

ORIGINAL

Recibido: 4/8/2023
 Aceptado: 18/11/2023
 Publicado: 18/12/2023

e202312111
 el-e11

COVID-19 vaccination at the University of Alicante (Spain): detection of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 by rapid serological test, a cross-sectional study

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

FINANCIACIÓN

Las pruebas serológicas rápidas fueron facilitadas por la casa comercial OJABIO.

CORRESPONDENCIA

José Tuells
 Universidad de Alicante.
 Carretera San Vicente del Raspeig, s/n.
 CP 03690. Alicante. España.
 tuells@ua.es

CITA SUGERIDA

Montagud AC, Vicente-Alcalde N, Gabaldón-Bravo EM, Hurtado-Sánchez JA, Montagud E, Egoavil CM, Chavarría-AIarcón E, Caballero P, Tuells J. Vacunación contra la COVID-19 en la Universidad de Alicante (España): detección de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 mediante test serológico rápido, un estudio transversal. Rev Esp Salud Pública. 2023; 97: 18 de diciembre e202312111.

Vacunación contra la COVID-19 en la Universidad de Alicante (España): detección de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 mediante test serológico rápido, un estudio transversal

AUTORES

| | | |
|------------------------------|-------|------------------------------|
| Ana C. Montagud | (1) | [ORCID: 0000-0002-0647-0551] |
| Nancy Vicente-Alcalde | (2) | [ORCID: 0000-0002-8168-4496] |
| Eva M. Gabaldón-Bravo | (3) | [ORCID: 0000-0001-6884-7572] |
| José Antonio Hurtado-Sánchez | (3) | [ORCID: 0000-0002-6363-2385] |
| Emilia Montagud | (4) | [ORCID: 0000-0001-6508-0310] |
| Cecilia M. Egoavil | (5,6) | [ORCID: 0000-0003-0166-4901] |
| Enrique Chavarría-AIarcón | (7) | [ORCID: 0000-0002-5237-6371] |
| Pablo Caballero | (8) | [ORCID: 0000-0002-1234-2150] |
| José Tuells | (6,8) | [ORCID: 0000-0003-1159-429X] |

FILIACIONES

- (1) Servicio de Inmunología; Plataforma oncológica; Hospital Quirónsalud Torrevieja. Alicante. España.
- (2) Departamento de Enfermería y Fisioterapia; Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad CEU-Cardenal Herrera. Elche. España.
- (3) Departamento de Enfermería; Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad de Alicante. Alicante. España.
- (4) Servicio de Farmacia de Atención Primaria; Departamento de Salud de Torrevieja. Alicante. España.
- (5) Hospital General Universitario de Alicante; Unidad de Farmacología Clínica. Alicante. España.
- (6) Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Alicante. España.
- (7) Cátedra Balmis de Vacunología UA-ASISA; Universidad de Alicante. Alicante. España.
- (8) Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e historia de la ciencia; Universidad de Alicante. Alicante. España.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

| | |
|--------------------------|--|
| CONCEPTUALIZACIÓN | ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO |
| AC Montagud | EM Gabaldón-Bravo |
| N Vicente-Alcalde | JA Hurtado-Sánchez |
| CM Egoavil | RECURSOS |
| J Tuells | EM Gabaldón-Bravo |
| INVESTIGACIÓN | JA Hurtado-Sánchez |
| AC Montagud | ANÁLISIS FORMAL |
| N Vicente-Alcalde | EM Montagud |
| EM Gabaldón-Bravo | CM Egoavil |
| JA Hurtado-Sánchez | P Caballero |
| E Montagud | REDACCIÓN DEL BORRADOR ORIGINAL |
| E Chavarría-AIarcón | AC Montagud |
| P Caballero | N Vicente-Alcalde |
| J Tuells | J Tuells |
| METODOLOGÍA | REVISIÓN FINAL |
| AC Montagud | AC Montagud |
| N Vicente-Alcalde | N Vicente-Alcalde |
| EM Gabaldón-Bravo | EM Gabaldón-Bravo |
| JA Hurtado-Sánchez | JA Hurtado-Sánchez |
| CM Egoavil | E Montagud |
| P Caballero | CM Egoavil |
| J Tuells | E Chavarría-AIarcón |
| CURACIÓN DE DATOS | P Caballero |
| CM Egoavil | J Tuells |
| E Chavarría-AIarcón | |
| P Caballero | |

RESUMEN

FUNDAMENTOS // Los anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 han resultado una herramienta eficaz para el análisis de la inmunidad generada frente a la COVID-19. Numerosos estudios de seroprevalencia realizados en diferentes colectivos han permitido trazar un mapa global sobre la cobertura vacunal mediante el uso de pruebas serológicas rápidas de inmunocromatografía de flujo lateral con fines clínicos y epidemiológicos. El objetivo de nuestro estudio fue determinar el grado de inmunidad frente al SARS-CoV-2 asociado a la presencia de anticuerpos neutralizantes en personal administrativo, docentes y estudiantes de la Universidad de Alicante, mediante un test serológico rápido, así como conocer su experiencia sobre la vacunación frente a la COVID-19.

MÉTODOS // Se diseñó un estudio epidemiológico, transversal, basado en la prevalencia de anticuerpos frente a la proteína S (espícula o *Spike*) del SARS-CoV-2. Participaron un total de 888 personas. El estudio se llevó a cabo con un único test (6 de julio a 22 de julio de 2021). Mediante regresión logística se calcularon Odds Ratios ajustadas según sexo, edad, tipo de vacuna, número de dosis de vacuna recibidas, pauta completa de vacunación y haber padecido la COVID-19.

