

---

# Anticuerpos postvacunales frente a SARS-CoV-2 en una cohorte de trabajadores de un hospital general

Post-vaccination antibodies against SARS-CoV-2 in a cohort of workers of a general hospital

---

Susana Sabater-Vidal<sup>1</sup>  0000-0003-3591-5721

M<sup>a</sup> Dolores Tirado-Balaguer<sup>1</sup>  0000-0003-3808-7300

Raquel Soria-Martín<sup>1</sup>

Alberto Arnedo-Pena<sup>2</sup>  0000-0002-1071-0984

Abel Gil-Galdón<sup>1</sup>

M<sup>a</sup> Carmen Bellido-Cambrón<sup>3</sup>

M<sup>a</sup> Rosario Moreno-Muñoz<sup>1</sup>  0000-0002-0185-5612

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España.

<sup>2</sup>Sección de Epidemiología, Centro Salud Pública Castelló de la Plana; Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra.

<sup>3</sup>Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España.

---

## Fechas · Dates

Recibido: 02/05/2022  
Aceptado: 06/10/2022  
Publicado: 15/10/2022

---

## Correspondencia · Corresponding Author

Susana Sabater Vidal  
Tatana9@msn.com

## Resumen

**Introducción:** El objetivo fue estimar la evolución de los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y los factores asociados, así como la incidencia de nuevas infecciones en el periodo de seguimiento.

**Método:** Estudio de cohorte prospectivo de una muestra representativa de trabajadores del Hospital General Universitario de Castellón a los 8 meses de recibir la 2ª dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech contra el SARS-CoV-2, mediante la determinación de anticuerpos IgG-S y IgG-NP, y la cumplimentación de un cuestionario. Se compararon los resultados con los del inicio de la cohorte en febrero de 2021. Se usó regresión lineal múltiple y regresión de Poisson.

**Resultados:** Participaron 253 trabajadores de los 275 reclutados al inicio de la cohorte (92%). Todos mantenían niveles detectables de IgG-S, mediana de 691,5 UA/ml, disminuyendo un 93,3% con respecto al inicio. Los descensos de IgG-S fueron mayores con la edad y la obesidad, y menores en aquellos con historia de COVID-19, IgG-S elevada inicial, practicar ejercicio habitual y ser fumador. Tener IgG-NP se asoció positivamente con historia de COVID-19, tomar vitamina D, y disminuyó del 4,4% al 1,2%. Se produjeron 4 casos de COVID-19 en la cohorte, con una tasa de incidencia del 1,7%, con un fallecimiento en un participante con tratamiento inmunosupresor, solo un caso fue asintomático y no hubo reinfecciones.

**Conclusiones:** Se produce un descenso general de los anticuerpos IgG-S e IgG-NP después de la segunda dosis de vacuna Pfizer-BioNTech, así como nuevas infecciones por SARS-CoV-2. Se recomienda dosis de recuerdo, mantener medidas protectoras y determinar el umbral de anticuerpos protectores de la vacunación.

---

Palabras clave: SARS-CoV-2, IgG-S, IgG-NP, Vacuna Pfizer-BioNTech

---

## Abstract

**Introduction:** The aim was to estimate the evolution of the levels of anti-SARS-CoV-2 antibodies, the associated factors, and the incidence of new infections during the follow-up period.

**Method:** Prospective cohort study of a representative sample of workers at the General University Hospital of Castellon 8 months after receiving the second dose of Pfizer-BioNTech vaccine against SARS-CoV-2, by determining IgG-S, IgG-NP, follow-up and response to a questionnaire. The results were compared with those at the start of the cohort in February 2021. Multivariate linear regression and Poisson regression were used.

**Results:** A total of 253 workers participated out of the 275 in the start of the cohort. All had detectable levels of IgG-S, median 691% AU/ml, decreasing by 93.3% compared with the first study. The decline of IgG-S increased with age and obesity; and decreased with a COVID-19 previous history, regular exercise, and in smokers. IgG-NP was positively associated with a history of COVID-19, taking vitamin D, and decreased from 4.4% to 1.2%. There were 4 new cases of COVID-19 in the cohort, with an incidence rate of 1.7%. One death occurred in a participant with immunosuppressive treatment, only one case was asymptomatic and no reinfections occurred.

**Conclusions:** A general decrease of IgG-S and IgG-NP antibodies after the second dose of Pfizer-BioNTech vaccine was observed in the cohort, as well as with new SARS-CoV-2 infections. Booster doses, maintaining protective measures and further determination of the protection threshold of vaccination are recommended.

---

Keywords: SARS-CoV-2, IgG-S, IgG-NP, Pfizer-BioNTech vaccine.

---

## Introducción

En España, desde el inicio de la pandemia hasta el 26 abril 2022, se confirmaron 11.786.036 casos de COVID-19 y 103.908 fallecimientos<sup>(1)</sup>.

La enorme morbilidad y la consiguiente mortalidad que ha producido esta pandemia en todo el mundo han hecho que la investigación en vacunas se haya incrementado notablemente. Y como resultado, las vacunas frente al SARS-CoV-2 han supuesto un gran avance en el control de la infección<sup>(2)</sup>.

La vacuna de Pfizer-BioNTech (BNT162b2)<sup>(3)</sup> fue la primera aprobada por la Agencia Europea del medicamento (AEM) el 21 de diciembre de 2020. Esta vacuna fue la que se empleó en el Hospital General Universitario de Castellón al inicio de la campaña de vacunación.

Para estimar la duración de la inmunidad inducida por las vacunas frente al SARS-CoV-2, es importante evaluar cuánto tiempo persisten los anticuerpos después de la infección y su capacidad de protección<sup>(4)</sup>. Son numerosos los trabajos que se han realizado para cuantificar los niveles de anticuerpos y se ha constatado que éstos decaen en los meses siguientes de la vacunación, si bien no se conoce qué nivel de anticuerpos protege frente a la enfermedad. Los niveles de anticuerpos generados por la vacunación serían inferiores en mayores de 65 años, hombres, inmunodeprimidos, y pacientes con diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, y enfermedades autoinmunes<sup>(5)</sup>. Por otra parte, la aparición de las diversas variantes ha complicado el escenario con diferencias respecto a la protección vacunal<sup>(6)</sup>, suscitando inquietud en los programas de vacunación por el aumento de casos en vacunados, y por tanto se considera prioritario desarrollar marcadores que correlacionen vacuna y protección<sup>(7,8)</sup>.

En la inmunidad protectora frente al virus interviene, además de la inmunidad humoral encabezada por los anticuerpos neutralizantes, la celular que ofrece una defensa más persistente frente a la COVID-19, siendo la detección de interferón gamma una alternativa diagnóstica<sup>(9)</sup>.

En un primer estudio realizado para conocer la efectividad de la vacuna y sus efectos secundarios, todos los participantes desarrollaron anticuerpos excepto uno. Tuvieron mayores niveles de anticuerpos los que habían padecido la COVID-19 y un porcentaje alto desarrolló efectos secundarios leves<sup>(10)</sup>.

Los objetivos del estudio fueron conocer la evolución de los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, analizar la asociación de estos niveles con diferentes factores, y estimar la incidencia de nuevas infecciones ocurridas en el periodo de seguimiento.

## Métodos

Mediante un diseño de cohorte prospectivo se efectuó el seguimiento de la cohorte de trabajadores del Hospital General Universitario de Castellón que participaron en el primer estudio<sup>(10)</sup>, al inicio de la cohorte, sobre la efectividad de la vacuna Pfizer-BioNTech, en febrero del 2021. Participaron 275 trabajadores, con una edad media de 44,6±11,1 años y el 75,6% fueron mujeres. Pasados 8 meses de haber recibido la pauta completa, se contactó telefónicamente con ellos y se les invitó de nuevo a participar en este segundo estudio. Se les citó para la extracción de una muestra de sangre, previamente cumplieron un consentimiento informado y un cuestionario post-vacunación (anexo 1) en el que se recogieron las siguientes variables: peso y altura para calcular el índice de masa corporal (IMC) (kg/m<sup>2</sup>), grupo sanguíneo, consumo de tabaco y alcohol, ejercicio físico, enfermedad COVID-19, patologías previas y toma de medicación o vitaminas. Así mismo, se recogió las reacciones adversas a la vacunación, definidas como la presencia de algún síntoma producido por esta.

