

INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 Y RESPUESTA DE ANTICUERPOS A LA VACUNA BNT162B2 EN TRABAJADORES DE LA SALUD DE PRIMERA LÍNEA DE ATENCIÓN PARA COVID-19

Norma C. Serrano¹, Doris C. Quintero-Lesmes¹, Claudia C. Colmenares-Mejía¹, Isail Salazar Acosta¹, Diana Paola Suárez¹, Ligia Meneses², Olga Lucía Sopó-Rincón², Andrea Milena Guatibonza², Bladimiro Rincón Orozco³

Resumen

Objetivos: Determinar la incidencia de infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud de primera línea de atención para COVID-19, con esquema completo de la vacuna ARNm BNT162b2, y correlacionar con la seroconversión evaluada con títulos de IgA, IgM e IgG. **Métodos:** Se evaluaron 245 individuos de una institución de salud de alta complejidad en Bucaramanga, Colombia. Se obtuvieron muestras de hisopados nasofaríngeos para la detección molecular de SARS CoV-2 con kits comerciales de diagnóstico molecular eDiagnosis® y con el sistema de detección CFX96™ BioRad® y Gentier96® mediante PCR en tiempo real, y muestras de sangre para evaluar seroconversión utilizando kits de prueba cualitativa y cuantitativa AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 NP IgA, IgG e IgM contra el dominio S1 de la proteína Spike glicosilada del SARS-CoV-2. **Resultados:** En 11 participantes (5 %), se logró identificar por RT-PCR infección por SARS-CoV-2 posterior al esquema completo de inmunización, nueve de ellos (81,8 %) se hicieron la prueba porque tenían síntomas, y cuatro (44,4 %) manifestaron que algún compañero laboral había sido diagnosticado con COVID-19. La mediana de tiempo entre la segunda dosis de inmunización con BNT162b2 y el inicio de los síntomas fue de 60 días (rango 27-149). Todos los casos positivos presentaron una buena seroconversión en todas las inmunoglobulinas, especialmente para IgG. **Conclusiones:** Nuestros datos demuestran que, en general los trabajadores de la salud de primera línea de atención para COVID-19 tienen buena respuesta de anticuerpos a la vacuna de ARNm BNT162b2. No obstante, el 5 % de la población tuvo infección por COVID-19. Todos los individuos infectados tuvieron manifestaciones leves a moderadas o fueron asintomáticos.

Palabras clave: COVID-19; Vacuna; Inmunogenicidad; Trabajadores de la Salud; SARS-CoV-2.

1 Centro de investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia - FCV.
2 Laboratorio de Biología Molecular COVID-19, Fundación Cardiovascular de Colombia- FCV.
3 Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander.

SARS-CoV-2 INFECTION AND ANTIBODY RESPONSE TO THE BNT162B2 VACCINE IN FRONT-LINE HEALTH WORKERS FOR COVID-19

Abstract

Aims: To determine SARS-CoV-2 incidence infection in health workers located on the front line of care for COVID-19 patients, with a complete schedule of BNT162b2 mRNA vaccine. To correlate incidence infection with seroconversion of IgA, IgM, and IgG titers. **Methods:** 245 individuals from a high complexity health institution in Bucaramanga-Colombia were evaluated. Nasopharyngeal swab samples were obtained for the molecular detection of SARS CoV-2 with commercial molecular diagnostic kits eDiagnosis® and with CFX96™ BioRad® and Gentier96® detection system using real-time PCR, and blood samples to evaluate seroconversion using kits of qualitative and quantitative test AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 NP IgA, IgG and IgM against S1 domain of glycosylated Spike protein of SARS-CoV-2. **Results:** In 11 participants (5%) SARS-CoV-2 infection was identified by RT-PCR after completion of immunization process; nine of them (81,8%) were tested because they had symptoms, and four (44,4 %) stated that a co-worker had been diagnosed with COVID-19. The median time between second dose of BNT162b2 immunization and onset of symptoms was 60 days (range 27-149). All positive cases presented seroconversion in all immunoglobulins, especially for IgG. **Conclusions:** Our data show that in general, frontline healthcare workers for COVID-19 have good immunological response for BNT162b2 mRNA vaccine, however, 5% of the population had COVID-19 infection. All individuals had mild to moderate manifestations or were asymptomatic.