RESULTADOS // Las vacunas recibidas mayoritariamente fueron *Vaxzevria*[®] y *Comirnaty*[®], con un 73,3% entre ambas; el 67,2% presentó pauta completa. Los resultados del test rápido de anticuerpos neutralizantes OJABIO dieron un resultado positivo en el 61,4% de la muestra. La posibilidad de un resultado positivo en el test OJABIO estuvo fuertemente asociada a haber recibido dos dosis, estar vacunado con *Spikevax*[®] o *Comirnaty*[®] o pertenecer al grupo de dieciocho a veintinueve años. Un total de 712 sujetos respondieron a un cuestionario (80%) paralelo sobre los efectos adversos y las preferencias entre las distintas vacunas contra la COVID-19.

CONCLUSIONES // El estado de vacunación frente a la COVID-19 en la comunidad universitaria a los seis meses de la puesta en marcha de las estrategias nacionales de inmunización refleja una baja cobertura asociada, a pesar de la excelente predisposición a vacunarse. Los test rápidos de anticuerpos neutralizantes (AcN) pueden ser de utilidad para orientar las estrategias de inmunización y para decidir el momento de administrar nuevas dosis de refuerzo.

PALABRAS CLAVE // Anticuerpos neutralizantes; COVID-19; SARS-CoV-2; Test serológicos; Ensayo de flujo lateral; Inmunocromatografía de flujo lateral

ABSTRACT

BACKGROUND // Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 have shown to be an effective tool for the analysis of the immunity generated against COVID-19. Numerous seroprevalence studies carried out in different groups have made it possible to draw a global map of vaccination coverage through the use of rapid lateral flow immunochromatography serological tests for clinical and epidemiological purposes. The objective of our study was to determine the degree of immunity against SARS-CoV-2 associated with the presence of neutralizing antibodies in administrative staff, teachers and students at the University of Alicante by means of a rapid serological test and to learn about their experience with vaccination against COVID-19.

METHODS // A cross-sectional epidemiological study was designed, based on the prevalence of antibodies against the S protein (*Spike*) of SARS-CoV-2. A total of 888 people participated. The study was carried out with a single test (July 6 to July 22, 2021). Using logistic regression, adjusted Odds Ratios were calculated according to sex, age, type of vaccine, number of vaccine doses received, complete vaccination schedule, and having had COVID-19.

RESULTS // The vaccines received mostly were *Vaxzevria*[®] and *Comirnaty*[®], with 73.3% between both, although 67.2% presented a complete regimen. The results of the OJABIO rapid neutralizing antibody test gave a positive result in 61.4% of the sample. There was a high association between the variables COVID-19 infection, two doses of vaccine, *Spikevax*[®] or *Comirnaty*[®] vaccine, and eighteen/twenty-nine years old group with a positive result on the OJABIO test. A total of 712 subjects answered the parallel survey (80%) on adverse effects and preferences between the different vaccines against COVID-19.

CONCLUSIONS // The vaccination status against COVID-19 in the university community after six months of the start of national immunization strategies reflects low coverage despite the excellent willingness to get vaccinated. Neutralizing antibodies (NAb) rapid tests can be useful to guide immunization strategies and decide when to administer new booster doses.

KEYWORDS // Neutralizing antibodies; COVID-19; SARS-CoV-2; Serological test; Lateral flow assay; Lateral flow immunochromatography.



DESDE DICIEMBRE DE 2019, LA PANDEMIA por la COVID-19 ha supuesto una crisis mundial que ha causado estragos tanto en la Salud Pública como en la economía, alcanzando millones de casos y fallecidos en todo el mundo. Según los registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), procedentes de 215 países, la prevalencia global de casos ha sobrepasado los 770 millones y el número de fallecidos confirmados se situaba a finales de agosto de 2023 en 6,96 millones, con un total de 13,500 millones de dosis de vacunas administradas (1).

Diferentes técnicas analíticas han sido empleadas durante la pandemia con fines diagnósticos y epidemiológicos. Las pruebas PCR (*polymerase chain reaction*) han resultado una herramienta muy útil para la detección de casos activos con un uso limitado a las fases tempranas de la infección (2,3). Las técnicas serológicas, por su parte, en función del perfil de anticuerpos detectado (IgM o IgG), han permitido ampliar el estudio de los casos en fases iniciales, más tardías o convalecientes, además de ser útiles para casos de infección resuelta o inmunizados (2-5).

A finales de diciembre de 2020 se inició la vacunación en la Unión Europea (UE) tras la autorización por parte de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) de cuatro vacunas diferentes (BNT162b2 [Comirnaty®-BioNTech-Pfizer], mRNA-1273 [Spikevax®-Moderna], ChAdOx1 [Vaxzevria®-AstraZeneca] y Ad26.COV2.S [Jcovden®-Janssen]) que comenzaron a ser distribuidas en el territorio de la UE (6). En países ajenos al marco de la UE también se distribuyeron otras vacunas para la inmunización de sus poblaciones. La necesidad por alcanzar buena cobertura de inmunidad frente al SARS-CoV-2 dio lugar a una carrera mundial por la vacunación, favoreciendo una situación de desigualdad entre países que ha afectado especialmente al continente africano (7,8). Mientras que en algunas regiones se han alcanzado altas

coberturas de inmunización, en otros países apenas llegaron a alcanzar el 1% (6,8).

