

Resultados en Navarra del estudio nacional de sero-epidemiología ENE-COVID

María Ederra Sanz^{1,2,3}, Carmen Sayón Orea¹, Judit Ansorena de Paúl^{1,2,3}, Nieves Erdozain Egüaras^{1,2,3}, Juana Vidán Alli^{1,2,3}, M^a José Galán Espinilla^{4,5}, Carmen Garde Garde¹, Jorge Díaz González¹

1. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra.
2. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
3. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra-IdiSNA
4. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea
5. Responsable de los Servicios de Salud para el estudio.

* La filiación de los autores corresponde al momento en que el trabajo de campo fue llevado a cabo.

Correspondencia:

María Ederra Sanz [maría.ederra.sanz@cfnavarra.es]

Resumen

Fundamento. España ha sido uno de los países europeos más afectados por la pandemia de COVID-19. La encuesta serológica ENE-COVID, estudio de base poblacional tiene como objetivo estimar la seroprevalencia de la infección por SARS-CoV-2 en España a nivel nacional y autonómico y su evolución temporal. Se presentan los resultados correspondientes a la Comunidad Foral de Navarra.

Metodología. Se seleccionaron 864 hogares de padrones municipales mediante muestreo aleatorio estratificado bietápico. La primera fase estudió la seroprevalencia en la primera onda epidémica mediante tres rondas, entre el 27 de abril y el 22 de junio de 2020, en las que participaron 1.865 personas (77,5% de respuesta). Respondieron a un cuestionario sobre el historial de síntomas compatibles con COVID-19 y factores de riesgo y, si estuvieron de acuerdo, donaron sangre para detección de anticuerpos en laboratorio mediante inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (IQM). Tras la desescalada se realizó una cuarta ronda del estudio, entre el 16 y el 19 de noviembre de 2020, para tener una imagen más completa de la extensión epidémica.

Resultados. La seroprevalencia en Navarra fue 14,3 %, sin diferencias por sexo pero sí mayor en personas de 50-64 años (18%) y en residentes en secciones censales con mayor nivel de renta. La tasa de seroconversión entre la primera fase (rondas 1 a 3) y la cuarta ronda del estudio fue del 7,1% (IC95%: 5,3-9,4). Alrededor de un tercio de los participantes seropositivos fueron asintomáticos, con un rango de 21,9 % (19,1-24,9) a 35,8 % (33,1-38,5).

Conclusión. Estos resultados enfatizaron la necesidad de mantener las medidas de salud pública para evitar una nueva ola epidémica.

Palabras clave. SARS-CoV-2. Navarra. ENE-COVID. Seroprevalencia. Seroconversión.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 se han realizado múltiples estudios epidemiológicos de todo tipo sobre la transmisión del SARS-CoV-2 a nivel mundial¹⁻⁸. Durante los primeros meses de la pandemia, sin embargo, la mayor parte de ellos, bien por su pequeño tamaño muestral, bien por estar diseñado para grupos concretos (donantes de sangre, trabajadores sanitarios, etc.) no pudieron proporcionar estimaciones precisas de seroprevalencia por grupos de edad en la población general.

Este es el motivo por el que, en abril de 2020, se procedió al diseño y lanzamiento del estudio ENE-COVID en España. Se trata de un amplio estudio longitudinal sero-epidemiológico, de base poblacional, cuyos objetivos fueron, por un lado, estimar la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en España mediante la determinación de anticuerpos frente al virus, con desagregación a nivel autonómico y provincial y, por otro, evaluar su evolución temporal. Fue el resultado de la colaboración entre el Ministerio de Sanidad, el Instituto de Salud Carlos III y los Servicios de Salud de todas las comunidades autónomas y de las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.

La primera fase de ENE-COVID, con sus tres rondas (del 27 de abril al 11 de mayo, del 18 de mayo al 1 de junio, y del 8 al 22 de junio), permitió estudiar la seroprevalencia en la primera onda epidémica; su informe está disponible en la página web del Instituto de Salud Carlos III⁹.

Tras la desescalada, y asociado al incremento de movilidad, se experimentó una segunda onda epidémica, de características diferentes a la anterior. Aunque la disponibilidad de test diagnósticos de infección activa en esta época era mayor que en el inicio de la pandemia, la ventana temporal de detección de la infección activa seguía siendo limitada y los test diagnósticos no eran perfectos, por lo que se hacía necesaria una aproximación serológica poblacional para tener una imagen más completa de la situación epidémica^{10,11}.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio

Se realizó un muestreo bietápico estratificado teniendo cuenta en cada unidad geográfica el número de habitantes de los municipios, tomando los hogares como unidad de muestreo, siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En Navarra se seleccionaron 36 secciones

censales (1.500 en España) y en cada una de ellas se seleccionaron 24 domicilios, cuyos residentes formaron la muestra de estudio. La descripción completa del diseño puede consultarse en el informe final⁹.