La determinación de los anticuerpos se realizó con el autoanizador Alinity de Abbott<sup>(11)</sup>, que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA). El ensayo utilizado fue la detección cuantitativa de IgG (Abbott SARS-CoV-2 IgGII assay) frente a la proteína S (IgG-S) y la cualitativa de anticuerpos IgG (Abbott SARS-CoV-2 IgG assay) frente a la proteína N (IgG-NP).

Como tentativa para estimar los posibles niveles de protección frente al SARS-CoV-2, se establecieron los niveles de  $\geq 4160$  UA/ml de IgG-S, y sus factores siguiendo los resultados de Ebinger et al<sup>(12)</sup>.

En nuestro estudio las variables dependientes fueron la presencia de anticuerpos IgG-S, IgG-NP frente al SARS-CoV-2 y la incidencia de casos nuevos de COVID-19. Las variables independientes fueron los potenciales factores asociados, incluyendo variables demográficas, ocupación, consumo de alcohol y tabaco, ejercicio físico, patologías previas, tomar medicamentos, vitaminas, especialmente vitamina D, y la presencia IgG-S e IgG-NP al inicio de la cohorte, reacciones adversas a la vacunación, grupos sanguíneos, vacunación antigripal e historia de COVID-19. Se estimaron los valores medios, medianas, desviaciones típicas y los rangos de las variables dependientes, y se compararon con los resultados de febrero de 2021 mediante prueba apareada de Wilcoxon para la IgG-S y la prueba de los signos apareados para la IgG-NP. Se excluyeron los casos nuevos de COVID-19 en el estudio de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgG-S y en su evolución. Así mismo, en el análisis de la incidencia de COVID-19 se excluyeron a los participantes con historia previa de COVID-19.

Para la comparación de variables cualitativas se usaron las pruebas de Chi<sup>2</sup> y exacta Fisher, y para las variables cuantitativas, las pruebas de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y el coeficiente de correlación no-paramétrico de Spearman. En el análisis univariante de IgG-S se empleó la regresión lineal simple robusta (RLSR) para estimar las variaciones de esta variable en función de las variables independientes, y la regresión lineal múltiple robusta (RLMR) para el control de potenciales factores de confusión para cada variable independiente. Tanto la RLSR como la RLMR se usaron para analizar los niveles de IgG-S al mes de la vacunación y a los ocho meses, según diferencias porcentuales. En el análisis de IgG-NP se empleó la regresión de Poisson para estimar la asociación entre la positividad de IgG-NP y las variables independientes. Se calcularon los riesgos relativos crudos (RRc) y ajustados (RRa) con el 95% de intervalo de confianza (IC). Así mismo, se empleó la regresión de Poisson para estimar la asociación entre niveles de IgG-S  $\geq$  4160 AU/ml y las variables independientes. Se estimó la tasa de incidencia de casos nuevos de COVID-19 dividiendo los casos por el total de la cohorte y se calcularon los IC del 95% según una distribución de Poisson. Para analizar las variables asociadas con la incidencia de COVID-19 se empleó la regresión de Poisson robusta. Los factores de confusión de los diferentes modelos fueron estimados mediante el método Direct Acyclic Graphs (DAGs)<sup>(13)</sup>. Se usó el programa STATA® versión 14.2 en los análisis estadísticos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario de Castellón.

## Resultados

Participaron 253 trabajadores que representaron el 92% de los 275 en el primer estudio al inicio de la cohorte. La edad media fue de  $46,0 \pm 10,9$  años, siendo mujeres el 76,7%. Entre los 22 trabajadores que no participaron, predominaban los varones jóvenes, médicos y técnicos en cuidados auxiliares de enfermería, sin diferencias significativas con el resto de variables estudiadas. El motivo principal de la renuncia fue el no trabajar ya en el hospital.

En todos los trabajadores se detectaron anticuerpos IgG-S. La media de anticuerpos IgG-S, excluyendo a los participantes que tuvieron la COVID-19 tras la 2ª dosis de la vacuna, fue de  $975,5 \pm 1098,5$  UA/ml y la mediana de 691,5 UA/ml (rango 92-9.664).

Al inicio de la cohorte, al mes de la segunda dosis, la media de anticuerpos fue de  $12.230,9 \pm 9.018,8$  y la mediana de 9.544 (rango 1,3-40.000). En porcentaje, la diferencia de niveles de anticuerpos a los 8 meses fue de media un  $91,3\% \pm 6,4$  y de mediana  $93,3\%$  (rango 50%-98,3%). Esta diferencia fue muy significativa ( $p = 0,000$ ).

Con respecto a los anticuerpos IgG-NP, se observó una diferencia significativa ( $p=0,012$ ) entre los dos periodos, ya que al inicio de la cohorte el 4,4% (12/275) de

trabajadores tuvieron IgG-NP frente al 1,2% (3/253) a los 8 meses, observándose una disminución del 72,7%.

En la tabla 1 se describen los niveles y prevalencia de estos anticuerpos a los 8 meses de seguimiento de la cohorte, según las variables de estudio mediante un análisis univariante. Los niveles de IgG-S disminuyeron con la edad hasta alcanzar una diferencia significativa para los participantes a partir de los 65 años ( $p=0,04$ ). Los niveles de IgG-S fueron significativamente superiores en los participantes que en el primer estudio tuvieron IgG-NP ( $p=0,001$ ), o habían sido previamente casos de COVID-19 ( $p=0,001$ ). Ser caso nuevo durante el seguimiento incrementó también el nivel de anticuerpos IgG-S ( $p=0,003$ ). Así mismo, presentaron niveles superiores de IgG-S los no fumadores ( $p=0,004$ ), los participantes con reacción adversa a la 1ª dosis de vacuna ( $p=0,026$ ), y los que tenían grupo sanguíneo AB ( $p=0,034$ ).

La presencia de IgG-NP se asoció significativamente a tener previamente IgG-NP ( $p=0,006$ ), haber tenido la COVID-19 con anterioridad ( $p=0,017$ ) o ser caso nuevo ( $p=0,035$ ).

**Tabla 1.** Niveles de anticuerpos IgG-S (UA/ml) y prevalencia de anticuerpos IgG-NP en la cohorte de trabajadores del Hospital General Universitario de Castellón.

Variables	IgG-S N=250 <sup>1</sup>	p-valor	IgG-NP N=3 <sup>2</sup>	p-valor
Sexo				
Mujer	959,1±1053,7	0,625	1 (33,3)	0,551
Varón	980,3±1247,1		2 (66,7)	
Edad (años) <sup>3,4</sup>	0,066	0,304		
<25	1337,0±894,0	0,089	0	
25-34	1058,9±856,7	0,061	1 (33,3)	
35-44	773,0±602,7	0,081	1 (33,3)	0,748
45-55	1115,5±1500,7	0,676	0	
55-64	1058,1±1260,3	0,325	1 (33,3)	
65+	462,3±278,9	0,039	0	
Medicina/Enfermería	1007,6±1136,1	0,031	2 (66,7)	0,420
IgG-S 1º estudio <sup>4</sup>	0,699	0,000	22073,7±1694,2	0,237
IgG-MS 1º estudio	1606,6±1910,6	0,001	2 (66,7)	0,066
IgG-NP 1º estudio	2875,9±2951,2	0,001	2 (66,7)	0,006
IgG-NP 2º estudio	13978,3±16041,2	0,006	-	-
COVID-19 previa	2976,6±2581,3	0,001	2 (66,7)	0,017
Caso nuevo COVID-19 <sup>6</sup>	19545,0±11836,0	0,003	1 (33,3)	0,035
Índice de masa corporal (IMC) <sup>4,7</sup>	0,036	0,696	27,3±5,9	0,365
<18,5	615,2±328,4	0,418	0	1,000
18,5-25,9	1036,7±1192,0	0,761	1 (33,3)	0,572
25-29,9	835,8±745,2	0,242	1 (33,3)	1,000

