

## ORIGINAL BREVE

Recibido: 6 de abril de 2021  
Aceptado: 9 de junio de 2021  
Publicado: 25 de octubre de 2021

## INMUNIDAD HUMORAL FRENTE A SARS-CoV-2 EN TRABAJADORES DE CENTROS SOCIOSANITARIOS DE CASTILLA Y LEÓN DESPUES DE LA VACUNACION CON LA VACUNA DE ARNm BNT162b2 DE PFIZER/BIOTECH

Ricardo Casas Fischer (1)

(1) Servicio de Programas de Salud y Prevención de la Dirección Técnica de Recursos Humanos y Gestión de Centros. Gerencia de Servicios Sociales. Consejería de Familia de la Junta de Castilla y León. España.

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses.

### RESUMEN

**Fundamentos:** La pandemia de COVID-19 ha golpeado especialmente a trabajadores y residentes de centros sociosanitarios. Los trabajadores de estos centros fueron considerados como grupo prioritario para la vacunación frente al SARS-CoV-2. La Consejería de Familia de Castilla y León realizó un estudio de seroprevalencia en trabajadores de centros sociosanitarios tras la vacunación anti-COVID-19, midiendo la inmunidad humoral frente a SARS-CoV-2.

**Métodos:** En febrero y marzo de 2021 se midieron en 7 centros sociosanitarios anticuerpos IgM/IgG a un total de 1.085 trabajadores al menos 15 días tras completar la vacunación con vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNtech. Mediante técnica ELISA para IgM anti-nucleocápside(N) y CLIA S-RBD SARS-CoV-2 para IgG anti-espícula(S) se compararon los títulos entre vacunados con cero, una o dos dosis, y diferenciando en estos subgrupos entre el haber pasado o no la COVID-19. Se compararon medias y porcentajes mediante t de Student y  $\chi^2$ , respectivamente (EPIDAT 3.1).

**Resultados:** Entre los 1.085 trabajadores estudiados hubo 54 trabajadores con 1 sola dosis de vacuna, de los que 51 (94%) presentaron una IgG positiva (títulos promedios de 459 UA/mL), 951 trabajadores con dos dosis, de los que 949 (99,8%) mostraron una IgG positiva (títulos promedios de 677 UA/mL), y 80 trabajadores no vacunados, de los que 51 (64%) presentaron IgG positiva (títulos promedio de 49 UA/mL). Se notificaron 7 casos de COVID-19 una vez pasados al menos 15 días tras completar la vacunación. Los títulos de IgG fueron significativamente más elevados si se ha pasado la COVID-19 en el grupo de vacunados con una y dos dosis (259 vs 894 y 601 vs 1.085 UA/mL respectivamente,  $p < 0,05$ ), pero no en el grupo de no vacunados (53 vs 34 UA/mL,  $p > 0,05$ ).

**Conclusiones:** El 99,8% de trabajadores sociosanitarios que recibieron dos dosis de la vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNtech, y el 94% de los que recibieron una sola dosis, presentó inmunidad humoral con títulos elevados de IgG, con una alta efectividad clínica expresada en ausencia de casos. Un 64% de trabajadores no vacunados presentó inmunidad humoral. El antecedente de haber pasado COVID-19 produce un importante efecto *booster* tanto tras una como tras dos dosis de vacuna. La medición de la inmunidad humoral frente a SARS-CoV-2 podría contemplarse como parámetro de inmunidad suficiente.

**Palabras clave:** Infección por coronavirus, Vacunas, Inmunidad humoral, Parámetro.

Correspondencia:  
Ricardo Casas Fischer  
Gerencia de Servicios Sociales  
C/ Padre Francisco Suárez, 2  
47006 Valladolid, España  
ricardo.casas@jcyl.es

### ABSTRACT

#### Humoral immunity against SARS-CoV-2 in workers of social health care centers of Castilla y León after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine from Pfizer/Biontech

**Background:** Workers and residents of care facilities for elder people/people with disabilities were particularly hit by the COVID-19 pandemic. Workers from these centres were included as a priority group for vaccination against SARS-CoV-2. The Family Ministry of Castilla y León realized a seroprevalence survey measuring the humoral immunity of its workers after the vaccination against SARS-CoV-2.

**Methods:** In February and March 2021, IgM/IgG antibodies were measured in 7 social health care centers in a total of 1,085 workers at least 15 days after completing the vaccination with the BNT162b2 vaccine from Pfizer/BioNtech. Using the ELISA technique for anti-nucleocapsid (N) IgM and CLIA S-RBD SARS-CoV-2 for anti-spicule (S) IgG, titers were compared between vaccinated with zero, one or two doses, and differentiating in these subgroups between having passed or not COVID-19. Means and percentages were compared using Student's t and  $\chi^2$  (EPIDAT 3.1).

**Results:** Among the 1,085 workers studied, there were 54 workers with a single dose of vaccine, of which 51 (94%) had a positive IgG (average titers of 459 AU/mL), 951 workers with 2 doses, of which 949 (99.8%) showed positive IgG (mean titers of 677 AU/mL), and 80 unvaccinated workers, of which 51 (64%) had positive IgG (mean titers of 49 AU/mL). 7 cases of COVID-19 were notified at least 15 days after full vaccination. The titers were significantly higher if COVID-19 had been passed in the group vaccinated with 1 and 2 doses (259 vs 894 and 601 vs 1,085 AU/mL respectively,  $p < 0.05$ ), but not in the unvaccinated group (53 vs 34 AU/mL,  $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** 99.8% of social health workers who received 2 doses of the BNT162b2 vaccine from Pfizer/BioNtech, and 94% of those who received 1 single dose, presented humoral immunity with high IgG titers, with high clinical effectiveness expressed in the absence of cases. 64% of unvaccinated workers presented humoral immunity. The history of having passed COVID-19 produces an important booster effect both after one and after two doses of vaccine. Measurement of humoral immunity against SARS-CoV-2 could be considered as a parameter for sufficient immunity.