Key words: COVID-19; Vaccine, Immunogenicity, Healthcare worker, SARS-CoV-2.

Introducción

La aparición del virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), dio lugar a una pandemia que ha trastornado todos los sectores de la sociedad. A menos de un año, posterior a la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2, se presentó ante la Administración de Alimentos y Medicamento (FDA, por sus siglas en inglés de *Food and Drug Administration*), una solicitud de uso de emergencia para una vacuna candidata, la BNT162b2.

A partir de la aprobación para uso de emergencia, la vacunación a gran escala en los grupos de riesgo y más tarde de la población en general, se ha convertido en la medida de salud pública más eficaz para mitigar los efectos negativos de la pandemia por coronavirus. Los programas de vacunación contra la COVID-19 comenzaron en diciembre de 2020 en varios países, y con base en la evidencia científica de la epidemiología del SARS-CoV-2 y en principios éticos, se decidió priorizar a los trabajadores de salud (1).

Colombia dio inicio al proceso de inmunización contra COVID-19 el 17 de febrero de 2021, basados en el Plan Nacional de Vacunación estructurado por el gobierno nacional, el cual estableció dos fases y cinco etapas. En la primera etapa se contemplaba vacunar la primera línea del talento humano en salud y los adultos mayores de 80 años. Cerca de cumplir el primer año de vacunación, en Colombia se han aplicado 71.700.174 dosis, y 31.568.206 individuos tienen el esquema completo de vacunación (2).

En Colombia, el talento humano en salud recibió la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2; Pfizer Inc. (3), la cual demostró una eficacia del 95 % en la prevención de la infección sintomática por SARS-CoV-2 variante Wuhan en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo de fase 3, convirtiéndose en la primera vacuna COVID-19 en recibir autorización de uso de emergencia por la FDA (4).

El presente estudio se realizó para evaluar infecciones por SARS-CoV-2 posvacunación entre los trabajadores de la salud de una institución de alta complejidad de Bucaramanga, Colombia, con esquema completo con BNT162b2. La infección por SARS-CoV-2 se monitoreó periódicamente mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para la estimación confiable de la tasa de infección de individuos sintomáticos y asintomáticos.

Materiales y métodos

Diseño y población

Se desarrolló un estudio secundario de serie de casos a partir de los datos de un estudio observacional de corte transversal realizado en el área metropolitana de Bucaramanga (Santander, Colombia), entre febrero y diciembre de 2021, el cual incluyó al talento humano en salud de la primera línea de atención que tenían el esquema de vacunación completo para COVID-19

(dos dosis con Pfizer/BioNTech [Messenger RNA]), y laboraban en una institución de salud de alta complejidad, conformada por dos hospitales, uno de atención a pacientes no COVID-19, y el segundo declarado hospital COVID-19.

Todos los participantes fueron monitoreados mensualmente con prueba de RT-PCR para identificar casos positivos, independientemente de la presencia de síntomas o según requerimiento en el caso de presentar sintomatología compatible con COVID-19, y así establecer el *delta días 1*, definido como los días transcurridos entre la segunda dosis de vacuna y prueba positiva de RT-PCR positiva para COVID-19.

Adicionalmente, toda la población fue testada en dos momentos fijos con pruebas de RT-PCR y medición de los niveles de anticuerpos IgG, IgM e IgG, aproximadamente a los 4 meses (*delta días 2*) y 8 meses (*delta días 3*) posterior a recibir la segunda dosis de la vacuna.

Todos los participantes diligenciaron una encuesta en línea sobre datos sociodemográficos y clínicos (edad, sexo, nivel educativo, nivel socioeconómico), área ocupacional, estado de tabaquismo, historial médico, posible contacto con personas con sospecha o confirmación de infección por COVID-19 por prueba molecular. Los datos del estudio se recolectaron y administraron utilizando las herramientas electrónicas de captura de datos REDCap (5, 6) alojadas en el servidor institucional.

Evaluación por RT-PCR

La detección molecular de SARS-CoV-2 se realizó con la metodología RT-qPCR. Se utilizaron los kits MGIEasy Nucleic Acid Extraction para la extracción automatizada de ARN viral a partir de muestras respiratorias obtenidas de hisopados nasofaríngeos. La prueba se realizó con kits comerciales de diagnóstico

molecular eDiagnosis® y con el sistema de detección CFX96™ BioRad® y Gentier96® mediante PCR en tiempo real.

