

Letras

CARTA DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia y durabilidad de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 Entre los adultos estadounidenses no vacunados por historia de COVID-19

A partir del 28 de diciembre de 2021, aproximadamente el 27% de la población de EE.UU. no estaba vacunada contra el SARS-CoV-2, pero la prevalencia de la inmunidad natural sigue siendo desconocida. Los estudios de donantes de sangre pueden tener sesgos de selección y desinformación clínica.² La infección previa por COVID-19 es un posible sustituto de la inmunidad natural, pero 1 estudio sugirió que el 36% de los individuos recuperados por COVID son serológicos no respondedores.³ Incluso entre las personas que desarrollan anticuerpos, la durabilidad de esta respuesta se conoce cada 6 meses. Caracterizamos la inmunidad natural y la durabilidad a largo plazo entre los individuos no vacunados que utilizan anticuerpos anti-espigatos, la primera línea de defensa contra el SARS-CoV-2.

Métodos | Los adultos sanos que no informaron ninguna vacuna contra el SARS-CoV-2 fueron reclutados a través de 1 publicación pública en Twitter y 1 pública Anuncio de Facebook entre el 11 de septiembre de 2021 y el 8 de octubre de 2021. Los participantes completaron un cuestionario en línea sobre demografía, estado de COVID-19 y uso de máscaras. Utilizando el muestreo aleatorio ponderado (pesos relativos basados en la población estadounidense no vacunada estimada por edad, raza y etnia, y educación¹), creamos 3 grupos de muestra de igual tamaño entre aquellos que informaron una infección por COVID-19 confirmada por la prueba ("COVID-confirmado"), creyeron que tenían COVID-19 pero nunca se hicieron la prueba ("COVID-no confirmado"), y no creyeron que alguna vez tuvieron COVID-19 y nunca dieron positivo ("no-COVID"). Estos grupos fueron invitados a someterse a pruebas de anticuerpos en las instalaciones de LabCorp en todo el país.

Se realizó la detección cualitativa de anticuerpos contra la proteína antinucleocápside (N) del SARSCoV-2 (índice de corte positivo $\geq 1,0$) y la detección semicuantitativa de anticuerpos contra el dominio de unión al receptor de la proteína espiga (RBD) del SARS-CoV-2 (corte positivo $\geq 0,8$ U/ml) (Elecys; Roche Diagnostics International Ltd). Se reportan varios puntos de corte (≥ 250 U/mL, ≥ 500 U/mL, ≥ 1000 U/mL), basados en las asociaciones reportadas con la neutralización.⁴

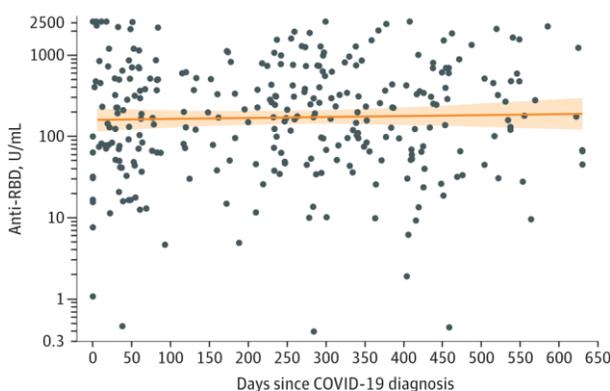
Mesa. Características de la población y resultado de anticuerpos estratificado por diagnóstico de COVID-19, confirmado o sospechoso