**Key words:** Coronavirus infection, Vaccines, Humoral immunity, Parameter.

Cita sugerida: Casas Fischer R. Inmunidad humoral frente a Sars-CoV-2 en trabajadores de centros sociosanitarios de Castilla y León después de la vacunación con la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer/Biontech. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 25 de octubre e202110141.

## INTRODUCCIÓN

La pandemia del COVID-19 ha golpeado a toda la sociedad, y en especial a las residencias de personas mayores, tanto a sus residentes, de por sí más vulnerables, como a los trabajadores especialmente expuestos a un mayor número de contactos en entornos cerrados de elevado riesgo. La aparición de las vacunas frente al COVID-19 a finales del año 2020 ha supuesto una esperanza en el control de la pandemia, tanto en términos de inmunidad individual, como de inmunidad de rebaño o protección colectiva, una vez alcanzada una cobertura suficiente. La estrategia de vacunación del Ministerio de Sanidad de España (MSCBS) incluye a los trabajadores de centros sanitarios y sociosanitarios en el primer grupo prioritario a vacunar<sup>(1)</sup>. Recientemente el MSCBS publicó a su vez resultados sobre la cobertura y efectividad vacunal en residencias de personas mayores en términos de prevención de infección en base a casos notificados de infección, hospitalización o muerte<sup>(2)</sup>. Sin embargo, no se han publicado estudios de seroprevalencia en España tras la vacunación y dentro de las estrategias de control epidemiológico no se ha contemplado la medición de la inmunidad postvacunal como posible indicador de una inmunidad suficiente. Los estudios de seroprevalencia determinan habitualmente la inmunidad humoral (IgM, IgG, IgA) adquirida tras la infección natural o tras la vacunación, midiendo los anticuerpos contra elementos específicos del agente biológico o contra componentes específicos vacunales, existiendo una amplia gama de laboratorios que ofertan sus particulares pruebas para detectar estas respuestas inmunológicas<sup>(3,4,5)</sup>.

En Castilla y León se procedió a la vacunación de residentes y trabajadores de centros sociosanitarios como grupos prioritarios, usándose la vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNtech entre el 29/12/2020 y 03/02/2021.

La Gerencia de Servicios Sociales (GSS) de la Consejería de Familia de Castilla y León se planteó como objetivo realizar la medición de los niveles de anticuerpos IgM e IgG respecto al virus SARS-CoV-2 en los trabajadores de sus centros de atención a personas mayores y centros residenciales para personas con discapacidad psíquica o diversidad funcional, para determinar así la inmunidad humoral de sus trabajadores una vez llevada a cabo la vacunación frente al COVID-19.

## SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó entre el 18/02/2021 y 09/03/2021 un estudio descriptivo observacional en un total de 1.085 trabajadores de 7 centros sociosanitarios, a saber 4 Residencias de personas mayores (RPM) y 3 residencias de personas con discapacidad psíquica o diversidad funcional (RPD), una vez completada la vacunación con vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNtech (vacuna ARNm contra el COVID-19) entre 29/12/2020 y 10/02/2021, midiéndose al menos 15 días tras la vacunación, anticuerpos IgM contra antígenos de nucleocápside (N) mediante la técnica de ELISA, y anticuerpos IgG contra antígenos de superficie espiculares o *spike* (S) mediante técnica S-RBD SARS-CoV-2 (CLIA) que empleaba reactivos frente al dominio RBD (*receptor binding domain*) incluido en la subunidad S1 de la proteína S (*spike*) del SARS-CoV-2, como prueba de respuesta inmunitaria frente la vacuna o infección natural. La toma de muestra sanguínea postvacunación se efectuó tras un mínimo de 14 días después de haber completado la vacunación en cada centro. Se invitó a todos los trabajadores de los 7 centros a participar de forma voluntaria, entregándose un consentimiento informado a cada sujeto.

El umbral para positividad para IgG con técnica CLIA se estableció en títulos de  $\geq 1$  UA/mL y para IgM con técnica ELISA en títulos

de  $\geq 0,9$  UA/mL (unidades arbitrarias/mililitro del laboratorio analítico Eurofins/Megalab). En el momento del cribado hubo personas con una, dos o ninguna dosis de vacuna administrada. Se recogió información sobre las variables sexo, edad, fechas de vacunación y número total de individuos por centro con antecedente de haber sido diagnosticado de COVID-19 recogido por el sistema de registro de la Gerencia de Servicios Sociales que contabiliza el número de casos de COVID-19 en residencias. Los títulos de anticuerpos IgM e IgG se tabularon, hallando para la IgG la media, el rango y/o los intervalos de confianza al 95% (IC95%) para la serie de cada centro y para la serie resultante de la suma de todos. A su vez, en cada centro se calcularon los títulos de anticuerpos IgG en función de la recepción de una, dos o ninguna dosis de vacuna; dentro de cada uno de estos tres subgrupos se distinguió entre haber pasado previamente una infección por COVID-19 o no. Los valores de los porcentajes y las medias se redondearon con la regla del 5 para decimales. Para la comparación de medias se usó por parejas el análisis con la t de Student, y de porcentajes la prueba de Chi Cuadrado, usándose el programa estadístico EPIDAT 3.1. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado, donde se les informaba del tratamiento de toda la información de forma confidencial, de acuerdo a la *Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales* y la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*, y *Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo (RGPD)*.