España es uno de los países que han alcanzado mayor cobertura vacunal, con una tasa de vacunación del 92,8% actualmente (9). El esquema de vacunación, iniciado en enero de 2021, incluyó en primer lugar a los ancianos de las residencias de mayores y a los sanitarios de primera fila, entre otros. Posteriormente se fueron ampliando las categorías de población con dos criterios básicos: edad (se incorporaron sucesivamente y, en orden decreciente, los mayores de ochenta, setenta, sesenta, cincuenta años, y así sucesivamente) y vulnerabilidad (inmunocomprometidos, trasplantados, oncológicos, etc.) (10).

El análisis de la inmunidad humoral tras la vacunación con vacunas de mRNA muestra una buena eficacia con persistencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 neutralizantes, de hasta seis meses tras la segunda dosis (11-16). Otro factor que considerar es la edad: parece ser que los títulos de anticuerpos decrecen significativamente con la edad, lo que apoya la administración de una tercera dosis de refuerzo en colectivos de edad avanzada (15). En España, dada la emergencia de una sexta ola pandémica, se inició la administración de una 3ª dosis de refuerzo para ancianos de residencias, sanitarios, y mayores de cuarenta años (17); posteriormente, en septiembre de 2022, comenzó la administración de la 4ª dosis de refuerzo.

Desde el inicio de la pandemia, la necesidad de conocer la dispersión global e inmunidad poblacional frente al SARS-CoV-2 ha derivado en numerosos estudios de seroprevalencia (18-22). Los test serológicos rápidos han demostrado ser una herramienta epidemiológica eficaz para detectar el nivel de inmunización dada su rapidez, sencillez y rentabilidad económica (23). Entre ellos, el test rápido basado en inmunocromatografía de flujo lateral, ya validado (24), utiliza de forma aislada la proteína S del SARS-CoV-2, empleada en la mayoría de las vacunas, permitiendo detectar

Vacunación
contra la COVID-19
en la Universidad
de Alicante
(España):
detección de
anticuerpos
neutralizantes
frente al
SARS-CoV-2
mediante test
serológico rápido,
un estudio
transversal
ANA C.
MONTAGUD
et al.

los anticuerpos neutralizantes posvacunación y/o posinfección. Su aplicación epidemiológica podría ser de gran utilidad, no sólo para valorar la posibilidad de administrar una tercera o cuarta dosis de refuerzo en individuos seronegativos, sino también para extender de forma equitativa la vacunación en aquellas poblaciones con bajas coberturas y dónde la vacunación no es considerada rentable por cuestiones de accesibilidad (12,13,24).

El objetivo del estudio fue estimar la frecuencia de inmunización por anticuerpos neutralizantes dirigidos a la proteína S del SARS-CoV-2 en personal de administración y servicios, docentes y estudiantes de la Universidad de Alicante, inmunizados con una o dos dosis de las vacunas *Comirnaty*[®], *Spikevax*[®], *Vaxzevria*[®] y *Jcovden*[®], mediante un test serológico rápido previamente validado (24), así como conocer su experiencia sobre la vacunación frente a la COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Se diseñó un estudio epidemiológico, transversal, basado en la prevalencia de anticuerpos frente a la proteína S (espícula o *Spike*) del SARS-CoV-2 en población universitaria vacunada contra la COVID-19, con al menos una dosis de vacuna recibida. El estudio fue aprobado por dos comités éticos, el Comité Ético de la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General Dr. Balmis y el Comité de Ética de la Universidad de Alicante. La recogida de muestras se llevó a cabo durante trece días, desde el 6 de julio al 22 de julio de 2021.

Muestra. La población del estudio de la UA constaba de 28.304 miembros (25.635 estudiantes, 2.286 profesores, y 1.383 profesionales administrativos). En esas fechas, sólo la población de mayor edad y sanitarios estaba vacunada. Sin duda, la edad puede ser un factor clave para la tenencia o no de anticuerpos tras una vacunación, por lo que era necesario incluir adultos jóvenes. Para cumplir con ello,

incluimos en el estudio al alumnado del grado de Enfermería que empezaba a realizar prácticas en los servicios sanitarios y estaban vacunados. Por tanto, el estudio se centró en los profesores, personal administrativo y el alumnado del grado de Enfermería.

El tamaño de la muestra calculado se confeccionó estimando una eficacia de las distintas vacunas entre el 80% y el 90% (18). Esta eficacia fue subestimada un 75%, figurando una situación más desfavorable que amplía el tamaño de la muestra necesario. Con esta configuración se determinó un tamaño muestral de 825 personas vacunadas para una estimación al 95% de confianza y una amplitud de $\pm 5\%$; añadimos un 20% de personas que podrían no estar vacunadas en el momento de ser contactadas o no querer participar en el estudio, alcanzando una muestra inicial de 990 personas para un error de tipo del 0,05 y tipo dos del 0,2.