	Infección por COVID-19				P valuea
	Total, No. (%)	Empedernido	Sin confirmar		
No.	816	295		275246	
Edad, mediana (IQR), y	48 (37-59)	47 (37-59)	48 (37-58)	49 (38-62)	.49
Hombres	395 (48)	140 (47)	132 (48)	123 (50)	.83
Mujeres	421 (52)	155 (53)	143 (52)	123 (50)	
Raceb					.01
Afroamericano/Negro	12 (2)	4 (1)	7 (3)	1 (0,4)	
Asiático	35 (4)	16 (5)	12 (4)	7 (3)	
Blanco	669 (82)	228 (77)	221 (80)	220 (89)	
Otro	100 (12)	47 (16)	35 (13)	18 (7)	.40
Hispanob	106 (13)	43 (15)	39 (14)	24 (10)	
Asistió a la universidad	518 (64)	179 (61)	162 (59)	177 (72)	.004
Uso de mascarilla					<.001
Rutinariamente	114 (14)	53 (18)	28 (10)	33 (13)	
A veces	214 (30)	103 (35)	76 (28)	68 (28)	
Raramente	355 (44)	117 (40)	122 (44)	116 (47)	
Nunca	100 (12)	22 (8)	49 (18)	29 (12)	
Nucleocápside-positivo	440 (54)	280 (95)	138 (50)	22 (9)	<.001
Anti-RBD positivo	471 (58)	293 (99)	152 (55)	26 (11)	<.001
Acuerdo antinucleocápside/anti-RBD	779 (95)	248 (96)	219 (92)	215 (98)	<.001
Anti-RBD, U/mLc		205 (61-535)	131 (35-402)	82 (19-172)	.005
		129 (44)	50 (18)	6 (2)	<.001
		79 (27)	33 (12)	5 (2)	<.001
		43 (15)	16 (6)	4 (2)	<.001
		261 (56-387)			
mediana (IQR)c					

Abreviatura: RBD, dominio de unión a receptores. a 2 Se utilizó la prueba χ para variables categóricas (prueba exacta de Fisher para resultados raros) y la prueba de suma de rango de Wilcoxon para variables continuas. b Se recopilaron datos de raza y etnia para realizar un muestreo aleatorio ponderado entre los 3 grupos para la prueba de anticuerpos. Los participantes podían seleccionar entre categorías predefinidas afroamericanos/negros, asiáticos, blancos u otros. La etnicidad fue autoinformada. Los participantes podían seleccionar entre categorías predefinidas Hispano/Latino sí/no. c Entre los participantes con títulos positivos. [jama.com](https://www.jama.com) JAMA Publicado en línea el 3 de febrero de 2022E1 Las características de la población se compararon con el uso de χ^2 test for categorica (Fisher exact test for rare outcomes) y Wilcoxon rank-sum test for continuous variables. We used linear regression para analizar la asociación entre el tiempo después de la infección y el título de anticuerpos log. El umbral de significación estadística fue $PSP < .05$ (2-sided). Todos los análisis se realizaron utilizando Stata 17.0/SE (StataCorp).

Letras

Figure. Anti-Spike RBD Levels by Time Since COVID-19 Diagnosis



Los niveles de dominio de unión a receptores (RBD) no difirieron en meses desde entonces Diagnóstico de COVID-19 (aumento del 0,8% [IC del 95%, -2,4% a 4,2%] por mes, $P = 0,62$). Los marcadores de datos indican títulos anti-RBD individuales; curva naranja sólida con área sombreada, regresión lineal con rango de confianza del 95%.

El estudio fue aprobado por el comité de revisión de la institución Johns Hopkins. Los participantes proporcionaron un consentimiento informado electrónico.

Resultados | De las 1580 personas invitadas a someterse a pruebas serológicas, 816 (52%) lo hicieron entre el 24 de septiembre de 2021 y el 5 de noviembre de 2021. Los participantes tenían una edad media de 48,0 años, 421 (52%) eran mujeres y 669 (82%) eran blancos (Tabla). El catorce por ciento reportó el uso rutinario de mascarillas en público. La presencia/ausencia de anticuerpos antiRBD y anti-N se correlacionó (95%; Cohen $\kappa=0,908$).