Los participantes positivos para la PCR fueron informados de inmediato al correo electrónico registrado en la encuesta virtual y fueron reportados al departamento de Seguridad y Salud en el Trabajo de la institución.

Medición de IgG, IgM, IgA

Se obtuvo una muestra de sangre periférica de 5 cc de cada participante en un tubo tapa amarilla con activador de coagulante y gel, se centrifugaron a 3.500 RPM en las centrifugas Thermo Scientific™ Megafuge™ 16, luego se separaron los componentes y se almacenaron los sueros en crioviales a una temperatura de -80 °C. Para la detección de anticuerpos IgG/IgM/IgA contra el virus SARS-CoV-2 se utilizaron los kits de prueba cualitativa y cuantitativa AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 NP IgA, IgG e IgM. Este kit detecta el dominio S1 de la proteína Spike glicosilada del SARS-CoV-2t. Los inmunoensayos AESKULISA® tienen una sensibilidad >95 % y una especificidad >99 %.

Los rangos límite fueron los establecidos por el proveedor en el certificado de control de calidad: rango límite de detección 8-12 U/ml y rango de medición 3-100 U/ml. La evaluación de una muestra por debajo del rango límite se estableció como negativa y por encima como positiva. La evaluación cualitativa se llevó a cabo comparando la densidad óptica (DO) de la muestra con la DO media del calibrador B aplicado dos veces (calibrador de corte CAL B). Sí la OD de la muestra estaba dentro de un rango de +/- 20 % de la OD promedio del calibrador de corte CAL B, esto se consideró como el punto de corte. Cuando la DO fue mayor se consideró positiva, y menor, negativa.

Secuenciación de SARS-CoV2

Las muestras positivas por RT-PCR con CT por debajo de 25 fueron procesadas utilizando el protocolo ARTIC 3.0 como se describe en “Analysis of the ARTIC Version 3 and Version 4 SARS-CoV-2 Primers and Their Impact on the Detection of the G142D Amino Acid Substitution in the Spike Protein” (7).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características principales de la población estudiada. Las variables continuas fueron descritas con promedios y desviación estándar [DE] o mediana y máximos y mínimos, esto de acuerdo con su distribución, la cual fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas fueron descritas como porcentajes.

Los análisis fueron realizados utilizando el programa estadístico Stata versión 15 (Statistics Data Analysis. STATA\ICq 15).

Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Cardiovascular de Colombia (código de protocolo CEI-2020-01485, 17 de septiembre de 2020). Se obtuvo el consentimiento informado electrónico de todos los individuos involucrados en el estudio.

Resultados

Un total de 245 individuos con esquema completo de vacunación (dos dosis) fueron incluidos en el estudio. En 11 participantes (5%), se identificó por RT-PCR infección por SARS-CoV-2 posterior al esquema completo de inmunización. La tabla 1 describe las va-

riables sociodemográficas, clínicas y de exposición al SARS-CoV-2.

La tabla 2 presenta los días transcurridos entre la segunda dosis de vacuna y prueba de RT-PCR positiva (delta días 1) y la concentración de anticuerpos IgA,

IgM e IgG evaluados en dos momentos diferentes. El momento 1 (delta días 2), corresponde al tiempo transcurrido entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de la toma de muestra de RT-PCR y muestra de sangre para IgA, IgM e IgG, encontrando un promedio de 98,4 días (DE 21,2) con un mínimo de 44 días y

Tabla 1. Variables sociodemográficas, clínicas y de exposición al SARS-CoV-2 de acuerdo al número de trabajadores de la salud vacunados y número de infecciones posteriores a la vacunación

Variables	Vacunados, esquema completo (dos dosis)		Infecciones posvacunación	
	n=245	%	n=11	%
Edad, años (promedio, DE) *	35,1	[9,5]*	40,1	[10,8]*
Sexo				
Mujer	185	75,5	5	45,5
Hombre	60	24,5	6	54,5
Nivel Socioeconómico				
Bajo (1 y 2)	57	23,3	2	8,2
Medio (3 y 4)	140	57,1	6	54,5
Alto (5 y 6)	46	18,7	3	27,3
Institución de Salud				
Institución 1 (Hospital no COVID-19)	122	49,8	4	36,4
Institución 2 (Hospital COVID-19)	123	50,2	7	63,6
Área de trabajo				
Personal administrativo	39	15,9	2	18,2
Médicos y otros**	58	23,7	6	54,5
Enfermeras y Auxiliares	145	59,9	3	27,3
Personal de limpieza	3	1,2	0	0,0
Fuma				
No	185	75,5	9	81,8
Si	60	24,5	2	18,2
Antecedente Médicos				
No	197	80,4	9	81,8
Si	48	19,6	2	18,2
Contacto con personas con sospecha o confirmación de COVID-19				
No	156	63,7	7	63,6
Si	81	33,7	4	36,4
No sabe	8	3,3	0	0,0