Para la medición de anticuerpos anti SARS-CoV-2 se utilizaron dos tipos de test: un test rápido de inmunocromatografía (Orient Gene Biotech COVID-19 IgG/IgM), que permite obtener resultados *in situ* para el conocimiento de los participantes y no requiere venopunción, y un inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (ARCHITECT, Abbott), abreviado IQM, que necesita una muestra de sangre extraída por venopunción¹⁰⁻¹².

El estudio incluyó también una encuesta epidemiológica con información sobre antecedentes, síntomas relacionados con COVID-19 y posibles contactos con casos confirmados o sospechosos en los 14 días previos a la encuesta.

Las estimaciones de las tasas de seroprevalencia de IgG frente a SARS-CoV-2 se realizaron asignando a cada participante del estudio un peso de muestreo inversamente proporcional a su probabilidad de selección, ajustado adicionalmente por la tasa de no respuesta específica en cada ronda según sexo, grupo de edad y nivel de renta relativo de la sección censal dentro de su provincia. Todos los análisis consideraron tanto el efecto de la estratificación por provincia y tamaño municipal, como el efecto de la agrupación por hogares y secciones censales en el error estándar de la tasa estimada de seroprevalencia y en su correspondiente intervalo de confianza.

En la segunda fase de ENE-COVID (cuarta ronda), el objetivo principal fue proporcionar estimaciones actualizadas de seroprevalencia. Los objetivos secundarios fueron estimar la tasa de seroconversiones y la evolución temporal de la presencia de anticuerpos circulantes. Para ello, en esta ronda se volvió a realizar un test rápido a toda la cohorte con el mismo diseño que en la primera fase. Sin embargo, el análisis con IQM se limitó a un subgrupo de participantes:

- a) Para estudiar la seroprevalencia se seleccionó una sub-cohorte, correspondiente aproximadamente a un 15% de las secciones censales del proyecto seleccionadas al azar, reponderadas de acuerdo con la población de la comunidad autónoma.
- b) Para analizar la evolución temporal de los anticuerpos en suero, se invitó a donar una muestra de sangre a los participantes que habían presentado, en cualquiera de las rondas de la fase previa, anticuerpos IgG detectados por cualquiera de las dos técnicas utilizadas, o bien anticuerpos IgG detectados por el test rápido en esta cuarta ronda.

Descripción del reclutamiento en Navarra

El estudio tuvo una alta participación tanto a nivel nacional como en Navarra, donde se consiguieron cifras de participación sensiblemente mejores que en el promedio nacional.

De las 2.407 personas elegibles en alguna de las tres primeras rondas, se contactó con 2.122 (88,2%), 1.866 de las cuales (87,9%) participaron en el estudio. De ellas, el 91% proporcionaron al menos una muestra de sangre.

En la cuarta ronda del estudio, llevada a cabo entre el 16 y el 29 de noviembre de 2020, participaron 1.422 personas (69,6% de la población elegible y 71,2% de la contactada). La tasa de respuesta fue mayor en los participantes con un resultado positivo en la determinación de anticuerpos IgG en alguna de las rondas previas del estudio. De los 313 sujetos seleccionados aleatoriamente en la 4ª ronda para el IMQ, 185 (59,1%) donaron muestra de sangre para su realización. También 114 sujetos con resultado positivo en rondas anteriores y 142 con resultado positivo en la cuarta ronda aceptaron la extracción de sangre para determinación de anticuerpos mediante técnicas de laboratorio.

En la tabla 1 se muestra la participación en las cuatro rondas del estudio, comparando el número de participantes con el número de personas seleccionadas que cumplían los requisitos para participar (elegibles) o con las que pudieron ser localizadas (contactadas).

Tabla 1. Personas participantes en las distintas rondas del estudio ENE-COVID en Navarra (NA) y España (ES)

Ronda	Elegibles	%		Contactadas	%		%	
		Participación			Participación		Venopunción	
		NA	ES		NA	ES	NA	ES
1	2.316	75,3	63,8	2.026	86,1	75,1	91,1	90,1
2	2.307	76,1	66,6	2.065	85,0	76,7	89,2	88,2
3	2.258	75,2	65,6	2.067	82,1	75,0	90,2	86,9
4	2.042	69,6	61,5	1.997	71,2	70,8	59,1	55,2

Características de los participantes

Por motivo de espacio no es posible mostrar las tablas con todos los datos sociodemográficos y de contacto con el virus SARS-CoV-2 de los participantes en el estudio¹³, por lo que nos limitaremos a describirlos brevemente.