Variables	IgG-S N=250 <sup>1</sup>	p-valor	IgG-NP N=3 <sup>2</sup>	p-valor
≥30	1186,5 ± 1381,5	0,148	1 (33,3)	0,334
No fumador <sup>8</sup>	982,0 ± 912,4	0,004	3 (100,0)	0,254
Exfumador	899,9 ± 991,0	0,100	0	1,000
Fumador	999,5 ± 1497,1	0,080	0	1,000
Consumo de alcohol <sup>9</sup>	960,0 ± 903,7	0,481	1 (33,3)	0,575
Ejercicio físico habitual	1043,8 ± 1292,9	0,671	2 (66,7)	1,000
Enfermedad crónica	987,7 ± 9997,0	0,194	2 (66,7)	0,262
Enfermedad endocrina	1162,9 ± 1313,8	0,110	1 (33,3)	0,388
Toma medicación	1033,1 ± 1126,2	0,307	2 (66,7)	0,236
Toma vitaminas	1026,6 ± 1174,3	0,429	0	1,000
Toma vitamina D	1567,0 ± 2033,8	0,145	1 (33,3)	0,189
Reacción adversa 1ª dosis	1047,1 ± 1185,4	0,026	3 (100,0)	1,000
Reacción adversa 2ª dosis	990,2 ± 1087,6	0,104	3 (100,0)	1,000
Grupo sanguíneo <sup>10</sup>		0,153		0,755
0	977,1 ± 1151,8	0,171	1 (33,3)	1,000
A	966,3 ± 894,4	0,768	2 (66,7)	0,570
B	857,9 ± 594,7	0,956	0	1,000
AB	1196,9 ± 622,7	0,034	0	1,000
Vacunación gripe <sup>10</sup>	1044,8 ± 1291,5	0,493	1 (33,3)	0,620

<sup>1</sup>Excluidos los casos nuevos de COVID-19. <sup>2</sup>Se incluyen todos los participantes. <sup>3</sup>Dos participantes sin información. <sup>4</sup>Coefficiente de correlación de Spearman. <sup>5</sup>Dos participantes sin información. <sup>6</sup>Dos participantes sin información. <sup>7</sup>Se siete participantes sin información. <sup>8</sup>Dos participantes sin información. <sup>9</sup>Dos participantes sin información. <sup>10</sup>Información sobre 196 participantes.

En el análisis de RLMR de los factores asociados con los niveles de IgG-S, los grupos de edad 35-44 y de 65 y más años presentaban menores niveles de IgG-S ( $p=0,012$  y  $p=0,000$ ), respectivamente. Por otra parte, los factores asociados con tener mayor concentración de IgG-S en la actualidad fueron haber tenido en el primer estudio mayores niveles de IgG-S ( $p=0,000$ ), tener IgG-M ( $p=0,02$ ), IgG-NP ( $p=0,017$ ), haber sido caso de COVID-19 ( $p=0,000$ ) y presentar reacciones adversas a la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech ( $p=0,025$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** IgG-S (UA/ml) y factores asociados en la cohorte de trabajadores del Hospital General Universitario de Castellón. Regresión lineal simple robusta y regresión lineal múltiple robusta. CR=coeficiente regresión. Intervalo de confianza (IC).

	Análisis univariante			Análisis múltiple		
	CR	95% IC	p-valor	CR	95% IC	p-valor
Sexo: Varones	-21,2	-372,1-329,7	0,905	-15,8 <sup>1</sup>	-371,4 -339,9	0,930
Edad (años)	-0,06	-10,9 -10,8	0,991	-0,10 <sup>1</sup>	-10,9-10,7	0,986
<25	369,1	-351,5 - 1089,8	0,314	373,8	-351,2 - 1098,8	0,311
25-34	100,0	-204,2 - 404,2	0,518	102,8	-212,3 - 418,0	0,521
35-44	-287,4	-517,5 - 57,2	0,015	-293,3	-521,9-64,8	0,012

	Análisis univariante			Análisis múltiple		
	CR	95% IC	p-valor	CR	95% IC	p-valor
45-54	189,6	-199,1 – 578,2	0,338	191,4	-189,4 – 572,2	0,323
55-64	107,2	-252,2 – 466,7	0,557	106,2	-247,0 – 459,4	0,554
65 y más años	-530,0	-760,5 – 299,4	0,000	-531,0	-788,1 – 273,9	0,000
Índice de masa corporal (IMC)	5,63	-32,4 - 46,7	0,771	17,6 <sup>2</sup>	-30,3 – 65,5	0,469
IMC (4 grupos)	27,3	-179,3 - 233,9	0,795	76,2 <sup>2</sup>	-193,3 – 345,7	0,578
IMC ≥30.0	221,4	-282,5 – 725,3	0,388	274,1 <sup>2</sup>	-294,5 - 842,7	0,343
Medicina y Enfermería	67,6	-211,6 -346,7	0,634	59,5 <sup>3</sup>	-244,6 -363,6	0,700
IgG-S-1 <sup>o</sup> estudio	0,08	0,05 – 0,11	0,000	0,08 <sup>4</sup>	0,06 – 0,11	0,000
IgG-MS-1 <sup>o</sup> estudio	751,6	151,4 – 1351,9	0,014	794,2 <sup>4</sup>	113,7-1474,7	0,022
IgG-NP-1 <sup>o</sup> estudio	1996,5	380,1- 3612,9	0,016	1917,6 <sup>4</sup>	340,8 – 3494,3	0,017
IgG-NP-2 <sup>o</sup> estudio	3941,8	320,0 – 8203,6	0,070	3699,4 <sup>4</sup>	-191,3 – 7590,1	0,062
No fumador	42,8	-239,7 – 325,4	0,766	11,1 <sup>5</sup>	-323,2 – 300,9	0,944
Exfumador	-107,2	-411,7 – 197,4	0,489	-132,9 <sup>5</sup>	-411,7 – 145,9	0,349
Fumador	47,6	-370,0 – 465,2	0,822	134,7 <sup>5</sup>	-295,8 – 565,2	0,538
Consumo de alcohol	-46,3	341,9 -249,3	0,758	-95,4 <sup>6</sup>	-416,8 – 226,1	0,559
Ejercicio físico habitual	176,5	-70,4 -423,4	0,160	99,8 <sup>7</sup>	-134,6 - 334,1	0,402
Enfermedad crónica	18,5	-258,9 -296,0	0,895	-71,2 <sup>8</sup>	-285,0 - 262,7	0,936
Enfermedad endocrina	221,3	-218,5 – 661,1	0,323	244,0 <sup>8</sup>	-207,0 - 689,1	0,281
Toma medicación	84,5	-213,6 – 382,6	0,577	130,6 <sup>9</sup>	-182,9 – 444,0	0,413
Toma vitaminas	56,3	-448,1 -560,6	0,826	-148,8 <sup>9</sup>	-577,3 – 277,7	0,495
Toma vitamina D	634,9	-320,0 – 1589,8	0,192	657,1 <sup>9</sup>	-292,9 -1607,0	0,174
COVID-19 previa	1563,0	451,7 – 2674,8	0,006	2066,5 <sup>10</sup>	939,2- 3193,8	0,000
Reacción vacuna 1 <sup>a</sup> dosis	304,4	56,3-552,4	0,016	323,5 <sup>11</sup>	40,9 – 606,1	0,025
Reacción vacuna 2 <sup>a</sup> dosis	74,8	-272,0 – 427,5	0,677	67,8 <sup>11</sup>	-312,6 – 448,3	0,726
Grupo sanguíneo <sup>12</sup>						
O	-5,2	-297,1 – 288,2	0,972	-4,4	-297,1 – 288,2	0,976
A	-23,2	-298,4 – 255,0	0,869	-21,7	-298,4 – 255,0	0,877
B	-131,6	-510,2 – 193,7	0,444	-158,2	-510,2 – 193,7	0,376
AB	233,9	-106,5 – 611,8	0,190	252,6	-106,5 – 611,8	0,167

	Análisis univariante			Análisis múltiple		
	CR	95% IC	p-valor	CR	95% IC	p-valor
Vacunación gripe <sup>13</sup>	121,9	-169,5 – 437,0	0,396	133,3	-169,5 – 437,0	0,386

<sup>1</sup>Ajustado por sexo/edad. <sup>2</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina D.