* DE (desviación estándar). **Otros (Personal de laboratorio, histotecnólogo, química, terapeutas respiratorios)

un máximo de 126 días. El momento 2 (delta días 3) corresponde al tiempo transcurrido entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de la segunda toma de muestra de RT-PCR positiva muestra sanguínea para IgA, IgM e IgG, encontrando un promedio de 232 días, (DE 17,3) con un mínimo de 195 días y un máximo de 250 días.

Entre los 11 trabajadores de la salud vacunados que dieron positivo para COVID-19 (figura 1), nueve de ellos (81,8 %) se hicieron la prueba porque tenían síntomas, más comúnmente una enfermedad similar a la influenza que incluía fiebre, escalofríos, tos, dolor de cabeza, mialgia y dolor de garganta. De este grupo, cuatro (44, 4 %) manifestaron que algún compañero laboral había sido diagnosticado con COVID-19, y tres

manifestaron que alguien en su hogar había sido diagnosticado con COVID-19, estableciéndose un posible contacto estrecho. Dos individuos fueron asintomáticos (participantes 1 y 5), los cuales fueron detectados en el momento 2 del estudio. Estos dos participantes negaron contacto estrecho con una persona positiva para COVID-19. Siete de los participantes (63,6 %) positivos para COVID-19 laboraban en el hospital declarado COVID-19.

Entre los nueve trabajadores de la salud vacunados que informaron síntomas de COVID-19, la mediana de tiempo entre la segunda dosis de inmunización con BNT162b2 y el inicio de los síntomas fue de 60 días (rango 27-149).

Tabla 2. Días transcurridos entre esquema completo de vacuna para COVID-19 del talento humano en salud de primera línea de atención y RT-PCR positiva, y concentración de anticuerpos (IgA, IgM e IgG).

Participante	Momento 1					Momento 2			
	Delta Días 1*	Delta Días 2**	IgA 1 (U/mL)	IgM 1 (U/mL)	IgG 1 (U/mL)	Delta Días 3***	IgA 2 (U/mL)	IgM 2 (U/mL)	IgG 2 (U/mL)
10	27	106	<100	101,9	>10000	246	715,73	122,86	>10000
7	34	87	1345,8	321,8	>10000	215	423,02	<100	>10000
11	44	44	178,17	149,66	>10000	195	1156,72	<100	>10000
2	47	107	4867,95	209,43	>10000	227	720,45	<100	8360,14
6	60	87	2075,44	4450,92	>10000	217	1101,24	1739,56	4954,41
3	63	116	1695,13	145,65	>10000	242	422,44	<100	7326,38
8	99	126	897,14	<100	>10000	243	306,76	<100	5248,74
9	125	107	<100	<100	>10000	227	1415,87	<100	>10000
4	149	100	2181,1	275,01	>10000	250	1698,22	136,95	>10000
1	241	101	374,21	<100	>10000	241	257,68	<100	>10000
5	248	102	229,23	261,18	>10000	248	292,27	161,04	5240,73

* Delta días 1. Se interpreta como número de días transcurridos entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de toma de muestra para RT-PCR positiva.

** Delta días 2. Se interpreta como número de días transcurridos entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de toma de anticuerpos 1 en el estudio.

*** Delta días 3. Se interpreta como número de días transcurridos entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de toma de anticuerpos 2 en el estudio.