## RESULTADOS

Los resultados se presentan en la **tabla 1**. Participaron en el estudio 1.085 trabajadores de 7 centros sociosanitarios, de los que 908

fueron mujeres (83,7%). La edad media del total fue de 52 años (IC95% 49,9-54,1). Por tipos de centros, la de los trabajadores en los tres RPD fue de 52,4 años (IC95% 50,5-54,1) y en las 4 RPM de 51,3 años (IC95% 49,7-52,8), siendo esta diferencia estadísticamente no significativa. La razón mujer/hombre promedio de los centros fue de 5,13 (rango 2,9-9,8) y sí hubo diferencias significativas de esta relación entre RPD (4,02) y RPM (6,32), correspondiendo al grupo de RPM un porcentaje de hombres de un 13,6% y al grupo de RPD un porcentaje del 19,9% ( $p < 0,05$ ).

Tras completarse la vacunación en los 7 centros estudiados, en el momento de realización del cribado 54 trabajadores solo recibieron una dosis de vacuna. De éstos, 51 desarrollaron anticuerpos IgG con un título promedio de 459 UA/mL (IC95% 262-656). Un total de 951 trabajadores recibieron dos dosis, y de éstos 949 (un 99,8%) desarrollaron IgG con un título promedio de 677 UA/mL (IC95% 638-716). De este grupo sólo 2 personas de un mismo centro no desarrollaron IgG tras dos dosis de vacuna. Entre los 1.085 trabajadores hubo 80 que no fueron vacunados, y de éstos 51 (64%) presentaron IgG positiva, con una media de títulos de 49 UA/mL (IC95% 16-82). En este grupo hubo 2 personas, pertenecientes a un solo centro, que presentaron IgM+/IgG-, indicio de posible infección activa, que se descartó mediante PCR. Las diferencias de los valores promedios de títulos de anticuerpos IgG entre los totales de los 3 grupos de trabajadores (no vacunados, vacunados con una dosis, vacunados con dos dosis) fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ), si bien separado por centros, hubo algunos donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas (RPD3 y RPM1 para promedios de títulos en los que recibieron una dosis respecto a los que recibieron dos dosis; RPD1, RPD2 y RPM4 para los títulos de IgG entre no vacunados y vacunados con una dosis).

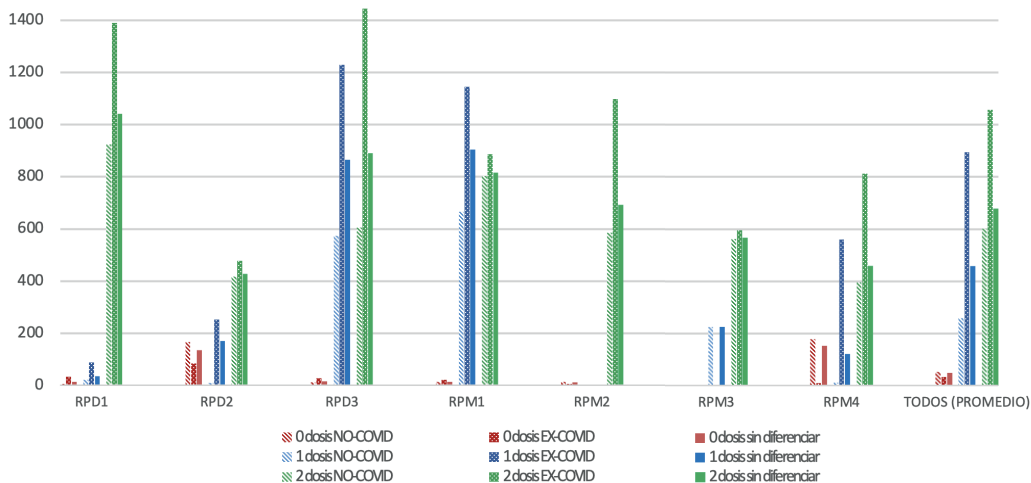
**Tabla 1**  
**Resultados de test serológicos CLIA (IgG anti S-RBD) / ELISA (IgM anti-N) postvacunal**  
**en trabajadores de 3 residencias de atención a personas con discapacidad (RPD)**  
**y 4 Residencias de atención a personas mayores (RPM).**