<sup>3</sup>Ajustado por edad, sexo. <sup>4</sup>Ajustado por edad, sexo, enfermedad, alcohol, tabaco, ejercicio físico, IMC, vitamina D.

<sup>5</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, ejercicio físico, vitamina D. <sup>6</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, ejercicio físico, vitamina D. <sup>7</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, alcohol, vitamina D. <sup>8</sup>Ajustado por edad, sexo, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina D, IMC. <sup>9</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, alcohol, ejercicio físico.

<sup>10</sup>Ajustado por edad, sexo, alcohol, tabaco, ejercicio físico, IMC, vitamina D. <sup>11-12</sup>Ajustado por edad y sexo. <sup>13</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico.

En la tabla 3 se recoge el análisis de los factores asociados a las diferencias porcentuales de los niveles de IgG-S en el inicio y a los 8 meses de seguimiento de la cohorte, excluyendo los casos nuevos de COVID-19. Se apreció un descenso más acusado en los participantes mayores de 65 años ( $p=0,043$ ), a mayor IMC ( $p=0,038$ ), y tener obesidad ( $p=0,033$ ); mientras que en el grupo de 45 a 54 años este descenso fue menor ( $p=0,026$ ). Los fumadores ( $p=0,022$ ), los que hacían ejercicio habitualmente ( $p=0,023$ ) y los que presentaron mayores niveles de IgG-S al inicio de la cohorte ( $p=0,000$ ) experimentaron menores descensos. No se observó asociación con otras variables estudiadas, incluyendo la vacunación habitual contra la gripe y el grupo sanguíneo.

**Tabla 3.** Diferencias porcentuales entre los niveles de IgG-S al mes y a los 8 meses de la pauta completa de vacunación en la cohorte de trabajadores del Hospital General Universitario de Castellón. Regresión lineal simple robusta. Regresión lineal múltiple robusta. Coeficiente de regresión (CR). Intervalo de confianza (IC).

	Análisis univariante			Análisis múltiple		
	CR	95% IC	P-valor	CR	95% IC	P-valor
Sexo: Varones	0,009	-0,01-0,02	0,211	0,001 <sup>1</sup>	-0,01-0,02	0,234
Edad (años)	0,0001	-0,001-0,001	0,852	0,0003 <sup>1</sup>	-0,001-0,001	0,912
<25	0,003	-0,01 – 0,02	0,642	0,002	-0,01 – 0,01	0,793
25-34	0,008	-0,01 – 0,03	0,386	0,007	- 0,01 – 0,03	0,439
35-44	0,007	-0,01 - 0,02	0,349	0,081	-0,01 – 0,02	0,298
45-54	-0,03	-0,05- -0,003	0,028	-0,03	-0,05 - -0,003	0,026
55-64	0,01	-0,03 – 0,03	0,117	0,01	-0,002 – 0,02	0,097
65 y más	0,02	0,003-0,04	0,023	0,02	0,001-0,04	0,043
Índice de masa corporal (IMC)	0,002	0,001- 0,0003	0,007	0,002 <sup>2</sup>	0,0001-0,004	0,038
IMC (4 grupos)	0,01	0,005 – 0,022	0,003	0,01 <sup>2</sup>	0,002 – 0,02	0,019
IMC≥30.0	0,02	0,005 - 0,04	0,012	0,02 <sup>2</sup>	0,002 – 0,04	0,033
Medicina y Enfermería	0,0004	-0,02 – 0,02	0,957	0,001 <sup>3</sup>	-0,02 – 0,02	0,949
No fumador	0,013	-0,003- 0,03	0,115	0,02 <sup>4</sup>	-0,0003-0,04	0,054
Exfumador	0,01	-0,006- 0,03	0,235	0,008 <sup>4</sup>	-0,009 -0,025	0,342
Fumador	-0,03	-0,06 - -0,003	0,032	-0,03 <sup>4</sup>	-0,06- -0,005	0,022
Consumo de alcohol	0,008	-0,009 – 0,02	0,371	0,01 <sup>5</sup>	-0,006 – 0,03	0,185

	Análisis univariante			Análisis múltiple		
	CR	95% IC	P-valor	CR	95% IC	P-valor
Ejercicio físico habitual	-0,02	-0,03 – 0,01	0,010	-0,02 <sup>6</sup>	-0,03 – -0,002	0,023
Enfermedad crónica	0,004	-0,01 -0,02	0,592	0,001 <sup>7</sup>	-0,02 – 0,016	0,948
Enfermedad endocrina	-0,002	-0,001-0,02	0,847	-0,01 <sup>7</sup>	-0,02 -0,017	0,930
Toma medicación	0,002	-0,01 – 0,02	0,757	0,001 <sup>8</sup>	-0,02 -0,02	0,929
Toma vitaminas	0,004	-0,02 - 0,03	0,756	-0,01 <sup>8</sup>	-0,02 -0,03	0,504
Toma vitamina D	-0,02	-0,05 – 0,01	0,263	-0,02 <sup>8</sup>	-0,05 -0,014	0,256
COVID-19 previa	-0,02	-0,05 – 0,004	0,098	-0,02 <sup>9</sup>	-0,05 -0,001	0,157
IgG-S 1º estudio	-0,0002	-0,0003– -0,0002	0,000	-0,002 <sup>10</sup>	-0,0003- 0,002	0,000
IgG-MS 1º estudio	-0,01	-0,03 – 0,02	0,584	-0,01 <sup>10</sup>	-0,04 – 0,012	0,308
IgG-NP 1º estudio	-0,03	-0,06 - 0,002	0,066	-0,02 <sup>10</sup>	-0,05 – 0,004	0,096
IgG-NP 2º estudio	-0,06	-0,13 – 0,02	0,118	-0,07 <sup>10</sup>	-0,14 – 0,01	0,069
Reacción vacuna 1 <sup>a</sup> dosis	-0,01	-0,03 – 0,006	0,211	-0,001 <sup>11</sup>	-0,03 – 0,01	0,300
Reacción vacuna 2 <sup>a</sup> dosis	0,001	-0,01 -0,032	0,284	0,013 <sup>11</sup>	-0,01 - 0,03	0,225
Grupo sanguíneo <sup>12</sup>						
O	-0,001	-0,02 – 0,02	0,966	0,001	-0,02 – 0,02	0,935
A	0,008	-0,01 - 0,03	0,410	0,001	-0,01 – 0,03	0,400
B	-0,02	-0,06 - 0,02	0,256	-0,02	-0,06 - 0,02	0,371
AB	-0,05	-0,03 – 0,02	0,634	0,01	-0,03 - 0,01	0,427
Vacunación gripe <sup>13</sup>	0,005	-0,01 – 0,02	0,521	0,003	-0,01 – 0,19	0,701

<sup>1</sup>Ajustado por sexo/edad. <sup>2</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina D.

<sup>3</sup>Ajustado por edad, sexo. <sup>4</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, ejercicio físico, vitamina D.

<sup>5</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, ejercicio físico, vitamina D. <sup>6</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, alcohol, vitamina D. <sup>7</sup>Ajustado por edad, sexo, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina D, IMC.