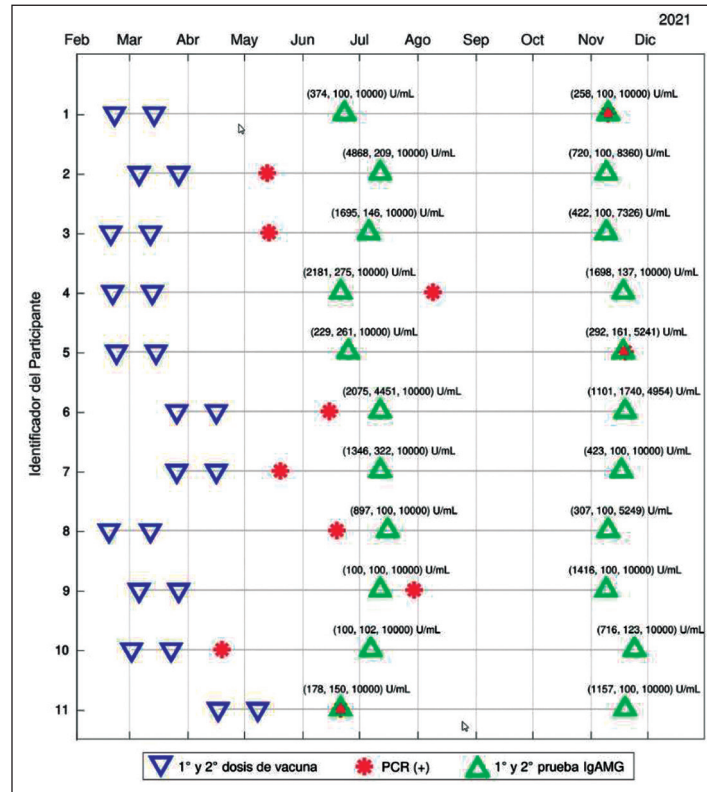


Figura 1. Trabajadores de la salud vacunados que dieron positivo para COVID-19.

En la figura 2 se observa la epidemiología molecular de las muestras SARS-CoV-2 secuenciadas en el periodo de tiempo estudiado. Las variantes Mu y Gamma fueron las más prevalentes para el departamento de Santander.

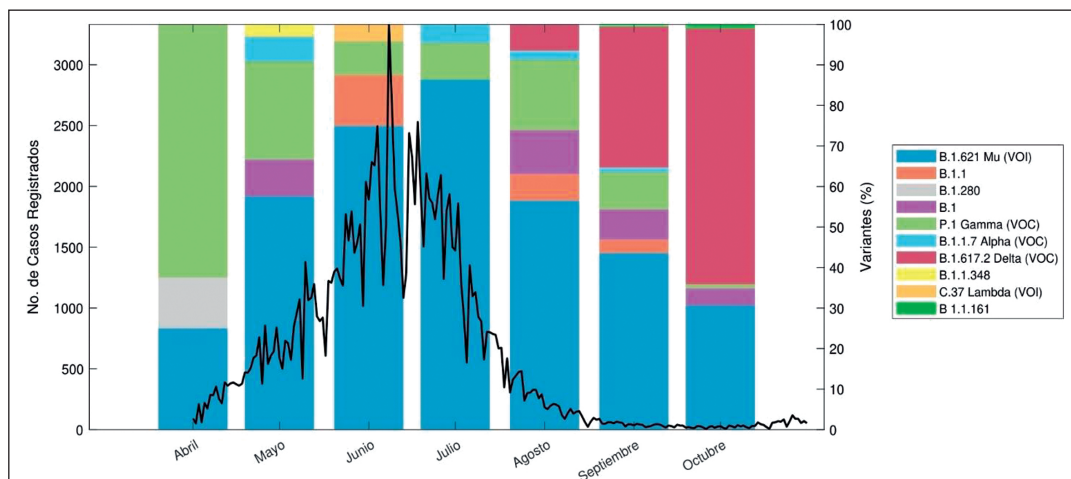


Figura 2. Variantes COVID-19 versus número de casos en Santander.

Discusión

La COVID-19 en los trabajadores de la salud es una gran preocupación para las autoridades de salud de todo el mundo. Este personal, especialmente el de primera línea de atención, corre un alto riesgo de contraer COVID-19 sintomático y asintomático por la interacción estrecha con pacientes, si no se siguen estrictamente las medidas de bioseguridad establecidas por la institución. No obstante, también pueden infectarse en el hogar, donde hay una relajación o ausencia de los protocolos de bioseguridad (8).

El mundo ha priorizado la vacunación en los trabajadores de salud, dado que, si este grupo poblacional se infecta, en especial los trabajadores de primera línea de atención, se genera un efecto inmediato en su entorno laboral cercano que puede repercutir sobre el sistema de salud en general. El aislamiento del personal de salud infectado puede afectar sustancialmente la capacidad de respuesta de una institución para atender a los pacientes.