Entre los 295 participantes confirmados por COVID informados, 293 (99%) dieron positivo para anticuerpos anti-RBD (≥ 250 U/mL, 44%; ≥ 500 U/mL, 27%; ≥ 1000 U/mL, 15%). Una mediana de 8.7 (IQR, 1.9-12.9; rango, 0-20) meses pasó desde el diagnóstico reportado de COVID-19. La mediana del nivel anti-RBD entre los que dieron positivo fue de 205 (IQR, 61-535) U/mL. No hubo evidencia de asociación entre el tiempo después de la infección y el título de anticuerpos (aumento del 0,8% [IC del 95%, -2,4% a 4,2%] por mes, $P = 0,62$) (Figura).

Entre los 275 participantes no confirmados del COVID-152 (55%) los anticuerpos positivos para anti-RBD (≥ 250 U/mL, 18%; ≥ 500 U/mL, 12%; ≥ 1000 U/mL, 6%). El nivel medio entre los que dieron positivo fue de 131 (IQR, 35-402) U/mL.

Entre los 246 participantes no-COVID reportados, el 11% dio positivo para anti-RBD anticuerpos (≥ 250 U/mL, 2%; ≥ 500 U/mL, 2%; ≥ 1000 U/mL, 2%). El nivel medio entre los que dieron positivo fue de 82 (IQR, 19-172) U/mL.

Discusión | En este estudio transversal de adultos estadounidenses no vacunados, se detectaron anticuerpos en el 99% de los individuos que informaron un resultado positivo del caso DE COVID-19, en el 55% que creían que tenían COVID-19 pero nunca se les realizó la prueba, y en el 11% que creían que nunca habían tenido infección por COVID-19. Se observaron niveles anti-RBD después de un resultado positivo de la prueba de COVID-19 hasta 20 meses, extendiendo los datos de durabilidad anteriores de 6 meses.⁵

Las limitaciones del estudio incluyen la falta de ensayos de neutralización directa, el hecho de que los niveles de anticuerpos por

Publicado en línea el 3 de febrero de 2022

sí solos no equivalen directamente a la ^{inmunidad},^{4,6} el diseño transversal del estudio, una muestra de conveniencia con un grado desconocido de sesgo de selección debido al reclutamiento público, los resultados de las pruebas de COVID-19 autoinformados, la población del estudio es en gran parte blanca y saludable, y la falta de información sobre infecciones irruptivas. A los participantes se les dio solo 1 mes para completar la prueba de anticuerpos, lo que puede haber contribuido a la tasa del 52% entre los invitados a la prueba.

Aunque la evidencia de inmunidad natural en sanos no vacunados US adultos upto 20 meses después de confirmada infección por COVID-19, no está claro cómo estos niveles de anticuerpos se correlacionan con la protección contra las futuras infecciones de SARS-CoV-2, particularmente con variantes emergentes. Las implicaciones para la salud pública y la comprensión a largo plazo de estos hallazgos merecen una mayor consideración.

Jennifer L. Alejo, MD
Jonathan Mitchell, MBBS
Amy Chang, MD
Teresa P. Y. Chiang, MD, MPH
Allan B. Massie, PhD, MHS
Dorry L. Segev, MD, PhD
Martin A. Makary, MD, MPH

Afiliaciones del autor: Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland.

Aceptado para su publicación: 26 de enero de 2022.

Publicado en línea: 3 de febrero de 2022. doi:10.1001/jama.2022.1393

Autor para correspondencia: Dorry Segev, MD, PhD, Departamento de Cirugía, Grupo de Investigación de Epidemiología en Trasplante de Órganos, Johns Hopkins Medical Institutions, 2000 E Monument St, Baltimore, MD 21205 (dorry@jhmi.edu).

Contribuciones del autor: El Dr. Alejo tuvo acceso completo a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de los datos. Los doctores Segev y Makary contribuyeron igualmente como autores principales.

Concepto y diseño: Alejo, Mitchell, Chang, Segev, Makary. **Adquisición, análisis o interpretación de datos:** Alejo, Mitchell, Chang, Chiang, Massie, Segev.

Redacción del manuscrito: Alejo, Mitchell, Chang, Chiang, Segev.

Revisión crítica del manuscrito por contenido intelectual importante: Todos los autores.

Análisis estadístico: Alejo, Mitchell, Chang, Chiang, Segev.

Financiación obtenida: Mitchell, Segev, Makary.

Soporte administrativo, técnico o material: Alejo, Chang, Chiang, Segev.

Supervisión: Massie, Segev, Makary.

Divulgaciones de conflictos de intereses: El Dr. Alejo informó haber recibido una subvención del

Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) (T32DK007713). El Dr. Mitchell informó haber recibido una subvención de la American Society of Transplant Surgeons Jon Fryer Resident Scientist Scholarship. El Dr. Chang informó haber recibido una subvención de NIDDK (T32DK007732). El Dr. Massie informó haber recibido subvenciones del NIDDK. El Dr. Segev informó haber recibido honorarios de consultoría y oratoria de Sanofi, Novartis, CLS Behring, Jazz Pharmaceuticals, Veloxis, Mallinckrodt, Thermo Fisher Scientific, AstraZeneca, y Regeneron y recibiendo subvenciones de NIDDK y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas. No se informó de ninguna otra divulgación.

Financiamiento / Apoyo: Este trabajo fue apoyado por donaciones caritativas de la familia Ben-Dov.

jama.com

Papel del financiador/patrocinador: La familia Ben-Dov no tuvo ningún papel en el diseño y la realización del estudio; recopilación, gestión, análisis e interpretación de los datos, preparación, revisión o aprobación del manuscrito, y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Contribuciones adicionales: Agradecemos a las siguientes personas por su ayuda con este estudio, ninguna de las cuales fue compensada por sus contribuciones: Aura T. Abedon, BS, Jake Kim, BS, Alexa A. Jefferis, BS, y Carolyn N. Sidoti, BS (Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina Johns Hopkins), por la recopilación de datos y la coordinación del estudio; y Daniel S. Warren, PhD (Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina Johns Hopkins), William A. Werbel, MD (Departamento de Medicina, Escuela de Medicina Johns Hopkins), y Macey L. Levan, JD, PhD (Departamento de Cuidados Agudos y Crónicos, Escuela de Enfermería Johns Hopkins y Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina Johns Hopkins), para apoyo administrativo y científico.

1. USAFacts. Rastreador secundario de la vacuna contra el coronavirus de EE. UU. 2021. Último acceso: 28 de diciembre de 2021. <https://usafacts.org/issues/coronavirus/>
2. Jones JM, Stone M, Sulaeman H, et al. Estimación de la seroprevalencia del SARS-CoV-2 inducida por infección y vacuna en los Estados Unidos basada en donaciones de sangre. *Letters*

Julio 2020-Mayo 2021. *JAMA*. 2021;326(14):1400-1409.

doi:10.1001/jama.2021.

15161

3. Liu W, Russell RM, Bibollet-Ruche F, et al. Predictores de no conversión después de la infección por SARS-CoV-2. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(9):2454-2458. doi:10.3201/eid2709.211042
4. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, et al; Equipo de Ensayos Inmunes; Equipo de Moderna Inc; Red de Prevención de Vacunas contra el Coronavirus (CoVPN)/Equipo de Eficacia del Coronavirus (COVE); Equipo de Bioestadística del Gobierno de los Estados Unidos (USG)/CoVPN. Análisis de correlatos inmunes del ensayo clínico de eficacia de la vacuna COVID-19 mRNA-1273. *Ciencia*. 2022;375(6576):43-50. doi:10.1126/ciencia.abm3425
5. Israel A, Shenhar Y, Green I, et al. Estudio a gran escala de la desintegración del título de anticuerpos después de la vacuna de ARNm BNT162b2 o la infección por SARS-CoV-2. *Vacunas (Basilea)*. 2021;10(1):64. doi:10.3390/vacunas10010064
6. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, 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(9):999-1009. doi:10.1016/S2213-2600(21)00220-4