<sup>8</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, alcohol, ejercicio físico. <sup>9</sup>Ajustado por edad, sexo, alcohol, tabaco, ejercicio físico, IMC, vitamina D. <sup>10</sup>Ajustado por edad, sexo, enfermedad, alcohol, tabaco, ejercicio físico, IMC, vitamina D.

<sup>11-12</sup>Ajustado por edad y sexo. <sup>13</sup> Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico.

Los factores asociados significativamente con la positividad de IgG-NP fueron tener IgG-NP (RRa=188.5 95% CI 11.47-3096.6), haber sido caso de COVID-19 (RRa=36.6 95% CI 2.51-535.8) y consumir vitamina D (RRa=10.81 95% CI 1.26-92.52) al inicio de la cohorte (Tabla 4).

**Tabla 4.** IgG-NP factores asociados en la cohorte de trabajadores del Hospital General Universitario de Castellón. Regresión de Poisson. Riesgo relativo crudo (RRc), y riesgo relativo ajustado (RRa). Intervalo de confianza (IC).

Variables	Análisis univariante			Análisis múltiple		
	RRc	95% IC	p-valor	RRa	95% IC	p-valor
Sexo: Varones	1,64	0,15-17,80	0,683	1,61 <sup>1</sup>	0,17-15,5	0,676
Edad (años)	0,99	0,90-1,08	0,763	0,99 <sup>1</sup>	0,91-1,07	0,768

Variables	Análisis univariante			Análisis múltiple		
	RRc	95% IC	p-valor	RRa	95% IC	p-valor
<25	-					
25-34	2,51	0,23 – 27,7	0,452	2,41	0,22 – 26,9	0,475
35-44	1,19	0,10 – 13,1	0,889	1,26	0,11 – 14,2	0,850
45-54	-					
55-64	1,72	0,16 – 19,0	0,658	1,80	0,16 – 20,1	0,632
65 y más	-					
Índice de masa corporal (IMC)	1,30	0,90 – 1,41	0,296	1,19 <sup>2</sup>	0,92 – 1,55	0,183
IMC (4 grupos)	2,19	0,56 – 8,58	0,261	2,55 <sup>2</sup>	0,58 – 11,3	0,218
IMC≥30.0	3,47	0,31 – 38,24	0,310	3,32 <sup>2</sup>	0,23 – 47,6	0,377
Medicina y Enfermería	1,39	0,13-15,17	0,788	1,23 <sup>3</sup>	0,09-17,21	0,880
IgG 1º estudio	1,00	0,99-10,1	0,110	1,00 <sup>4</sup>	0,99-1,01	0,397
IgG-MS 1º estudio	10,7	0,98-115,2	0,052	5,05 <sup>4</sup>	0,52-48,72	0,161
IgG-NP 1º estudio	40,2	3,89-414,5	0,002	188,5 <sup>4</sup>	11,47-3096,6	0,000
No fumador	3,17	0,34 - ∞	0,330	2,16 <sup>5</sup>	0,20-∞	0,544
Exfumador	0,89	-∞-8,30	0,928	1,24 <sup>5</sup>	-∞-16,3	1,000
Fumador	0,89	-∞-8,30	0,930	1,24 <sup>5</sup>	-∞-15,71	1,000
Consumo de alcohol	0,36	0,01-7,02	0,769	0,54 <sup>6</sup>	0,89-3,80	0,496
Ejercicio físico habitual	1,26	0,12-13,8	0,847	1,25 <sup>7</sup>	0,16-9,53	0,833
Enfermedad crónica	3,95	0,36-43,1	0,260	4,37 <sup>8</sup>	0,42-44,9	0,215
Enfermedad endocrina	2,83	0,26-30,57	0,392	3,06 <sup>8</sup>	0,87-10,72	0,080
Toma medicación	2,16	0,14 – 34,61	0,585	2,65 <sup>9</sup>	0,13 – 53,6	0,525
Toma vitaminas	2,73	-∞-25,4	1,000	4,43 <sup>9</sup>	-∞-71,60	1,000
Toma vitamina D	6,44	0,66-73,08	0,107	10,81 <sup>9</sup>	1,26-92,82	0,030
COVID-19 previa	23,1	2,18-245,0	0,009	36,6 <sup>10</sup>	2,51-535,8	0,009
Reacción vacuna 1ª dosis	1,17	0,13-∞	0,901	1,08 <sup>11</sup>	0,11-∞	0,953
Reacción vacuna 2ª dosis	0,95	0,10-∞	1,000	0,84 <sup>11</sup>	0,09-∞	1,000
Grupo sanguíneo <sup>12</sup>						
O	0,63	0,05-6,84	0,701	0,62	0,06-6,40	0,692
A	2,84	0,26-31,0	0,392	2,82	0,28-28,63	0,380
B	3,38	∞-31,45	1,000	4,93	-∞-73,3	1,000
AB	3,38	∞-31,46	1,000	2,73	-∞-26,4	1,000
Vacunación gripe <sup>13</sup>	0,49	0,04-5,37	0,561	0,41	0,03-4,92	0,475

<sup>1</sup> Ajustado por sexo/edad. <sup>2</sup> Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina D. <sup>3</sup> Ajustado por edad, sexo. <sup>4</sup> Ajustado por edad, sexo, enfermedad, alcohol, tabaco, ejercicio físico, IMC, vitamina D. <sup>5</sup> Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, ejercicio físico, vitamina D. <sup>6</sup> Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, ejercicio físico, vitamina D. <sup>7</sup> Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, alcohol, vitamina D. <sup>8</sup> Ajustado por edad, sexo, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina D, IMC. <sup>9</sup> Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, alcohol, ejercicio físico. <sup>10</sup> Ajustado por edad, sexo, alcohol, tabaco, ejercicio físico, IMC, vitamina D. <sup>11-12</sup> Ajustado por edad y sexo. <sup>13</sup> Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico.

Solo 10 participantes mantenían un nivel de anticuerpos  $\geq 4.160$  UA/ml, siendo 3 de ellos casos nuevos de COVID-19. En el análisis múltiple, los factores significativamente asociados a este nivel de anticuerpos fueron la concentración de IgG-S, tener IgG-NP al inicio de la cohorte, haber sufrido la enfermedad o ser caso nuevo de COVID-19.

En el periodo de seguimiento hubo 4 casos de COVID-19 confirmados por el laboratorio de Microbiología, con una la tasa de incidencia del 1,7% (4/234) (95% IC 0,5%-4,3%), todos ocurridos a partir de julio 2021 (tabla 5).

En el seguimiento, uno de los 4 trabajadores que en el primer estudio no presentó IgG-S post-vacunal y que estaba con tratamiento inmunosupresor, falleció por COVID-19 en agosto 2021 (letalidad 25%) encontrándose en situación de incapacidad temporal. Un caso fue asintomático y los otros dos se recuperaron sin necesidad de hospitalización. Los casos eran mujeres, con una edad media de  $41,3 \pm 9,9$  años y con exposición laboral al SARS-CoV-2 en 3 de ellas. Sus niveles de IgG-S previos eran inferiores a los no casos, sin observarse diferencias significativas. Así mismo, no se encontraron factores de riesgo asociados con la incidencia de enfermedad.

**Tabla 5.** Incidencia de COVID-19 y factores de riesgo. Regresión de Poisson robusta. Riesgo relativo crudo (RRc) y ajustado (RRa). Intervalos de confianza (IC).