Variables	RPD 1	RPD 2	RPD 3	RPM 1	RPM 2	RPM 3	RPM 4	Totales
<b>N° de test serológicos</b>	109	153	200	173	146	169	135	1.085
<b>Hombres</b>	28	20	44	16	24	25	20	177
<b>Mujeres</b>	81	133	156	157	122	144	115	908
<b>Relación MUJER/HOMBRE</b>	2,9	6,6	3,6	9,8	5,1	5,8	5,8	5,13
<b>Promedio de edad (años)</b>	56	52	53	50	51	51	52	52 (IC95% 49,9-54,1)
<b>Fecha TEST CRIBADO</b>	18/02/2021	09/03/2021	08/03/2021	18/02/2021	25/02/2021	24/02/2021	09/03/2021	-
<b>Fecha VACUNA 1ª dosis</b>	12/01/2021	30/12/2020	12/01/2021	08/01/2021	05/01/2021	30/12/2020	29/12/2020	-
<b>Fecha VACUNA 2ª dosis</b>	03/02/2021	20/01/2021 03/02/2021	02/02/2021	29/01/2021	23/01/2021	21/01/2021 10/02/2021	19/01/2021	-
<b>Días entre la última dosis de vacuna y la fecha del cribado</b>	15	34	34	20	33	14	49	Promedio: 28 (rango 14-49)
<b>N° (%) de VACUNADOS con 1 DOSIS</b>	5 (4,7%)	3 (2%)	9 (4,5%)	14 (8,1%)	0 (0%)	8 (4,7%)	15 (11,1%)	54 (5%) (IC95% 3,6-6,3)
<b>N° (%) de VACUNADOS con 1 DOSIS con IgG+</b>	4 (80%)	3 (100%)	9 (100%)	14 (100%)	No hay personas de este colectivo	8 (100%)	14 (93%)	52 (96,3%) (IC95% 87,3-99,5)
<b>Valores promedios de IgG (UA/mL) en VACUNADOS con 1 dosis</b>	35 (rango: 0-88)	171 (rango: 9-440)	866 (rango: 10-2.000)	905 (rango: 5-2.000)	-	226 (rango: 12-1.572)	121 (rango: 1-1.635)	459 (IC95% 262-656)
<b>N° de VACUNADOS con 1 dosis SIN infección previa</b>	4	1	5	7	No hay personas de este colectivo	8	12	37
<b>Valores promedios de IgG (UA/mL) en VACUNADOS con 1 dosis SIN infección previa</b>	21 (rango: 0-85)	9 (rango: 9-9)	574 (rango: 10-2.000)	666 (rango: 5-2.000)	-	226 (rango: 12-1.572)	12 (rango: 1-49)	259 (IC95% 59-459)
<b>N° de VACUNADOS con 1 dosis CON infección previa</b>	1	2	4	7	No hay personas de este colectivo	No hay personas de este colectivo	3	17
<b>Valores promedios de IgG (UA/mL) en VACUNADOS con 1 dosis CON infección previa</b>	88 (rango: 88-88)	252 (rango: 64-440)	1.230 (rango: 379-2.000)	1.145 (rango: 58-2.000)	-	-	559 (rango: 6-1.635)	894 (IC95% 488-1300)
<b>N° (%) de VACUNADOS con 2 DOSIS</b>	93 (85%)	142 (93%)	166 (83%)	142 (82%)	140 (96%)	161 (95%)	107 (79%)	951 (87,7%) (IC95% 85,6-89,7)
<b>N° (%) de VACUNADOS con 2 DOSIS con IgG+</b>	93 (100%)	142 (100%)	166 (100%)	142 (100%)	140 (100%)	159 (99%)	107 (100%)	949 (99,8%) (IC95% 99,2-99,97)
<b>Valores promedios de IgG (UA/mL) en VACUNADOS con 2 dosis</b>	1.040 (rango: 80-2.000) (IC95% 907-1.173)	427 (rango: 14-2.000) (IC95% 352-502)	888 (rango: 12-2.000) (IC95% 842-940)	814 (rango: 2-2.000) (IC95% 708-921)	691 (rango: 61-2.000) (IC95% 588-784)	566 (rango: 0-2.000) (IC95% 493-643)	459 (rango: 9-2.000) (IC95% 359-559)	677 (IC95% 638-716)

**Tabla 1 (continuación)**
**Resultados de test serológicos CLIA (IgG anti S-RBD) / ELISA (IgM anti-N) postvacunal en trabajadores de 3 residencias de atención a personas con discapacidad (RPD) y 4 Residencias de atención a personas mayores (RPM).**

Variables	RPD 1	RPD 2	RPD 3	RPM 1	RPM 2	RPM 3	RPM 4	Totales
Nº de VACUNADOS con 2 dosis SIN infección previa	70	120	110	123	111	138	91	763
Valores promedios de IgG (UA/mL) en VACUNADOS con 2 dosis SIN infección previa	<b>924</b> (rango: 80-2.000)	<b>417</b> (rango: 14-2.000)	<b>605</b> (rango: 12-2.000)	<b>803</b> (rango: 30-2.000)	<b>585</b> (rango: 61-2.000)	<b>561</b> (rango: 0-2.000)	<b>396</b> (rango: 9-2.000)	<b>601</b> (IC95% 561-641)
Nº de VACUNADOS con 2 dosis CON infección previa	23	22	56	19	29	23	16	188
Valores promedios de IgG (UA/mL) en VACUNADOS con 2 dosis CON infección previa	<b>1.390</b> (rango: 225-2.000)	<b>478</b> (rango: 37-2.000)	<b>1.445</b> (rango: 13-2.000)	<b>887</b> (rango: 2-2.000)	<b>1.099</b> (rango: 68-2.000)	<b>595</b> (rango: 81-1.591)	<b>813</b> (rango: 28-2.000)	<b>1.058</b> (rango: 955-1.161)
Nº (%) de NO VACUNADOS	11 (10%)	8 (5%)	25 (13%)	17 (10%)	6 (4%)	0 (0%)	13 (10%)	80 (7%)
Nº (%) de NO VACUNADOS con IgG+	5 (45%)	8 (100%)	18 (72%)	3 (18%)	5 (83%)	(no hay NO vacunados)	12 (92%)	51 (64%) (IC95% 52,6-74,9)
Valores promedios de IgG (UA/mL) en NO VACUNADOS	<b>13</b> (rango: 0-89)	<b>135</b> (rango: 3-808)	<b>15</b> (rango: 0-86)	<b>14</b> (rango: 0-156)	<b>12</b> (rango: 1-39)	(no hay NO vacunados)	<b>153</b> (rango: 0-812)	<b>49</b> (IC95% 16-82)
Nº de NO VACUNADOS SIN infección previa	8	5	19	15	5	-	11	63 (35 presentaron IgG >1 UA/mL)
Valores promedios de IgG (UA/mL) en NO VACUNADOS SIN infección previa	<b>6</b> (rango: 0-41)	<b>166</b> (rango: 3-808)	<b>12</b> (rango: 0-60)	<b>13</b> (rango: 0-56)	<b>13</b> (rango: 1-39)	-	<b>179</b> (rango: 0-812)	<b>53</b> (IC95% 12-94)
Nº de NO VACUNADOS CON infección previa	3	3	6	2	1	-	2	17
Valores promedios de IgG (UA/mL) en NO VACUNADOS CON infección previa	<b>34</b> (rango: 2-89)	<b>84</b> (rango: 14-205)	<b>27</b> (rango: 12-86)	<b>22</b> (rango: 0-44)	<b>5</b> (rango: 5-5)	-	<b>9</b> (rango: 6-11)	<b>34</b> (IC95% 8-60)
Personas con IgM+/IgG- (coincide con personas vacunados)	2	0	0	0	0	0	0	2
CASOS de COVID-19 registrados entre marzo 2020 y los 15 días post-1ª dosis)	27 (1 de ellos no se vacunó/ vacunarán)	13 (1 de ellos no se vacunó/ vacunarán)	61 (6 de ellos no se vacunaron/ vacunarán)	24 (2 de ellos no se vacunaron/ vacunarán)	29 (1 de ellos no se vacunó/ vacunarán)	22	21 (2 de ellos no se vacunaron/ vacunarán)	197
CASOS de COVID-19 registrados entre los 15 días post-1ª dosis y 15 días post-2ª dosis)	0	14 (2 de ellos no se vacunaron/ vacunarán)	3	1	1	0	0	19
CASOS de COVID-19 registrados tras 15 días post-2ª dosis hasta el 28/05/2021)	0	0	3	3	0	1	0	7