Participantes. El Centro de Procesamiento de Datos de la Universidad de Alicante proporcionó el nombre, el correo electrónico y/o el número de teléfono de 990 sujetos seleccionados de forma aleatoria bajo los criterios de inclusión de pertenecer a la comunidad universitaria de la Universidad de Alicante en alguna de estas tres figuras: profesores, personal administrativo y de servicios o alumnado del grado de Enfermería de la Universidad de Alicante. Para participar en la siguiente fase se debía estar vacunado con alguna de las vacunas *Comirnaty*[®], *Spikevax*[®], *Vaxzevria*[®] y *Jcovden*[®] con al menos una dosis. Tras ser contactados, los sujetos seleccionados fueron invitados a participar en el estudio y a acudir a las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Alicante para realizar la prueba hasta completar la muestra de 825 participantes. La participación fue voluntaria y sin incentivos, y se llevó a cabo tras firmar el correspondiente consentimiento informado. Respecto a los criterios de exclusión, todo aquel sujeto no perteneciente a la comunidad universitaria, no seleccionado

Vacunación contra la COVID-19 en la Universidad de Alicante (España): detección de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 mediante test serológico rápido, un estudio transversal

ANA C. MONTAGUD et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
18/12/2023
e202312111

mediante sistema de aleatorización aplicado, menores de dieciocho años y no vacunados fueron excluidos del estudio.

Tras dar su consentimiento informado, se llevó a cabo un cuestionario donde se recogieron las características sociodemográficas de los participantes, sus preferencias para recibir alguna de las vacunas existentes y los posibles efectos adversos tras la administración de vacunas.

Detección de anticuerpos neutralizantes SARS-CoV-2 (AcN). La presencia de anticuerpos neutralizantes contra la proteína S del SARS-CoV-2 fue detectada mediante el test serológico rápido *OJABIO[®] SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Detection Kit (Colloidal Gold Method)* de *Wenzhou OJA Biotechnology Co., Ltd.* (24). Este test está basado en la técnica de inmunocromatografía de flujo lateral que sigue el principio de inmunoreacción tipo sándwich. Los anticuerpos neutralizantes para el SARS-CoV-2, en caso de estar presentes en la muestra, se unen a partículas de oro coloidal conjugadas con la proteína S del virus en la matriz previa a la matriz de reacción. A continuación, el conjugado migra hacia la matriz de reacción arrastrados por la acción de un flujo laminar. Una vez en la matriz de reacción son capturados por anticuerpos antiinmunoglobulina (IgG o IgM) fijados al soporte de nitrocelulosa. La unión del complejo a la membrana es revelada por la formación de una banda T que indica la presencia de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2. La línea C contigua indica la correcta realización técnica del test. La presencia de ambas bandas es interpretada como resultado positivo. Todos los test fueron interpretados por dos observadores siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Análisis estadístico. Se calcularon las *Odds Ratio* (OR) y las OR ajustadas mediante regresión logística para ver la posible influencia en la aparición de anticuerpos con la edad, el sexo, el tipo de vacuna, el número de dosis recibidas, la pauta completa y el haber pade-

cido la COVID-19. Todas las covariables fueron incluidas en el modelo de regresión logística para el cálculo de las OR ajustadas. Se utilizó el método de pasos sucesivos hacia delante con una significación de entrada de 0,05 y una de salida del 0,10. Todos los análisis fueron realizados con SPSS en su versión 23.0.

Consideraciones éticas. El estudio fue realizado siguiendo las bases de la *Declaración de Helsinki*, y fue aprobado por dos Comités de Ética independientes: el Comité de Ética de la Universidad de Alicante (España) (Expediente UA-2021-05-07_5, de fecha 24 de mayo de 2021) y el Comité de Ética del Departamento de Salud del Hospital Dr. Balmis de Alicante (Expediente PI2021-094, Ref: 2021-0214, de fecha 30 de junio de 2021).

RESULTADOS

EL TOTAL DE PERSONAS INCLUIDAS EN EL estudio fue de 888, con predominio del sexo femenino frente al masculino y rango de edad predominante entre cincuenta-cincuenta y nueve años. El 39,1% recibió *Vaxzevria[®]*, el 34,2% *Comirnaty[®]*, el 13,6% *Spikevax[®]* y el 13,1% *Jcovden[®]*. Dos de cada tres personas recibieron la pauta completa, como puede observarse en la **TABLA 1.** El tiempo medio entre la última dosis y el test fue de 71,2 días (95%CI 67,9; 74,5), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los que dieron positivo y negativo en el test de anticuerpos ($p>0,05$).

Las vacunas recibidas mayoritariamente fueron *Vaxzevria[®]* y *Comirnaty[®]*, con un 73,3% entre ambas, aunque el 67,2% presentó pauta completa. Los resultados del test rápido de anticuerpos neutralizantes *OJABIO* dieron positivo en el 61,4% de la muestra.

Las OR para las distintas covariables estudiadas muestran que haber padecido la COVID-19, haber recibido dos dosis, estar vacunado con *Spikevax[®]* o *Comirnaty[®]*, tener la pauta completa o pertenecer a los grupos etarios de dieciocho a veintinueve, cincuenta a cincuenta

Tabla 1
Características sociodemográficas y clinicopatológicas,

| Características | | N (%) | Características | | N (%) |
|-----------------|------------|------------|-----------------------|----------|------------|
| Vacuna | Vaxzevria® | 347 (39,1) | Pauta completa | No | 291 (32,8) |
| | Comirnaty® | 304 (34,2) | | Sí | 573 (67,2) |
| | Jcovden® | 116 (13,1) | PCR test | No | 659 (74,2) |
| | Spikevax® | 121 (13,6) | | Sí | 229 (25,8) |
| Edad | 18-29 | 68 (7,7) | COVID-19 | No sé | 835 (94,0) |
| | 30-39 | 70 (7,9) | | Sí (*) | 53 (6,0) |
| | 40-49 | 206 (23,2) | Número de dosis | 1 Dosis | 430 (48,4) |
| | 50-59 | 415 (46,7) | | 2 Dosis | 458 (51,6) |
| | 60-69 | 115 (13,0) | Resultado OJABIO test | Positivo | 545 (61,4) |
| | >70 | 14 (1,6) | | Negativo | 343 (38,6) |
| Sexo | Hombre | 332 (37,4) | | | |
| | Mujer | 556 (62,6) | | | |