Variables	Casos	No casos	Análisis univariante		Análisis múltiple		
	n=4 <sup>1</sup> (%)	n=230 (%)	RRc	95% IC	RRa	95% IC	p-valor
Mujeres	4 (100)	174 (75,7)	1,00		1,00		
Varones	0	56 (24,3)	0,60	$-\infty - 4,82$	0,59 <sup>2</sup>	0,87 – 1,06	0,450
Edad (años) ± desviación estándar	41,3±9,9	45,1±11,1	0,97	0,89-1,06	0,97 <sup>2</sup>	0,88-1,06	0,434
<25	0	5 (2,2)	-				
25-34	1 (25)	37 (16,2)	1,71	0,18-16,5	1,95	0,20-18,7	0,564
35-44	1 (25)	70 (30,7)	0,77	0,08-7,36	0,67	0,07-6,46	0,731
45-54	2(50)	57(25)	2,97	0,42-21,1	3,14	0,44-22,3	0,253
55-64	0	54 (23,7)	-				
65 y más	0	7 (3,1)	-				
Medicina Enfermería	2 (50)	133(57,8)	0,74	0,10 – 5,22	0,53 <sup>3</sup>	0,07 – 4,21	0,551
Exposición COVID-19	3 (75)	142 (61,7)	1,80	0,19 -17,3	2,05 <sup>4</sup>	0,12 – 33,6	0,616
Medicina	1 (25)	50 (21,7)	1,17	0,12 -11,2	1,28 <sup>5</sup>	0,12 – 13,4	0,840
Enfermería	1 (25)	83 (36,1)	0,58	0,06 – 5,57	0,44 <sup>6</sup>	0,05- 4,29	0,482
Auxiliar de enfermería	1(25)	37 (16,1)	1,68	0,18 – 16,2	1,32 <sup>7</sup>	0,14- 12,9	0,807
Celadores	0	12 (5,2)	-				
Mantenimiento	0	4 (1,7)	-				

Variables	Casos	No casos	Análisis univariante		Análisis múltiple		
	n=4 <sup>1</sup> (%)	n=230 (%)	RRc	95% IC	RRa	95% IC	p-valor
Administración	1 (25)	12 (5,2)	5,56	0,58-53,5	9,03 <sup>8</sup>	0,79-104,4	0,078
Otras ocupaciones	0	28 (12,2)	-				
IgG-S 1º estudio	9470±10479	11515±8246	0,99	0,98-1,00	0,99 <sup>9</sup>	0,98 -1,00	0,586
IgMS-1º estudio	0	32 (13,9)	1,19	0,0 -9,56	0,94 <sup>10</sup>	0,00 – 8,39	0,962
Índice de masa corporal (IMC)	28,1±12,8	24,8±4,13	1,12	0,96-1,31	1,13 <sup>11</sup>	0,95-1,35	0,163
IMC (4 grupos)	2,75±1,0	2,50±0,7	1,50	0,45 – 5,04	1,65 <sup>11</sup>	0,41 – 6,66	0,481
IMC≥30.0	1 (25)	28(12,5)	2,29	0,24 – 21,0	2,64 <sup>11</sup>	0,20-34,2	0,456
No fumador	2(50)	123 (54,7)	0,83	0,12- 5,91	0,91 <sup>12</sup>	0,10 – 8,76	0,938
Exfumador	1 (25)	53 (23,6)	1,08	0,11-10,4	1,07 <sup>12</sup>	0,07 -15,6	0,955
Fumador	1 (25)	49 (21,8)	1,19	0,12 – 11,5	1,03 <sup>12</sup>	0,10 -11,0	0,975
Consumo de alcohol	2 (50)	133 (59,4)	0,72	0,10- 5,10	0,76 <sup>13</sup>	0,10 – 6,13	0,796
Ejercicio físico habitual	2 (50)	139 (60,4)	0,65	0,09- 4,68	1,21 <sup>14</sup>	0,14 – 10,2	0,863
Enfermedad crónica	3 (75)	76 (33,0)	5,89	0,61 – 56,6	6,14 <sup>15</sup>	0,58 -64,6	0,131
Enfermedad endocrina	0 (0)	34 (14,8)	-				
Toma medicación	2 (50)	73 (31,7)	2,12	0,30 – 15,2	2,01 <sup>16</sup>	0,24 -16,9	0,519
Toma vitaminas	1 (25)	19 (8,3)	3,57	0,37 – 34,3	3,22 <sup>17</sup>	0,06 – 55,1	0,662
Toma vitamina D	0 (0)	14 (6,1)	2,97	0,0 - 23,8	2,45 <sup>18</sup>	0,0 – 21,0	1,000
Reacción vacuna 1ª dosis	4 (100)	176 (76,5)	1,59	0,20 - ∞	1,56 <sup>19</sup>	0,13 -∞	1,000
Reacción vacuna 2ª dosis	4 (100)	184 (80,0)	1,29	0,16 - ∞	0,95 <sup>19</sup>	0,11-∞	1,000
Grupo sanguíneo <sup>20</sup>							
O	1 (33)	78 (43,6)	0,65	0,06 – 7,19	0,62	0,06 – 6,92	0,697
A	2 (50)	74 (41,3)	2,73	0,25 – 30,1	2,94	0,26- 33,2	0,383
B	0	13 (7,3)	-				
AB	0	13 (7,3)	-				
Vacunación gripe <sup>20</sup>	0	111 (50,5)	0,26	0,0 – 2,44	0,26	0,0 – 2,45	0,235

<sup>1</sup>Se incluye el participante fallecido por COVID-19 antes del 2º estudio. <sup>2</sup>Ajustado por edad/sexo. <sup>3</sup>Ajustado por edad, sexo. <sup>4</sup>Ajustado por edad, sexo, enfermedad, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico, IMC, vitamina D. <sup>5-6</sup>Ajustado por edad, sexo. <sup>9-10</sup>Ajustado por edad, sexo, enfermedad. <sup>11</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina D. <sup>12</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, ejercicio físico. <sup>13</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, ejercicio físico. <sup>14</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, tabaco, alcohol. <sup>15-16</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina D, IMC. <sup>17-18</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico. <sup>19-20</sup>Ajustado por edad, sexo. <sup>20</sup>Ajustado por edad, sexo, ocupación, alcohol, tabaco, ejercicio físico, vitamina.

## Discusión

En la cohorte de trabajadores del Hospital General Universitario de Castellón se observa un declive significativo de los niveles de IgG-S, así como de la positividad a IgG-NP, y una incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 del 1,7% a pesar de la vacunación.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores respecto a la vacuna Pfizer-BioNTech. Las disminuciones de IgG-S dependen de varios factores y del tiempo transcurrido entre las dosis de vacuna. En algunos estudios después de la segunda dosis de vacuna, se apreció mayor nivel de anticuerpos en los más jóvenes, las mujeres, no fumadores y a menor índice de masa corporal<sup>(5,10,14)</sup>.

Respecto al tiempo transcurrido desde la vacunación y la concentración de anticuerpos IgG-S, se ha observado una disminución del 93,7% a los 4 meses de la vacunación con Pfizer-BioNTech<sup>(7)</sup> a mayor edad y en varones. En Israel un estudio sobre trabajadores de salud objetivó un descenso del 78,6% en anticuerpos neutralizantes a los 6 meses de la vacunación<sup>(8)</sup>. Esta disminución fue mayor a partir de los 65 años, en varones, con tratamientos inmunosupresores y con al menos dos patologías previas, aunque los participantes con IMC $\geq$ 30 tuvieron mayores anticuerpos neutralizantes que los de IMC $<$ 30. En Italia en 767 trabajadores de salud a los 4 meses de la vacunación el descenso de anti-SARS-S RBD fue del 83,4%<sup>(15)</sup>.

En nuestro estudio la obesidad y la mayor edad se asociaron con una mayor disminución de IgG-S, lo que supondría una mayor susceptibilidad al SARS-CoV-2, pero la severidad que presentan los pacientes obesos estaría en relación con la mayor producción de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 tras infectarse<sup>(16)</sup>. Por otra parte, el sexo no se asoció con el declive de anticuerpos IgG-S, como en el estudio de Brito et al<sup>(15)</sup>.