**Figura 1**  
**Títulos de anticuerpos IgG (UA/mL) en función de haber recibido 0, 1 o 2 dosis de vacuna, diferenciando entre antecedente de haber pasado la infección por COVID-19 y ausencia de este antecedente.**



Diferenciando entre “*antecedentes de infección por COVID*” y “*no antecedentes de infección por COVID*” en cada subgrupo, se observaron diferencias significativas en los subgrupos de receptores de una y de dos dosis; sin embargo, no se observaron estas diferencias significativas en el grupo de no vacunados (figura 1). Desglosado por centros, también hubo algunos donde no se observaron estas diferencias (RPD2 en el subgrupo de receptores de una dosis; RPD2, RPM1 y RPM3 en el subgrupo de receptores de dos dosis).

Por sexos no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los títulos de anticuerpos en ninguno de los subgrupos (no vacunados, vacunados con una o dos dosis), ni en los subgrupos de antecedente infección/no antecedente de infección, en ningún centro.

Entre marzo del 2020 y dos semanas tras la administración de la 1ª dosis de vacuna había registrados 197 casos de COVID-19 entre el colectivo de trabajadores de los 7 centros

estudiados. Entre este último momento mencionado y dos semanas tras la 2ª dosis hubo 19 casos, y desde 2 semanas tras la 2ª dosis en adelante hubo 7 casos de COVID-19 registrados (3 en un centro, 3 en otro y 1 en otro).

## DISCUSIÓN

Observamos una importante diferencia entre los títulos de anticuerpos IgG, como indicio de respuesta inmune humoral, entre no vacunados y vacunados, sobre todo tras recibir la 1ª dosis, multiplicándose los títulos prácticamente por diez. Tras recibir una 2ª dosis se produce un segundo incremento algo más suave, multiplicándose los títulos respecto a los no vacunados por 14 aproximadamente.

El resultado de un 99,8% de personas con títulos de IgG positivos, con valores promedios de 677 UA/mL, tras la vacunación con dos dosis de vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNtech, indica un elevado grado de inmunización, con una alta efectividad clínica reflejada en la ausencia

de casos, a excepción de los 7 casos registrados desde marzo 2021, si bien todos eran asintomáticos o sintomáticos leves, y en ninguno estaba diferenciado el método diagnóstico (test de antígeno o PCR) ni se midió el valor del umbral de ciclos (Ct) para estimar la inefectividad vacunal. El hecho de que el 94% de los que recibieron 1 sola dosis también presentara anticuerpos IgG positivos, con valores promedios también aparentemente elevados (459 UA/mL), expresa una efectividad clínica semejante, aunque algo menor a priori, a la luz de los 17 casos acaecidos entre la 1ª y 2ª dosis, con los mismos matices mencionados. Los dos casos restantes para completar la casuística de los 19 casos acaecidos en ese periodo corresponden a personas que no se vacunaron en ningún momento. Se asume que el incremento de la respuesta inmune de este subgrupo de receptores de una dosis, en el momento de recibir la segunda, se acercaría a la de aquellos que recibieron ésta.

Estas positivities (y sus valores) pueden estar influidas también por una infección natural pasada, circunstancia frecuente en nuestra serie, tal como se deriva del 64% del colectivo no vacunado que ya presentaba anticuerpos IgG, aunque el promedio de títulos de IgG en este grupo fue más bajo (49 UA/mL). Este porcentaje, por lo demás, evidencia una clara infradetección y/o infradeclaración y/o infraregistro de casos, que debería corresponder a casi 700 casos en vez de los apenas 200 registrados antes de iniciarse la vacunación.