(*) Resultado positivo de una prueba PCR.

y nueve o mayores de setenta aumentaba la posibilidad de un resultado positivo en el test OJABIO, mientras que haber estado vacunado con Vaxzevria® o Jcovden® o pertenecer a los grupos etarios de treinta a cuarenta y nueve, y de sesenta a sesenta y nueve disminuía un resultado positivo. Mediante las OR ajustadas, solamente haber padecido la COVID-19, haber recibido dos dosis, estar vacunado con Spikevax® o Comirnaty® o pertenecer al grupo de dieciocho a veintinueve años aumentaba la posibilidad de un resultado positivo en el test OJABIO. El resto de las variables resultaron no significativas [TABLA 2].

Un total de 712 sujetos respondieron al cuestionario (80%) sobre los efectos adversos y preferencias entre las distintas vacunas contra la COVID-19. Cabe recordar que a los participantes en el estudio se les administraron las vacunas de acuerdo con los planes de vacunación desarrollados por las autoridades sanitarias,

por lo que no tuvieron posibilidad de elección. En nuestra muestra, un tercio de las vacunas administradas fueron Vaxzevria®, otro tercio Comirnaty® y, finalmente, el tercio restante recibió a partes iguales las de Spikevax® y Jcovden®. La TABLA 3 muestra de forma conjunta la correspondencia entre las vacunas preferidas y las recibidas. La vacuna Comirnaty® fue la preferida entre uno de cada dos encuestados, al 17,1% le era indiferente la vacuna y, de igual manera, un 16,9% prefería Vaxzevria®. Las vacunas menos deseadas fueron Spikevax® y Jcovden® (9,7% y 6,2%, respectivamente). Al cruzar estas dos informaciones se obtuvo que el 72,6% estaba satisfecho con la vacuna recibida, siendo el porcentaje más alto los que habían recibido Comirnaty® (96,5%), seguidos de Jcovden®, Spikevax® y Vaxzevria® (76,4%, 73,4% y 63,3%, respectivamente).

Entre los efectos adversos más reportados tras la vacunación frente a la COVID-19,

Vacunación contra la COVID-19 en la Universidad de Alicante (España): detección de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 mediante test serológico rápido, un estudio transversal

ANA C. MONTAGUD et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
18/12/2023
e20231211

VARIABLES ASOCIADAS A LA VACUNA (PAUTA, TIPO Y DOSIS), ENFERMEDAD Y SEXO-EDAD.

| Variables | | Total | Positivo | Negativo | OR (95%CI) | aOR (95%CI) | | |
|----------------|------------|------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---|---|
| | | N (%) | N (%) | N (%) | | | | |
| Resultado test | | 888 (100) | 545 (61,4) | 343 (38,6) | - | - | - | - |
| Pauta | Completa | 597 (67,2) | 437 (73,2) | 160 (26,8) | 4,6 (3,4; 6,2) | n.s. | - | - |
| | Incompleta | 291 (32,8) | 108 (37,1) | 183 (62,9) | Ref. | - | - | - |
| Vacuna | Vaxzevria® | 347 (39,1) | 142 (40,9) | 205 (59,1) | 0,2 (0,2; 0,3) | n.s. | - | - |
| | Comirnaty® | 304 (34,2) | 262 (86,2) | 42 (13,8) | 6,6 (4,6; 5,0) | 5,1 (3,1; 8,4) | - | - |
| | Jcovden® | 116 (13,1) | 32 (27,4) | 84 (72,4) | 0,2 (0,1; 0,3) | n.s. | - | - |
| | Spikevax® | 121 (13,6) | 109 (90,1) | 12 (9,9) | 6,9 (3,7; 12,7) | 8,1 (4,0; 16,6) | - | - |
| COVID-19 | No sé | 835 (94) | 493 (59) | 342 (41) | Ref. | - | - | - |
| | Sí (*) | 53 (6) | 52 (98,1) | 1 (1,9) | 36,1 (5,0; 262,2) | 40,1 (5,4; 299,2) | - | - |
| Nº Dosis | 1 Dosis | 430 (48,4) | 163 (37,9) | 267 (62,1) | Ref. | - | - | - |
| | 2 Dosis | 458 (51,6) | 382 (83,4) | 76 (16,6) | 8,2 (6,0; 11,3) | 2,6 (1,6; 4,1) | - | - |
| Sexo | Hombre | 332 (37,4) | 198 (59,6) | 134 (40,4) | 0,9 (0,7; 1,2) | n.s. | - | - |
| | Mujer | 556 (62,6) | 347 (62,4) | 209 (37,2) | Ref. | - | - | - |
| Edad | 18-29 | 68 (7,7) | 55 (80,9) | 13 (19,1) | 2,9 (1,5; 5,3) | 2,5 (1,2; 5,1) | - | - |
| | 30-39 | 70 (7,9) | 38 (54,3) | 32 (45,7) | 0,5 (0,3; 0,8) | n.s. | - | - |
| | 40-49 | 206 (23,2) | 106 (51,5) | 100 (48,5) | 0,6 (0,4; 0,8) | n.s. | - | - |
| | 50-59 | 415 (46,7) | 284 (68,4) | 131 (31,6) | 1,8 (1,3; 2,3) | n.s. | - | - |
| | 60-69 | 115 (13) | 57 (49,6) | 58 (50,4) | 0,6 (0,4; 0,9) | n.s. | - | - |
| | >70 | 14 (1,6) | 11 (78,6) | 3 (21,4) | 2,3 (0,6; 8,4) | n.s. | - | - |

(*) Resultado positivo de una prueba PCR; Ref.: Grupo de referencia. El grupo de referencia es el conjunto de otros grupos.

Tabla 3

PREFERENCIAS EN LA VACUNACIÓN Y VACUNACIÓN RECIBIDA.

| Vacuna deseada | Vacuna deseada | | | | I. | Total n (%) | M+I (%) |
|--------------------|----------------|------------|----------|-----------|------------|-------------|---------|
| | Vaxzevria® | Comirnaty® | Jcovden® | Spikevax® | | | |
| Vaxzevria® | 117 | 65 | 15 | 7 | 33 | 237 (33,3) | 63,3% |
| Comirnaty® | 1 | 210 | 3 | 5 | 37 | 256 (36,0) | 96,5% |
| Jcovden® | 1 | 62 | 18 | 7 | 22 | 110 (15,5) | 76,4% |
| Spikevax® | 1 | 20 | 8 | 50 | 30 | 109 (15,3) | 73,4% |
| Total n (%) | 120 (16,9) | 357 (50,1) | 44 (6,2) | 69 (9,7) | 122 (17,1) | 712 (100) | 72,6% |

I.: Indiferente; M+I: Porcentaje satisfecho con la vacuna recibida (Coincidente + Indiferente).

Tabla 4
Efectos adversos reportados y percepción.

| Efecto adverso | N | (%) | | | | |
|--|-----|------|-----|------|-----|------|
| Dolor en el lugar de la inyección | 378 | 52,5 | | | | |
| Cansancio general | 234 | 32,5 | | | | |
| Dolor muscular generalizado | 179 | 24,9 | | | | |
| Dolor de cabeza | 159 | 22,1 | | | | |
| Escalofríos | 136 | 18,9 | | | | |
| Vómitos/náuseas | 15 | 2,1 | | | | |
| Otros | 54 | 7,5 | | | | |
| Percepción Efectos adversos | Sí | (%) | No | (%) | NS | (%) |
| Más graves que los de otras vacunas | 87 | 11,3 | 320 | 41,6 | 363 | 47,1 |
| Existen efectos adversos que se desconocen | 208 | 26,9 | 86 | 11,1 | 479 | 62 |

el dolor en el lugar de la inyección y el cansancio general fueron los más destacados, seguido de dolor muscular y de cabeza. La percepción de los efectos adversos de la vacuna contra la COVID-19 frente a otras vacunas no fue de mayor gravedad. Y aunque algunos sujetos sí creían en la existencia de efectos adversos desconocidos para esta vacuna, en general la consideraban una pregunta difícil de responder (NS) [TABLA 4].

DISCUSIÓN



LOS ANTICUERPOS FRENTE A LA PROTEÍNA S del SARS-CoV-2 presentan capacidad neutralizante frente al virus, lo que ha apoyado su uso en el diseño de vacunas y de test serológicos que incluyen esta proteína como fuente antigénica (25,26). El uso de test serológicos rápidos diseñados con esta proteína en numerosos estudios epidemiológicos permite conocer el grado de protección alcanzado por la vacunación (18-21,24) y establecer un marco escénico de la situación frente a la COVID-19. En nuestro estudio, el grado de inmunidad alcanzado asociado a positividad para estos

anticuerpos es del 61,4%. El rango de edad predominante de los sujetos es de cincuenta-cincuenta y nueve años, todos ellos pertenecientes al grupo de PDI y PAS, siendo el grupo de estudiantes el minoritario.

Las pautas de vacunación establecidas en España se iniciaron según dos criterios básicos: edad y exposición o riesgo a infección. Los docentes fueron incluidos en grupos de riesgo por exposición laboral, iniciándose campañas de vacunación en el mes de junio de 2021, aproximadamente. La vacuna seleccionada para este colectivo fue la de *Vaxzevria*[®]. Los mayores de sesenta años recibieron, por razones de estrategia vacunal relacionada con la edad, la vacuna de *Comirnaty*[®]. En nuestro estudio ambas alcanzan un 73,3% de las vacunas administradas, lo que confirma las estrategias de inmunización empleadas en plan de actuación nacional.

A mediados de 2021, diversos países notificaron reacciones adversas graves asociadas a eventos trombóticos tras su administración, lo que derivó en desconfianza general y para-

Vacunación contra la COVID-19 en la Universidad de Alicante (España): detección de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 mediante test serológico rápido, un estudio transversal

ANA C. MONTAGUD et al.

lización de los procesos de vacunación. Estos acontecimientos coincidieron con el periodo de estudio, por lo que un alto porcentaje de nuestros sujetos de estudio (32,8%) no pudieron completar la pauta de vacunación (25).