Los participantes con infección previa por SARS-CoV-2 presentaron mayores niveles de IgG-S después de la segunda dosis, que los no infectados. Lo contrario indican Glück V et al<sup>(17)</sup> en 136 trabajadores de salud, que habiéndose infectado tras recibir también vacunas de mRNA, tuvieron niveles de IgG-S similares a los vacunados no infectados. La disminución de IgG-S fue menor en fumadores, que presentaron niveles más bajos en el primer estudio<sup>(10)</sup>. Así mismo, los participantes que realizaban ejercicio físico habitual presentaron una menor disminución de IgG-S, que podría relacionarse con la mejor respuesta a la vacunación anti-COVID-19, como se ha encontrado respecto a la vacunación contra la gripe, aunque faltan estudios específicos<sup>(18)</sup>.

Por otra parte, se ha descrito la "seroreversión" de pacientes infectados por SARS-CoV-2, que en un periodo de 60 días (rango 50-91) han negativizado la determinación de los anticuerpos totales (IgA, IgM, IgG)<sup>(19)</sup>. El declive de los anticuerpos neutralizantes era más pronunciada en vacunados no infectados que en los infectados<sup>(20)</sup>.

El nivel protector de IgG-S  $\geq 4.160$  UA/ml solo se alcanzó en 10 participantes<sup>(12)</sup>. No se detectaron reinfecciones en concordancia con otros estudios, que indican una baja incidencia de reinfecciones<sup>(21)</sup>. A este respecto, se ha constatado una disminución progresiva de la eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech a los 6 meses de la segunda dosis, si bien se mantendría la efectividad respecto a la hospitalización y al fallecimiento, aunque en las personas mayores y las personas con patologías previas esta efectividad sería menor<sup>(22)</sup>. En un estudio poblacional en Israel, se constató que en personas vacunadas hay más riesgo de infección a mayor tiempo transcurrido desde la vacunación, y se ha recomendado nuevas dosis de recuerdo de vacuna anti-SARS-CoV-2 en población de riesgo<sup>(23)</sup>. No obstante, la vacunación anti-SARS-CoV-2 en países con menor desarrollo es urgente considerando la situación de pandemia y la posibilidad de nuevas mutaciones del SARS-CoV-2<sup>(24)</sup>, recomendándose mantener las medidas de protección hasta el final de la pandemia<sup>(25)</sup>.

La IgG-NP ha sido considerada como un marcador de infección por SARS-CoV-2 a los 6 meses de la vacunación<sup>(26)</sup>. En nuestro estudio este marcador disminuyó en un 72,7%. Por otra parte, solo un caso nuevo de COVID-19 desarrolló IgG-NP, sugiriendo un descenso de la sensibilidad. Estos resultados son coincidentes con Haveri et al<sup>(27)</sup> que detectaron IgG-NP en el 36% de 367 pacientes a los 13 meses de la infección. Respecto a la asociación entre tomar vitamina D y tener IgG-NP, hallada en nuestro estudio, no hemos encontrado referencias, si bien los niveles de vitamina D no tendrían influencia en la respuesta a la vacuna Pfizer-BioNTech<sup>(28)</sup>.

La incidencia de COVID-19 se sitúa en el tramo inferior de la incidencia en estudios de cohorte en trabajadores sanitarios, como en Milán 1,1%<sup>(29)</sup>, Tucumán 1,2%<sup>(30)</sup>, Tel Aviv 0,4%<sup>(31)</sup>, Nazaret 4,0%<sup>(7)</sup> y Barcelona 6,3%<sup>(14)</sup>. En estudios sobre la vacuna Pfizer-BioNTech, en cohortes de personal sanitario<sup>(32)</sup>, se ha observado que la efectividad a los seis meses varía entre el 80% y el 97%. En nuestro estudio la efectividad estaría comprendida entre el 59% y el 79,9%.

Las nuevas variantes del COVID-19 no parecen haber tenido un efecto importante respecto a la vacuna empleada, considerando la edad de los participantes, y la menor incidencia de variantes como Omicron en el periodo de estudio en la Comunidad Valenciana<sup>(33)</sup>.

Respecto a los grupos sanguíneos, no hemos hallado asociaciones con los niveles de anti-SARS-CoV-2, si bien se aprecian algunas diferencias entre el grupo O y los demás grupos. A este respecto, se ha indicado que el grupo O presenta mayor persistencia de la respuesta inmune frente al virus<sup>(34)</sup>. La vacunación habitual contra la gripe no parece tener efecto sobre los niveles de anticuerpos o sobre la incidencia de COVID-19. Si bien no se han hallado asociaciones entre la vacunación contra la gripe y la protección contra el SARS-CoV-2 o sus complicaciones<sup>(35)</sup>.

Las fortalezas del estudio son principalmente el diseño de cohorte prospectivo, las determinaciones de IgG-S e IgG-NP mediante técnicas de elevada sensibilidad y especificidad, la elevada participación y el control de factores de confusión mediante análisis multivariante.

Las limitaciones del estudio incluyen el hecho de no disponer de un nivel protector de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 que sirva de referencia, pérdidas en el seguimiento, resultados no extrapolables al conjunto de la población general, tamaño de la muestra pequeño para estimar diferencias significativas entre los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y algunas variables, existencia de variables no estudiadas y no disponer de las variantes del SARS-CoV-2 en los nuevos casos.

Las nuevas investigaciones deberían incluir la determinación de anticuerpos neutralizantes para conocer en mayor profundidad la inmunidad frente al SARS-CoV-2, así como las estimaciones de la inmunidad celular, establecer los niveles de protección de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2, estudiar las características de los vacunados que sufren infección, e investigar sobre los factores asociados con los niveles de IgG-S.

El seguimiento de esta cohorte en el futuro puede ser de utilidad para profundizar en la epidemiología de la COVID-19, la vacunación, y sus factores asociados.

## Conclusión

Se observa un descenso general de los anticuerpos IgG-S e IgG-NP a los 8 meses de la segunda dosis de vacuna Pfizer-BioNTech, ocurriendo nuevas infecciones por SARS-CoV-2. Se recomienda nuevas dosis de recuerdo, mantener medidas protectoras y determinar el umbral de anticuerpos protectores de la vacunación.

## Agradecimientos

Damos las gracias al personal del Hospital General Universitario de Castellón que con su gran participación hizo posible este estudio.

## Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la autoría y/o publicación de este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la autoría y/o publicación de este artículo.

## Bibliografía

1. Coronavirus Resource Center Johns Hopkins University Medicine in Baltimore; 2022 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en <https://coronavirus.jhu.edu/region/spain>.
2. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet*. 2021;397:875-877.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-2615.
4. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 2021;596:109-113.
5. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R, Olmer L, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med*. 2021;9:999-1009.
6. Gram MA, Emborg HD, Schelde AB, Friis NU, Nielsen KF, Moustsen-Helms IR, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection or COVID-19 hospitalization with the Alpha, Delta, or Omicron SARS-CoV-2 variant: A nationwide Danish cohort study. *PLoS Med*. 2022;19:e1003992.
7. Khoury J, Najjar-Debbiny R, Hanna A, Jabbour A, Abu Ahmad Y, Saffuri A, et al. COVID-19 vaccine - Long term immune decline and breakthrough infections. *Vaccine*. 2021;39:6984-6989.
8. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. *N Engl J Med*. 2021;385:e84.
9. Rodríguez C, Sanz JC. Inmunidad frente a SARS-CoV-2: caminando hacia la vacunación. *Rev Esp Quimioter* 2020;33(6): 392-398.
10. Sabater Vidal S, Bellido-Cambrón MC, Arnedo-Pena A, Palomares-Gallego MI, Larrea-González RM, Carballido-Fernández M, et al. Respuesta vacunal frente a SARS-CoV-2 en trabajadores de un hospital. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2021;24:383-403.
11. Narasimhan M, Mahimainathan L, Araj E, Clark AE, Markantonis J, Green A, et al. Clinical evaluation of the Abbott Alinity SARS-CoV-2 spike-specific quantitative IgG and IgM assays among infected, recovered, and vaccinated groups. *J Clin Microbiol*. 2021;59:e0038821
12. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev, Wu M, Sun N, Prostko JC, et al. Antibody responses to the BNT162bmRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2021;27:981-984.