Se evaluaron de manera periódica un total de 245 trabajadores del sector salud vinculados a la primera línea de atención para COVID-19, incluyendo médicos, enfermeras, personal administrativo y personal de servicios como aseo y hotelería. Este grupo fue seguido una vez culminó el esquema completo de vacunación (dos dosis) de BNT162b2, encontrando 11 casos positivos para COVID-19 (5%), que fueron confirmados por laboratorio, RT-PCR. Ninguno de estos casos se clasificó como COVID severo.

Se ha reportado que un régimen de dos dosis de BNT162b2 (30 µg por dosis, administrados con 21 días de diferencia) es seguro y 95 % efectivo contra la COVID-19 (virus Wuhan) en personas mayores de 16 años (9). Estos datos son coherentes con los observados en este pequeño estudio, reforzando la importancia de un esquema de vacunación completo, en especial para po-

blaciones altamente vulnerables como la aquí descrita. Vale la pena resaltar que el periodo de evaluación de este grupo poblacional fue entre abril y agosto de 2021, cuando las variantes Mu y Gamma eran codominantes en la región y representaron el 72 % de las infecciones reportadas en el departamento de Santander. La variante Mu (10,6 veces) y la Gamma (2,9 veces) han mostrado una elevada y moderada capacidad de inmunoescape en individuos vacunados con BNT162b2, inclusive con títulos altos de IgG neutralizante contra la variante de Wuhan (10). Es posible que estos resultados cambien dramáticamente actualmente con Omicron como variante dominante (figura 2).

A pesar de la vacunación, es importante continuar con los esquemas de vigilancia activa y pasiva que permitan el diagnóstico oportuno de los casos sintomáticos, y en especial de los asintomáticos. Por lo tanto, las indicaciones relacionadas con el testeo periódico de poblaciones altamente vulnerables, como la evaluada en este estudio, debería mantenerse. Este tipo de estudio debería continuarse a gran escala, para mejorar la comprensión de la incidencia de infección por SARS-CoV-2, el curso de la enfermedad y la respuesta de anticuerpos a las vacunas entre los trabajadores de salud de Colombia.

Financiación

Esta investigación recibió financiamiento del Sistema General de Regalías del Departamento de Santander, Colombia con código BPIN: 2020000100082 y BPIN: 2020000100126, con la supervisión del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias).

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los colaboradores de salud de las instituciones participantes en el estudio.

A Quimiolab por la donación de los kits AESKULISA SARS-CoV-2 S1 IgA, IgM e IgG y la asesoría científica para la estandarización de la técnica.

Referencias

1. Dooling K, McClung N, Chamberland M, Marin M, Wallace M, Bell B, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(49):1857-1859.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. [Internet]. *Minsalud.gov.co*. [consultado 1 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx>
3. Coronavirus Resources. Laboratorios Pfizer [Internet]. *Pfizer.com*. 2022 [consultado 1 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/resources>
4. COVID-19 Vaccines [Internet]. US Food and Drug Agency. Emergency Use Authorization for Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. 2022 [consultado 25 febrero 2022] Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
5. Harris, PA; Taylor, R.; Thielke, R.; Payne, J.; Gonzalez, N.; Conde, JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* 2009; 42(2):377-381.
6. Harris, PA; Taylor, R.; Minor, BL; Elliott, V.; Fernández, M.; o'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J. Biomédica. Informar.* 2019;95:103208.
7. Davis JJ, Long SW, Christensen PA, Olsen RJ, Olson R, Shukla M, et al. Analysis of the ARTIC Version 3 and Version 4 SARS-CoV-2 Primers and Their Impact on the Detection of the G142D Amino Acid Substitution in the Spike Protein. *Microbiology spectrum.* 2021; 9(3):e0180321.
8. Calcagno A, Ghisetti V, Emanuele T, Trunfio M, Fararoni S, Boglione L, et al. Risk for SARS-CoV-2 infection in healthcare workers, Turin, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(1):303-5.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
10. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada TA, Kaneda A, Nakagawa S, Sato K; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2397-2399.

Recibido: 8 de febrero de 2022

Aceptado: 7 de marzo de 2022

Correspondencia:

Norma Cecilia Serrano Díaz
normaserrano@fcv.org