Pudimos diferenciar en los 3 subgrupos (no vacunados, vacunados con una y con dos dosis) entre personas con y sin antecedente de haber pasado la COVID-19, lo cual resultó muy interesante y esclarecedor. En el grupo de no vacunados no observamos diferencias en los títulos de IgG de acuerdo a esta característica diferenciadora, con resultados dispares, sin significación estadística, debido a tamaños muestrales pequeños (80 personas repartidas en 2

subgrupos en 7 centros). Si observamos niveles relativamente bajos, posiblemente debido a la caída de los títulos con el tiempo acercándose tal vez un día a los de la población *naive*. El hecho de que en el grupo de no vacunados sin infección previa hubiera casi la mitad de individuos con IgG+ indica el mencionado infraregistro o que el laboratorio fijó los umbrales de positividad de forma “demasiado restrictiva”. La mayoría de los afectados por COVID-19 sufrieron esta infección en la primera ola de marzo y abril de 2020, y otra agrupación de casos se concentró en octubre de 2020 y en las olas postnavideñas. No obstante, dentro de los que pasaron la infección no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los títulos según el momento de haber pasado la infección.

El posible efecto “*booster*” de la vacuna sobre el incremento de la respuesta humoral en personas con antecedente de COVID-19, fenómeno presumiblemente extrapolable a la población general, lo pudimos observar en el grupo de personas vacunado con una 1ª dosis. Aunque la muestra de este subgrupo no fue muy elevada, 51 personas, fue interesante observar que la respuesta tras esta primera dosis fue mucho mayor en el subgrupo de personas que habían pasado la infección previamente que en el grupo que no la había pasado, triplicándose casi los títulos de IgG en el subgrupo “con antecedente” respecto al de “sin antecedente”. Esta diferencia se observó también en el grupo de personas que recibieron dos dosis, siendo aquí la ratio de 2 aproximadamente, aunque en 3 centros esta diferencia no fue estadísticamente significativa, debido posiblemente a escasos tamaños muestrales en el subgrupo de personas con antecedente. Observamos que en 2 centros (RPD3 y RPM1) los títulos de 866 y 905 UA/mL, respectivamente, fueron considerablemente más elevados que en los otros centros tras la 1ª dosis, lo que elevó el promedio de los 7 centros a la cifra mencionada de 459 UA/mL; los otros 5 centros tenían valores por debajo de 50 UA/mL, otro de 171

UA/mL. Esta “heterogeneidad” de valores promedios dificulta la pretensión de querer definir un valor umbral, al menos a partir de una sola dosis de vacuna, a partir del cual se podría estimar una inmunidad “suficiente” y “robusta”. La “oscilación” de estos promedios por centros era menor tras la 2ª dosis.

La Gerencia de Servicios Sociales de Castilla y León realizó en diciembre 2020, poco antes de iniciarse la vacunación, mediciones de inmunidad humoral con técnicas cualitativas de alto rendimiento (ELISA) en 2.543 trabajadores de otros 16 centros sociosanitarios, de características (perfiles de edad y sexo) solapables con las de la serie del presente trabajo, donde la seroprevalencia de IgG positiva fue del 12,2% (infección natural). El hecho de que en nuestra serie hubiera un 64% de inmunizados no vacunados refleja la incidencia en la población general durante los picos pandémicos de enero y febrero de 2021, aparte de una mejora en el registro de casos que se había producido. Cabe conjeturar también que la respuesta a la vacuna en esos 16 centros iba a ser semejante a la de nuestra serie, lo cual se refleja también en su escasa casuística postvacunal tras 15 días posteriores a completar su vacunación con la misma vacuna en las mismas fechas que nuestra serie. Esto refuerza la evidencia de la alta efectividad vacunal, si bien no hay que perder de vista que la menor casuística postvacunal podría estar influenciada también por una menor circulación del virus en la población general<sup>(6)</sup>.

Una limitación con la que nos encontramos fue no haber recogido las condiciones particulares de antecedentes de patologías o tratamientos de cada trabajador, incluida la condición de inmunosupresión, que en los dos trabajadores no respondedores serológicos ante las dos dosis de vacuna, se podría plantear como un posible motivo de la no respuesta, es decir, un escape inmunológico por determinada situación

de inmunosupresión<sup>(7)</sup>. Si se sabe que en uno de estos trabajadores para adquirir la inmunidad frente a la hepatitis B tuvo que recibir 6 dosis. En este sentido cabe tener también en cuenta que el pico de respuesta vacunal humoral frente a la vacuna anti-SARS-CoV-2 se produce entre 3 y 4 semanas tras la vacunación<sup>(8)</sup>, y pudiera ser que estas dos personas aún no hubieran desarrollado la respuesta tras 14 días de completar la vacunación. Quedaría por determinar si, a pesar de ello, poseen anticuerpos con suficiente poder neutralizante, que se podrían medir mediante una nueva extracción empleando la técnica precisa, aplicable también a los 7 casos postvacunales con títulos de IgG positivos mencionados.

Resulta difícil poder discernir entre qué parte o en qué porcentaje la inmunidad es adquirida por vacuna o por infección natural previa, cosa que no se discrimina con la técnica CLIA empleada, que usa el antígeno S, compartido por vacuna y virus natural. Mediante el rescate de los sueros congelados de las personas vacunadas cribadas se podría, utilizando técnicas específicas de medición de anticuerpos solo frente a antígeno de nucleocápside (N), discriminar este particular.

En otros estudios se vio que la respuesta inmune que genera la vacuna de la COVID-19 en pacientes que ya superaron la enfermedad genera más anticuerpos con la primera dosis que los que recibieron las dos dosis sin haber entrado en contacto con el virus<sup>(9,10)</sup>. En nuestro estudio pudimos corroborar este aspecto en los promedios del total (601 UA/mL en receptores *naive* de dos dosis versus 894 UA/mL en receptores de una dosis con antecedente de COVID-19,  $p < 0,05$ ), pero no de forma separada en cada uno de los centros de forma homogénea, ni de forma estadísticamente significativa, debido a escasos tamaños muestrales en los subgrupos. Esta respuesta humoral “acentuada” podría servir para



corroborar los eventuales cambios que se produzcan en la política de vacunación, ofertando una sola dosis a personas que hubieran pasado la enfermedad, en vez de dos dosis, liberando dosis necesarias para otros colectivos, tal como apuntan algunos autores<sup>(11,12)</sup>.

El alto porcentaje de sujetos con niveles elevados de IgG y la muy escasa casuística de casos de COVID-19 notificados entre nuestra serie de sujetos vacunados, como reflejo de una alta efectividad clínica, hace plantear que la medición de anticuerpos IgG específicos con una técnica analítica sencilla, eficiente, podría servir para acreditar una inmunidad “suficiente” frente a la COVID-19, asumiendo la correlación entre un determinado nivel (mínimo) de títulos de anticuerpos mantenidos en el tiempo y el verdadero poder neutralizante, a semejanza del valor con unidades internacionales de  $\geq 10$  UI/mL de anticuerpos anti HBs en la hepatitis B, considerados aún hoy en día universalmente títulos protectores a nivel individual en la mayoría de ámbitos. Sería deseable que este parámetro se pudiera estandarizar y expresar en unidades internacionales (UI), no solo en unidades arbitrarias (UA) de cada laboratorio. La Organización Mundial de la Salud está procurando establecer precisamente un estándar internacional para anticuerpos anti-SARS-CoV-2, para permitir la comparabilidad y armonización de datos obtenidos con las diferentes técnicas por los diferentes laboratorios, y definir una concentración de referencia en unidades internacionales (UI) para anticuerpos de unión y neutralizantes<sup>(13)</sup>. La OMS ha establecido el primer estándar internacional y panel de referencia para la unidad de medida de cantidad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2<sup>(14)</sup>, si bien no se ha establecido un umbral de inmunidad en términos de protección frente a la infección y, menos aún, a la transmisión.

Un estudio del Massachusetts General Hospital, Boston, MIT y Harvard, analizó la correlación entre diferentes tipos de anticuerpos anti SARS-CoV-2 y el poder neutralizante de los mismos, y pone de manifiesto también que un mayor nivel de anticuerpos neutralizantes se asocia a una mayor severidad del cuadro clínico. Una presencia previa de un elevado nivel de títulos de estos anticuerpos, generados por la vacuna, se podría presumir que puede prevenir con más probabilidad la infección, y especialmente la infección grave<sup>(15)</sup>.

También habría que medir sistemáticamente este parámetro en todos los casos de COVID-19 que acaecieran entre personas vacunadas para valorar con mejor juicio el “escape inmunológico”, sobre todo en los casos sintomáticos, desde leves hasta graves, y observar si la tesis de la “validez” de este parámetro se tambalearía en caso de que los títulos se mantuvieran elevados. Queda la duda sobre el valor del umbral crítico de anticuerpos que quizás de esta manera se podría establecer. En nuestra serie, los 7 casos postvacunales presentaron niveles de anticuerpos positivos (del orden de 100, 600, 800, e incluso 2.000 UA/mL en 4 ocasiones); esto hace dudar o del valor indicativo de inmunidad de los títulos de IgG, o del “poder expresivo” del resultado, al menos de esta técnica diagnóstica usada, si bien también cabría replantear la definición de “caso”, no permitiendo limitarlo a una “aislada” prueba PCR positiva, sin medir carga viral ni considerar la situación clínica, debiéndose quizás comenzar a diferenciar entre “estado de portador sano” (PCR incidental, con o sin poder transmisor) y verdadero “caso” (PCR con clínica). En este caso los “casos/fallos postvacunales” se reducirían sustancialmente, lo cual podría contribuir a reducir la “desconfianza” respecto a la efectividad vacunal, tanto en la población ge-

neral como en profesionales, así como ajustar las tasas de incidencia (a nivel mundial) a esa nueva diferenciación. Cabrían estudiar también otras técnicas analíticas, como por ejemplo las que puedan medir con más precisión anticuerpos neutralizantes, o las que midan inmunidad celular, especialmente en personas sin respuesta serológica de IgG. También habría que observar la efectividad de esa inmunidad frente a nuevas variantes, lo cual se podría demostrar con la ausencia de casos en un entorno con circulación de esas variantes y también mediante técnicas de medición de anticuerpos neutralizantes específicos<sup>(16)</sup>, sin perder de vista la medición de la inmunidad celular, especialmente en no respondedores.

Los estudios sobre efectividad vacunal realizados hasta la fecha se ciñen a la disminución del número de casos, de hospitalizaciones y de muertes, y los resultados coinciden con los resultados excelentes de nuestra serie<sup>(17,18,19)</sup>. Sin embargo, no se incluye en la evaluación un correlato de medición de inmunidad adquirida, hecho que en caso de la vacunación se quedó limitado en las fases uno y dos de los ensayos clínicos<sup>(20)</sup>.

Nuestro estudio resulta pionero al medir la seroprevalencia postvacunal en un colectivo de trabajadores de mediana edad, asimilable a un importante sector de la población general. La respuesta humoral elevada de nuestra serie está en concordancia, con los escasos estudios de seroprevalencia frente al SARS-CoV-2 realizados tras la vacunación solo en algunos grupos y subgrupos específicos<sup>(21,22)</sup>.