- 13.** Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol.* 2016;45:1887-1894.
- 14.** Moncunill G, Aguilar R, Ribes M, Ortega N, Rubio R, Salmerón G, et al. Determinants of early antibody responses to COVID-19 mRNA vaccines in a cohort of exposed and naïve healthcare workers. *EBioMedicine.* 2022;75:103805.
- 15.** Brisotto G, Muraro E, Montico M, Corso C, Evangelista C, Casarotto M, et al. IgG antibodies against SARS-CoV-2 decay but persist 4 months after vaccination in a cohort of healthcare workers. *Clin Chim Acta.* 2021;523: 476-482.
- 16.** Soffer S, Glicksberg BS, Zimlichman E, Efros O, Levin MA, Freeman R, et al. The association between obesity and peak antibody titer response in COVID-19 infection. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29:1547-1553.
- 17.** Glück V, Grobecker S, Köstler J, Tydykov L, Bertok M, Weidlich T, et al. Immunity after COVID-19 and vaccination: follow-up study over 1 year among medical personnel. *Infection.* 2022;50(2):439-446.
- 18.** Nieman DC. Exercise Is Medicine for Immune Function: Implication for COVID-19. *Curr Sports Med Rep.* 2021;20:395-401.
- 19.** Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Decline in SARS-CoV-2 antibodies after mild infection among frontline health care personnel in a multistate hospital network - 12 States, April-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1762-1766.
- 20.** Luczkowiak J, Labiod N, Rivas G, Rolo M, Lasala F, Lora-Tamayo J, et al. Neutralizing response against SARS-CoV-2 variants 8 months after BNT162b2 vaccination in naïve and COVID-19 convalescent individuals. *J Infect Dis.* 2022;225(11):1905-8. doi:10.1093/infdis/jiab634.
- 21.** Jeffery-Smith A, Rowland TAJ, Patel M, Whitaker H, Iyanger N, Williams SV, et al. Reinfection with new variants of SARS-CoV-2 after natural infection: a prospective observational cohort in 13 care homes in England. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2:e811-e819.
- 22.** Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Duration of protection against mild and severe disease by Covid-19 vaccines. *N Engl J Med.* 2022;386:340-350.
- 23.** Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385:e85.
- 24.** Rzymiski P, Camargo CA Jr, Fal A, Flisiak R, Gwenzi W, Kelishadi R, et al. COVID-19 vaccine boosters: The Good, the Bad, and the Ugly. *Vaccines (Basel).* 2021;9(11):1299.
- 25.** Eslava-Schamalbach J, Rosero EB, Garzón-Orjuela N. Global control of COVID-19: good vaccines may not suffice. *Rev Panam Salud Pública.* 2021; 45:e148.

- 26.** Tré-Hardy M, Cupaiolo R, Wilmet A, Beukinga I, Blairon L. Waning antibodies in SARS-CoV-2 naïve vaccines: Results of a three-month interim analysis of ongoing immunogenicity and efficacy surveillance of the m-RNA-1273 vaccine in health-care workers. *J Infect.* 2021;83:381-412.
- 27.** Haveri A, Ekström N, Solastie A, Virta C, Österlund P, Isosaari E, et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection in humans. *Eur J Immunol.* 2021;51:3202-3213.
- 28.** Chillon TS, Demircan K, Heller RA, Hirschbil-Bremer IM, Diegmann J, Bachmann M, et al. Relationship between vitamin D status and antibody response to COVID-19 mRNA vaccination in healthy adults. *Biomedicines.* 2021;9:1714.
- 29.** Ferrari D, Clementi N, Criscuolo E, Ambrosi A, Corea F, Di Resta C, et al. Antibody titer kinetics and SARS-CoV-2 infections six months after administration with the BNT162b2 vaccine. *Vaccines (Basel).* 2021;9:1357.
- 30.** Chahla RE, Tomas-Grau RH, Cazorla SI, Ploper D, Vera Pingitore E, López MA, et al. Long-term analysis of antibodies elicited by SPUTNIK V: A prospective cohort study in Tucumán, Argentina. *Lancet Reg Health Am.* 2022;6:100123.
- 31.** Angel Y, Spitzer A, Henig O, Saiag E, Sprecher E, Padova H, Bet al. Association between vaccination with BNT162b2 and incidence of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infections among health care workers. *JAMA.* 2021;325:2457-2465.
- 32.** Hatcher SM, Endre-Dighe SM, Angulo FJ, Srivastava A, Nguyen JL, Khan F, et al. COVID-19 vaccine effectiveness: A review of the first 6 months of COVID-19 vaccine availability (1 January-30 June 2021). *Vaccines (Basel).* 2022;10:393.
- 33.** Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. 2022 [citado 15 Sep 2022]. Disponible en [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19\\_Actualizacion\\_variantes\\_20220704.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20220704.pdf).
- 34.** Gil-Manso S, Miguens Blanco I, Motyka B, Halpin A, López-Esteban R, Pérez-Fernández VA, et al. ABO blood group is involved in the quality of the specific immune response anti-SARS-CoV-2. *Virulence.* 2022;13:30-45.
- 35.** Pedote PD, Termite S, Gigliobianco A, Lopalco PL, Bianchi FP. Influenza Vaccination and health outcomes in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Vaccines (Basel).* 2021;9:358.

# ANEXO 1.

## CUESTIONARIO POST-VACUNACION SARS-CoV-2

Nº aleatorización:

### DATOS PERSONALES:

SIP:

Edad:                      Peso (kg):                      Altura (m):  
Grupo sanguíneo =                      Rh=  
Tabaco:                      No-Fumador      Exfumador.      ¿Cuántos años sin fumar?  
Fumador. (Nº cigarrillos/puros/día) =  
Bebidas alcohólicas:  
No consume                      Consumo esporádico                      Consumo habitual  
¿Realiza ejercicio físico habitualmente?      Sí                      No

### ENFERMEDAD POR COVID-19:

#### Después de la vacunación contra el virus SARS-CoV-2

¿Ha sufrido la enfermedad COVID-19? No Sí, fecha inicio:

Duración de la enfermedad: Hospitalización: Sí No

Síntomas (tachar lo que NO PROCEDA): Asintomático=0. Fiebre=1. Tos=2. Secreción nasal=3. Dolor garganta=4. Perdida olfato/gusto=5. Mialgias=6. Cefalea=7. Diarrea=8. Vómitos=9. Erupción cutánea=10. Conjuntivitis=11. Cansancio=12. Disnea=14

¿Tuvo contacto con algún caso COVID-19 positivo?      Sí      No

¿Conoce el origen del contagio? Trabajo Familia Social No sabe

### SITUACIÓN DE SALUD:

¿Sufre alguna enfermedad? No Si, tachar lo que NO proceda:

alergia=1 autoinmunes=2, cardio-circulatoria=3, respiratoria=4, digestiva=5, neurológica=6, ósea=7, endocrina=8, psicológica=9, reumática=10, otras=11.

#### Situación médica actual:

Diabetes mellitus Hipertensión arterial Hipercolesterolemia

EPOC , Enfermedad renal crónica Hepatopatía crónica

Neoplasia Enfermedad autoinmune Inmunodepresión

Otras enfermedades Detallar: \_\_\_\_\_

¿Toma algún medicamento inmuno-supresor (quimioterapia-corticoides-inmuno-globulinas, anticuerpos monoclonales? No Si, detallar:

¿Toma vitaminas habitualmente? No Si,  
detallar: A B C D Complejo vitamínico

¿Ha tomado vitamina D en los últimos 6 meses? No Si

## VACUNACIÓN

¿Se ha vacunado con la 3ª dosis contra el COVID-19? No Si

Tipo de vacuna \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

### Vacuna contra la gripe:

¿Se vacuna habitualmente contra la gripe? No Si

¿Se ha vacunado contra la gripe este año? No Si

## OBSERVACIONES: