2 antibodies in comparison with neutralization activity | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352396420304771?token=B201F595A287C12F9F9CA08EE9660E6A19FF221D2E9B86BCFC1CDE6FE186C06C190B6EFE61E45034FE0BE47D8206F316&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211006102725>
9. Favresse J, Gillot C, Di Chiaro L, Eucher C, Elsen M, Van Eeckhoudt S, et al. Neutralizing Antibodies in COVID-19 Patients and Vaccine Recipients after Two Doses of BNT162b2. *Viruses*. julio de 2021;13(7):1364.
10. Lippi G, Sciacovelli L, Trenti T, Plebani M, Clinica) on behalf of the EB of Sib (Società I di BC e BM. Kinetics and biological characteristics of humoral response developing after SARS-CoV-2 infection: implications for vaccination. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1 de julio de 2021;59(8):1333-5.
11. Valcourt EJ, Manguiat K, Robinson A, Chen JC-Y, Dimitrova K, Philipson C, et al. Evaluation of a commercially-available surrogate virus neutralization test for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 de abril de 2021;99(4):115294.

12. Perera RAPM, Ko R, Tsang OTY, Hui DSC, Kwan MYM, Brackman CJ, et al. Evaluation of a SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test for Detection of Antibody in Human, Canine, Cat, and Hamster Sera. *J Clin Microbiol.* 59(2):e02504-20.
13. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio de Sanidad. Información sobre la inmunidad y el desarrollo de vacunas frente a COVID-19. 2021.
14. Havervall S, Marking U, Greilert-Norin N, Ng H, Gordon M, Salomonsson A-C, et al. Antibody responses after a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2. *EBioMedicine.* 1 de agosto de 2021;70:103523.
15. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine | NEJM [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2101667>
16. Alcamí, J., Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del ISCIII (GACC-ISCIII). Anticuerpos neutralizantes frente a SARS CoV-2 [Internet]. 2020. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/10634>
17. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y Grupo de Trabajo Técnico de vacunación COVID-19, Ministerio de Sanidad. Administración de dosis adicionales en personas que han recibido una pauta completa de vacunación frente a COVID-19. 2021.
18. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y Grupo de Trabajo Técnico de vacunación COVID-19. Estrategia de vacunación frente a COVID 19 en España. 2021.
19. Navarro-Font X, Kales SN, Vicente-Herrero MT, Rueda-Garrido JC, Del Campo MT, Reinoso-Barbero L, et al. Association Between the «COVID-19 Occupational Vulnerability Index» and COVID-19 Severity and Sequelae Among Hospital Employees. *J Occup Environ Med.* 1 de octubre de 2021;63(10):895-900.
20. Demonbreun AR, Sancilio A, Velez MP, Ryan DT, Saber R, Vaught LA, et al. Comparison of IgG and neutralizing antibody responses after one or two doses of COVID-19 mRNA vaccine in previously infected and uninfected individuals. *EClinicalMedicine.* 1 de agosto de 2021;38:101018.
21. Heyming T, Nugent D, Tongol A, Knudsen-Robbins C, Bacon K, Hoang J, et al. 52 Rapid Antibody Testing For SARS-CoV-2 Vaccine Response Among Pediatric Health Care Workers. *Ann Emerg Med.* 1 de agosto de 2021;78(2, Supplement):S27.
22. Varona JF, Madurga R, Peñalver F, Abarca E, Almirall C, Cruz M, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in over 6000 healthcare workers in Spain. *Int J Epidemiol.* 12 de enero de 2021;10.1093
23. Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA.* 13 de abril de 2021;325(14):1467-9.
24. Gobbi F, Buonfrate D, Silva R, Martini D, Bisoffi Z, Piubelli C, et al. Antibody response in individuals infected with SARS-CoV-2 early after the first dose of the BNT162b2 mRNA vaccine. *J Infect [Internet].* 8 de agosto de 2021 [citado 9 de

septiembre de 2021]; Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016344532100390X>

25. Altawalah H. Antibody Responses to Natural SARS-CoV-2 Infection or after COVID-19 Vaccination. *Vaccines*. agosto de 2021;9(8):910.

26. 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 Lond Engl*. 2020;396(10250):535-44.

27. Kang S-J, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infect Chemother*. junio de 2020;52(2):154-64.

28. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease [Internet]. 2020 abr [citado 1 de octubre de 2021] p. 2020.04.14.20065771. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20065771v1>

29. Eficacia y efectividad de las vacunas de la covid: revisión sistemática [Internet]. [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/print/profesionales/noticias/covid-19-vacunas-eficacia-y-efectividad>

30. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273 | Vaccination | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2783797>

Tablas y figuras

Tabla 1. Titulación IgG en los que se realizaron serología $\geq 6$ meses.							
N	Media	Desv. Típica	Levene		Prueba T		
			F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	35	508,54	768,59	127,688	<0,00001	6,713	<0,0001
No	262	130,01	184,4				
<b>Sexo</b>							
Hombre	66	186,14	439,99	2,211	0,138	0,315	0,753
Mujer	231	171,33	300,64				
<b>HOMBRES</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	5	881,5	1012,45	28,818	0,000001	4,098	0,00012
No	61	129,14	312,72				
<b>MUJERES</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	30	446,38	723,33	94,80	<0,00001	5,732	<0,00001
No	201	130,28	122,61				
<b>Antecedentes de PDIA+ para SARS-CoV-2</b>							
<b>Sexo</b>							
Hombre	5	881,5	1012,45	2,192	0,148	1,179	0,247
Mujer	30	446,38	723,33				
<b>Sin antecedentes de SARS-CoV-2</b>							
<b>Sexo</b>							
Hombre	61	129,14	312,72	0,741	0,390	-0,042	0,966
Mujer	201	130,28	122,61				
<b>Vacunados con Comirnaty® de Pfizer/BioNTech</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	27	588,44	859,42	168,265	<0,00001	6,932	<0,00001
No	228	122,19	192,65				
<b>Vacunados con Spikevax® de Moderna</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	6	185,66	108,38	0,082	0,777	-0,529	0,601
No	23	209,17	94,24				
<b>Vacunados con Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	2	398,50	0,707	0,978	0,344	3,794	0,003
No	11	126,57	97,79				

**Tabla 2. Titulación IgG (AU/mL) en los que se realizaron serología  $\geq 6$  meses, ajustado por grupos etarios.**

N	Media	Desv. Típica	Levene		Prueba T		
			F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	
<b>Grupo etario de <math>\leq 40</math> años</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	8	177,77	151,75	0,330	0,568	0,192	0,848
No	52	163,55	200,09				
<b>Grupo etario de 40-55 años</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	20	586,60	853,74	185,371	<0,00001	6,611	<0,00001
No	146	114,89	76,007				
<b>Grupo etario de <math>\geq 55</math> años</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	7	663,54	904,57	27,099	0,000002	3,34	0,00001
No	64	137,25	306,2				

**Tabla 3. Titulación IgG (AU/mL) en los que se realizaron serología  $\geq 2$  meses, ajustado por grupos etarios.**

N	Media	Desv. Típica	Levene		Prueba T		
			F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	
<b>Grupo etario de <math>\leq 40</math> años</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	20	373,21	381,84	11,892	0,001	3,464	0,001
No	79	167,13	186,37				
<b>Grupo etario de 40-55 años</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	39	596,41	839,05	165,37	<0,00001	7,071	<0,00001
No	203	150,10	149,65				
<b>Grupo etario de <math>\geq 55</math> años</b>							
<b>PDIA+ previa</b>							
Si	23	868,77	1035,14	80,062	<0,00001	5,803	<0,00001
No	107	166,35	335,54				

Tabla 4. Comparación de titulación IgG (AU/mL) entre grupos etarios.							
N	Media	Desv. Típica	Levene		Prueba T		
			F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	
<b>Grupo etario de ≤40 años vs ≥55 años, tras ≥2 meses, con infección previa</b>							
<b>Grupo etario</b>							
≤40 años	20	373,21	381,84	7,349	0,00004	-2,02207	0,04973
≥55 años	23	868,77	1035,14				
<b>Grupo etario de ≤40 años vs ≥55 años, tras ≥6 meses, con infección previa</b>							
<b>Grupo etario</b>							
≤40 años	8	177,77	151,75	35,532	0,0001	-1,502	0,1568
≥55 años	7	663,54	904,57				
<b>Grupo etario de ≤40 años vs ≥55 años, tras ≥2 meses, sin infección previa</b>							
<b>Grupo etario</b>							
≤40 años	79	167,13	186,37	3,243	0,0000001	0,0239	0,9809
≥55 años	107	166,35	335,54				
<b>Grupo etario de ≤40 años vs ≥55 años, tras ≥6 meses, sin infección previa</b>							
<b>Grupo etario</b>							
≤40 años	52	163,55	200,09	2,3391	0,002	0,533	0,5946
≥55 años	64	137,25	306,2				

Tabla 5. Comparación de titulación IgG (AU/mL) en los que se realizaron serología ≥2 meses, ajustado por tipo de vacuna administrada.							
N	Media	Desv. Típica	Levene		Prueba T		
			F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	
<b>Comirnaty® de Pfizer/BioNTech vs Spikevax® de Moderna</b>							
<b>Vacuna</b>							
Pfizer/BioNTech	339	200,91	417,43	8,542	0,004	-3,377	0,001
Moderna	56	417,35	582,63				
<b>Comirnaty® de Pfizer/BioNTech vs Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford</b>							
<b>Vacuna</b>							
Pfizer/BioNTech	339	200,91	417,43	0,006	0,939	-0,813	0,417
AstraZeneca/Oxford	77	242,24	329,88				
<b>Spikevax® de Moderna vs Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford</b>							
<b>Vacuna</b>							
Moderna	56	417,35	582,63	6,196	0,014	2,199	0,03
AstraZeneca/Oxford	77	242,24	329,88				

**Tabla 6. Comparación de titulación IgG (AU/mL) en los que se realizaron serología  $\geq 6$  meses, ajustado por tipo de vacuna administrada.**

N	Media	Desv. Típica	Levene		Prueba T		
			F	Sig.	t	Sig. (bilateral)	
<b>Comirnaty® de Pfizer/BioNTech vs Spikevax® de Moderna</b>							
<b>Vacuna</b>							
Pfizer/BioNTech	255	171,56	359,77	1,049	0,307	-0,487	0,626
Moderna	29	204,31	95,76				
<b>Comirnaty® de Pfizer/BioNTech vs Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford</b>							
<b>Vacuna</b>							
Pfizer/BioNTech	255	171,56	359,77	0,126	0,723	0,031	0,975
AstraZeneca/Oxford	13	168,41	135,63				
<b>Spikevax® de Moderna vs Vaxzevria® de AstraZeneca/Oxford</b>							
<b>Vacuna</b>							
Moderna	29	204,31	95,76	2,022	0,163	0,984	0,331
AstraZeneca/Oxford	13	168,41	135,63				

### Actividad desarrollada y grado de implicación

	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	Grado implicación*
Designación tutores								5
Elaboración propuesta TFM								5
Elaboración marco teórico								5
Recogida de datos								5
Elaboración base de datos								5
Análisis e interpretación resultados								5
Elaboración del informe								5
Presentación TFM							X	5

\*Grado de implicación: escala 1-5 (donde el mínimo es 1 y el máximo 5)