De acuerdo con nuestros resultados, un resultado positivo para anticuerpos neutralizantes mediante el test serológico *OJABIO* está estrechamente relacionado con varios puntos. En primer lugar, y con mayor significancia estadística (aOR=40,1), haber padecido la enfermedad de la COVID-19; si bien es cierto que la exposición al virus genera una inmunidad más completa (11), dado que existe una exposición a todos sus antígenos, el test serológico *OJABIO* detecta específicamente los anticuerpos frente a la proteína S o AcN. Por tanto, quizá esta estrecha asociación se debe más bien al hecho de haber tenido un contacto previo que se podría interpretar como una exposición adicional o tercera dosis en los casos de pauta completa. En segundo lugar, y en línea con lo expuesto en el punto anterior, haber recibido dos dosis de vacuna muestra una mayor asociación a un resultado positivo en AcN. No obstante, la magnitud del efecto estadístico (aOR=2,6) no es tan potente en contraste con la enfermedad, lo que justifica la necesidad de una segunda dosis para alcanzar inmunidad mediante vacunación. Por otro lado, parece que estar vacunado con las vacunas *Spikevax*® o *Comirnaty*®, ambas con el novedoso diseño basado en la técnica de mRNA, también se asocia a una mayor probabilidad de resultado positivo para AcN que contrasta con la mayor capacidad inmunogénica asociada a este tipo de vacunas respecto a otras de diferente diseño (11,13). Por último, parece que pertenecer al grupo etario de dieciocho a veintinueve años presenta mayor asociación a un resultado positivo para AcN, lo cual es razonable dado que, en estas etapas, la inmunosenescencia es mínima en comparación con edades más avanzadas (26).

Aunque, en general, hubo una buena aceptación para todas las vacunas incluidas en el

estudio, en nuestra muestra hay cierta preferencia por la vacuna *Comirnaty*®, tanto para aquellos que fueron vacunados con esta vacuna como para los que recibieron otras. En general, los efectos adversos producidos por las vacunas son locales y sistémicos (27), por lo que las vacunas frente a la COVID-19 no parecen asociar efectos adversos diferentes. Los más frecuentemente descritos en nuestro estudio son: dolor en el lugar de la inyección; cansancio general; dolor muscular; dolor de cabeza.

De todos los sujetos vacunados incluidos en nuestro estudio, un 61,4% presentan resultado positivo para AcN. Estos datos reflejan una cobertura vacunal por debajo de lo deseado para alcanzar un grado de inmunidad seguro frente a la reapertura del curso académico 2021-2022. Además, el 67,2% de los individuos completaron la pauta de vacunación, lo que sugiere que un 5,8% de ellos puede que no respondieran correctamente a la vacunación o no alcanzaran AcN detectables mediante el test rápido *OJABIO*, siendo en este último caso una limitación del test asociado a la sensibilidad. La sensibilidad del test es una limitación importante en cualquier tipo de estudio. Los test serológicos rápidos son útiles en una ventana de detección tras veintidós días posvacunación. Aquellos pacientes que fueron citados en menos de veintidós días podrían suponer una limitación en la planificación del estudio, dado que pueden resultar en falsos negativos. Cabe mencionar que el test fue validado frente a las variantes circulantes del SARS-CoV-2 previas a la variante ómicron. No obstante, el periodo de estudio fue anterior a la aparición de esta última variante del SARS-CoV-2 a finales de 2021 (28-30), por lo que la interferencia por casos asociados a la variante ómicron en nuestro estudio es mínima.

Entre las limitaciones del estudio podemos indicar que la selección de la muestra no fue en base a características relacionadas con procesos patológicos (inmunocomprometidos, etc.). La determinación de la presen-

cia de AcN no es extrapolable a estos grupos más vulnerables, un colectivo necesitado de futuros y más específicos estudios. Otra limitación fue que el grupo de estudiantes tuvo una representación del 7,7%; cubriendo el grupo de edad más joven, eran en su totalidad del grado de Enfermería. Actualmente, la media de edad de estudiante universitario es de veintiséis años, considerando el criterio de edad para la vacunación, y el periodo de estudio (julio de 2021) y el margen de tiempo para poder incluir sujetos con estas características no cumplía criterios de inclusión, ya que no se había extendido la vacunación a esos grupos de edad.


La vacunación es una herramienta necesaria para alcanzar inmunidad, reducir la gravedad de los casos y defunciones, así como para mitigar los golpes en el sistema económico y sanitario. Algunos estudios proponen modelos estadísticos que, mediante el análisis de datos inmunológicos y epidemiológicos de coronavirus humanos endémicos (HCoV) y la gravedad de la infección por el SARS-CoV-2, sugieren que en un escenario de fase endémica el SARS-CoV-2 podría no ser más virulento que el resfriado común (29). Esto apoya la continuidad en la vacunación para frenar la fase pandémica y mantenerla una vez alcanzada la fase endémica.

El estudio refleja el resultado del estado de la vacunación frente a la COVID-19 en la

comunidad universitaria a los seis meses de la puesta en marcha de las estrategias nacionales de inmunización. Este colectivo, excepto los de mayor edad o con patologías de riesgo, no formó parte de los grupos prioritarios iniciales para recibir la vacuna. Además, sufrió el efecto de la ralentización en la administración de la vacuna de *Vaxzevria*[®] por distintas causas en diferentes países de la UE, lo que pudo haber influido en los resultados obtenidos del test con positividad para AcN del 61,4%.

Se observa una excelente predisposición a vacunarse y una respuesta de anticuerpos neutralizantes que sugería completar la segunda dosis y abordar, como así ocurrió a finales de 2021, la administración de una tercera dosis.

Establecer un marco real sobre la inmunidad alcanzada en diferentes colectivos puede ser de gran utilidad para reconocer elementos de actuación y plantear medidas necesarias para garantizar la seguridad. La aplicación de los test rápidos de AcN puede ser de utilidad para orientar las estrategias de inmunización y decidir el momento de administrar nuevas dosis de refuerzo.