Debe realizarse el seguimiento de las personas vacunadas y la evolución de sus títulos de anticuerpos, para valorar el poder otorgar al título de anticuerpos medido validez y un periodo de validez, para acreditar su poder neutralizante en el tiempo, reflejado en el hecho de no convertirse en caso ante exposiciones de

riesgo y, en su caso, en una evolución clínica asintomática o muy leve en caso de contagio, así como en el efecto de mitigar la transmisión en la comunidad o en entornos específicos.

**Conclusiones:** El antecedente de infección por COVID-19 produce un potente efecto *booster* en la respuesta humoral ante la administración de una dosis de vacuna, que se incrementa ligeramente más tras la administración de una segunda dosis.

La vacunación con vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNtech otorga inmunidad humoral a un alto porcentaje de vacunados, con una elevación significativa de los títulos de anticuerpos, que va parejo a una alta efectividad clínica, expresada en la escasísima casuística de casos de COVID-19 a partir de 15 días posteriores a la vacunación.

El presente estudio contribuye a la posibilidad de considerar la medición de la inmunidad humoral frente a SARS-CoV-2 como parámetro de inmunidad suficiente dentro de la estrategia de vigilancia y control del COVID-19, de forma idónea con una técnica estandarizada a nivel internacional.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente la colaboración de los trabajadores de los centros que participaron en este estudio, así como a mis compañeros del Servicio de Programas de Salud y Prevención de la Gerencia de Servicios Sociales, de la Dirección General de Salud Pública de Castilla y León y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid por sus valiosas aportaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de

- la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2 de diciembre 2020 y actualizaciones ulteriores. <https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
2. Análisis de la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores en España. Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. 25/04/2021. [https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad\\_vacunaCOVID-19.htm](https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Efectividad_vacunaCOVID-19.htm). Informe del grupo de análisis científico de coronavirus del Instituto Carlos III (GACC-ISCIII). Anticuerpos neutralizantes frente a Sars-CoV-2. 02 de julio 2020.
  3. Manual de vacunaciones. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. 2020. <http://www.euskadi.eus/informacion/manual-de-vacunaciones/web01-a2gaixo/es/>
  4. Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. ECDC. 20 June 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>
  5. Informe de grupo de análisis científico de coronavirus del Instituto Carlos III (GACC-ISCIII): Anticuerpos neutralizantes frente a Sars-CoV-2. 02 de julio 2020.
  6. Situación epidemiológica del coronavirus (COVID-19) en Castilla y León. <https://analisis.datosabiertos.jcyl.es/pages/coronavirus/>
  7. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster *et al*. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. April 22, 2021. <https://doi.org/10.1177/17562864211012835>
  8. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk of SARS-CoV-2 transmission from newly-infected individuals with documented previous infection or vaccination. 29 March 2021. ECDC: Stockholm, 2021
  9. Collier DA, Ferreira I, Datir R, Meng B, Bergamaschi L, Elmer A. Age-related heterogeneity in neutralising antibody responses to SARS-CoV-2 following BNT162b2 vaccination. *medRxiv preprint*; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251054>
  10. Lombardi A, Consonni D, Oggioni M, Bono P, Renteria SU, Piatti A, Pesatori AC, Castaldi S, Muscatello A, Riboldi L, Ceriotti F, Bandera A, Gori A. SARS-CoV-2 anti-spike antibody titres after vaccination with BNT162b2 in naïve and previously infected individuals. *J Infect Public Health*. 2021 Aug;14(8):1120-1122. doi: 10.1016/j.jiph.2021.07.005. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34293641; PMCID: PMC8285930.
  11. Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody 1 responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a 2 single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *medRxiv preprint*; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653>
  12. Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, Sajadi MM. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore. *medRxiv preprint*; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.30.21250843>
  13. Mattiuzzo *et al*. Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. 2020, WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION. WHO/BS/20. Geneva, 9-10 December 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>
  14. WHO/BS.2020.2403 Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>
  15. Garcia-Beltran WF; Lam EC, Astudillo MG, Yang D. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell*. Volume 184, Issue 2, 21 January 2021, Pages 476-488.e11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420316858>
  16. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 - increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update – 15 February 2021. ECDC: Stockholm; 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-variants-vaccine-fourteenth-update-february-2021>

17. Impact and Effectiveness of mRNA BNT162b2 Vaccine Against SARS-CoV-2 Infections and COVID-19 Cases, Hospitalizations, and Deaths Following a Nationwide Vaccination Campaign in Israel: An Observational Study Using National Surveillance Data. *Lancet* 2021;May 5:[Epub ahead of print].
18. Amit S, Beni S, Biber A, Grinberg A, Leshem E, Regev-Yochay G. Postvaccination COVID-19 among Healthcare Workers, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(4):1220-1222. <https://doi.org/10.3201/eid2704.210016>
19. Collier DA, Ferreira I, Datir R, Meng B, Bergamaschi L, Elmer A. Age-related heterogeneity in neutralising antibody responses to SARS-CoV-2 following BNT162b2 vaccination. medRxiv preprint; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.03.21251054>
20. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N *et al.* Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020; 586: 589-593
21. Whitaker H, Elgohari S, Rowe C, Otter A, Brooks T, Linley E, Hayden I, Ribeiro S, Hewson J, Lakhani A, Clarke E, Tsang C, Campbell C, Ramsay ME, Brown K, Amirthalingam G. Impact of COVID-19 Vaccination Program on Seroprevalence in Blood Donors in England, 2021 (March 16, 2021). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3803380> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3803380>
22. Grupper A, Sharon N, Finn T, Cohen R, Israel M. Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *CJASN* April 2021. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03500321>