Hasta el momento del estudio, las estrategias de vacunación frente a la COVID-19 estaban desarrollándose con un ritmo esperanzador, que fue confirmado posteriormente. 

Vacunación
contra la COVID-19
en la Universidad
de Alicante
(España):
detección de
anticuerpos
neutralizantes
frente al
SARS-CoV-2
mediante test
serológico rápido,
un estudio
transversal

ANA C.
MONTAGUD
et al.



1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int/> (consultado el 22 de agosto 2023).
2. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. *Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection*. Indian J Tuberc. 2020;67(4S):S163-S166. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.034>
3. Bostan M, Ataman M, Bostan IS, Bleotu C. *Targets and assay types for COVID-19 diagnosis*. J Immunoassay Immunochem. 2020;41(6):946-959. doi: <https://dx.doi.org/10.1080/15321819.2020.1862866>
4. Ernst E, Wolfe P, Stahura C, Edwards KA. *Technical considerations to development of serological tests for SARS-CoV-2*. Talanta. 2021;224:121883. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121883>
5. Taleghani N, Taghipour F. *Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art*. Biosens Bioelectron. 2021;174:112830. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2020.112830>
6. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized> (consultado el 5 de mayo de 2023).
7. Agarwal R, Gopinath G. *A Proposal to End the COVID-19 Pandemic*. En: *IMF Staff Discussion Note*, International Monetary World, 2021; 001.
8. Oehler RL, Vega VR. *Conquering COVID: How Global Vaccine Inequality Risks Prolonging the Pandemic*. Open Forum Infect Dis. 2021;8(10):ofab443. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofab443>
9. *Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España*. Actualización 4. 26 de febrero de 2021. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergencias-Sanitarias/alertasActuales/nCov/vacunaCovid19.htm> (consultado el 22 de agosto de 2023).

10. Ioannidis JPA. *Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic*. Eur J Clin Invest. 2020;50(12):e13423. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/eci.13423>
11. Matos CCSA, Barbieri CLA, Couto MT. *COVID-19 and its impact on immunization programs: reflections from Brazil*. Rev Saude Publica. 2020;54:114. doi: <https://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054003042>
12. Kim DS, Rowland-Jones S, Gea-Mallorquí E. *Will SARS-CoV-2 Infection Elicit Long-Lasting Protective or Sterilising Immunity? Implications for Vaccine Strategies* (2020). Front Immunol. 2020;11:571481. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.571481>
13. Wisniewski AV, Campillo Luna J, Redlich CA. (2021) *Human IgG and IgA responses to COVID-19 mRNA vaccines*. PLOS ONE 16(6): e0249499. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0249499>
14. Racine-Brzostek SE, Yee JK, Sukhu A *et al*. *Rapid, robust, and sustainable antibody responses to mRNA COVID-19 vaccine in convalescent COVID-19 individuals*. JCI Insight. 2021;6(20):e151477. doi: <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.151477>
15. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M *et al*. *Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19*. N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):500]. N Engl J Med. 2021;384(23):2259-2261. doi: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2103916>
16. Coppeta L, Somma G, Ferrari C *et al*. *Persistence of Anti-S Titre among Healthcare Workers Vaccinated with BNT162b2 mRNA COVID-19*. Vaccines (Basel). 2021;9(9):947. Published 2021 Aug 25. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines9090947>
17. *Estrategia de vacunación frente a COVID19 en España*. Actualización 11. 8 de febrero 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf (consultado el 24 de abril de 2023).
18. Tuells J, Egoavil CM, Pena Pardo MA *et al*. *Seroprevalence Study and Cross-Sectional Survey on COVID-19*

for a Plan to Reopen the University of Alicante (Spain). *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1908. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18041908>

19. Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MMG *et al.* SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):331-340. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.020>

20. Galanis P, Vraika I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2021;108:120-134. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.008>

21. Venugopal U, Jilani N, Rabah S *et al.* SARS-CoV-2 seroprevalence among health care workers in a New York City hospital: A cross-sectional analysis during the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021;102:63-69. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.036>

22. Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(5):e13554. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/eci.13554>

23. Montesinos I, Gruson D, Kabamba B *et al.* Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *J Clin Virol*. 2020;128:104413. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104413>

24. Tuells J, Parra-Grande M, Santos-Calle FJ *et al.* Detection of Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Post-Vaccination in Health Care Workers of a Large

Tertiary Hospital in Spain by Using a Rapid Test LFIC and sVNT-ELISA. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(4):510. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines10040510>

25. Bubar KM, Reinholt K, Kissler SM *et al.* Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science*. 2021;371(6532):916-921. doi: <https://dx.doi.org/10.1126/science.abe6959>

26. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing*. 2019;16:25. doi: <https://dx.doi.org/10.1186/s12979-019-0164-9>

27. Centers for Disease Control and Prevention. Possible side-effects from vaccines. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm> (consultado el 10 de mayo 2023).

28. Saxena SK, Kumar S, Ansari S *et al.* Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol*. 2022;94(4):1738-1744. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.27524>

29. Lavine JS, Bjornstad ON, Antia R. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. *Science*. 2021;371(6530):741-745. doi: <https://dx.doi.org/10.1126/science.abe6522>

30. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 6 de Junio de 2023. Disponible en: sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20230606.pdf (consultado el 22 de agosto 2023).