En cuanto a características sociodemográficas generales de los participantes en ENE-COVID, se comprobó que un tercio de la población se encontraba entre los 40 y 59 años, la proporción de hombres y mujeres fue aproximadamente la misma (50,3% hombres) y la inmensa mayoría (94,4%) tenían nacionalidad española. Más de la mitad (53,7%) se encontraban laboralmente en activo, y dos tercios (65,5%) pertenecían a hogares compuestos por tres a cinco miembros.

Respecto a las variables relacionadas con la COVID-19, entre la primera onda epidémica y la segunda aumentó la frecuencia de personas que referían no haber tenido recientemente ni síntomas de COVID-19 (de 62,7 a 74,8%) ni contacto con sintomáticos (de 77,2 a 88,6%). Por el contrario, disminuyeron las personas sin prueba PCR realizada (de 96,7 a 61,3%) y con contacto reciente con casos COVID-19 (de 86,3 a 75,2%).

RESULTADOS

Estimaciones de seroprevalencia

Los resultados de seroprevalencia se presentan con dos indicadores complementarios: a) prevalencia actual de anticuerpos IgG, es decir, el porcentaje de personas con un resultado positivo en la banda de IgG del test rápido en cada una de las rondas del estudio, y b) prevalencia global, es decir, la proporción de personas infectadas en algún momento por el virus, basándonos en la proporción de participantes en la ronda 4 que tuvieron anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 en alguna de las cuatro rondas del estudio.

Estos resultados fueron los proporcionados por el test rápido de inmunocromatografía, ya que los resultados del IMQ no se llegaron a consolidar.

La prevalencia en Navarra (suma de los positivos de todas las rondas) fue de 14,3%, cuatro puntos porcentuales por encima de la media nacional. En la tabla 2 se presenta la prevalencia de cada ronda y global, tanto en Navarra como en España. Se observa que la seroprevalencia fue incrementando en cada una de las rondas, si bien en Navarra se encontraba en todas ellas por encima de los valores estimados para el conjunto del país.

En cada una de las tres primeras rondas, la prevalencia resultó superponible entre hombres y mujeres, siendo algo mayor en los grupos a partir de 50 años en comparación con los más jóvenes. También se apreció mayor prevalencia en trabajadores del sector sanitario y en habitantes de los mu-

nicipios más grandes. La cuarta ronda presentó alguna variación en cuanto a prevalencia, resultando más elevada en mujeres (11,3% versus 10,3%), en los grupos de edad entre 20 y 64 años, así como cuanto mayor número de personas residen en el hogar y en habitantes de secciones censales con mayor nivel de renta relativa.

Tabla 2. Prevalencia de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 en Navarra y en España

Ronda	Prevalencia (IC95%)	
	Navarra	España
1	5,7 (4,3-7,5)	5,0 (4,7-5,4)
2	6,3 (4,8-8,2)	5,2 (4,9-5,5)
3	6,6 (5,1-8,5)	5,2 (4,9-5,5)
4	10,8 (8,5-13,7)	7,1 (6,7-7,6)
Global	14,3 (11,7-17,2)	9,9 (9,4-10,4)

La prevalencia acumulada fue similar en hombres y mujeres (14% y 14,5%, respectivamente), destacando en el grupo de edad de 50 a 64 años (18%), en los hogares con mayor número de residentes y, al igual que la prevalencia en cada ronda, en habitantes de las secciones censales con mayor nivel de renta relativa. Se observó una prevalencia global más baja en los habitantes de municipios de entre 5.000 y 20.000 habitantes.

Seroconversión

En la Comunidad Foral de Navarra, la incidencia de aparición de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 fue de 0,9% entre las rondas 1 y 2, y de 0,6% entre las rondas 2 y 3, similares a las encontradas en España (0,9% y 0,8% respectivamente).

Sin embargo, como se puede apreciar en la Tabla 3, los resultados de la ronda cuatro en Navarra mostraron una incidencia de anticuerpos IgG+ en personas seronegativas en rondas previas de 7,1%, muy por encima de la media nacional (3,8%).

La proporción de nuevos seropositivos entre los negativos de la primera ronda fue superior en hombres que en mujeres (7,4 versus 6,0%) e inferior en los mayores de 65 años. Además de los antecedentes personales (síntomas clínicos, neumonía, ingreso por COVID-19, PCR o test de anti-

genos positivo), la convivencia con un caso confirmado o sospechoso, la residencia con mayor número de convivientes, así como en las secciones censales con mayor renta personal media, fueron factores asociados con una mayor proporción de seroconversión.

Tabla 3. Seroconversión en Navarra y en España

Entre rondas	Seroconversión (IC95%)	
	Navarra	España
1-2	0,9 (0,6-1,5)	0,9 (0,8-1,0)
2-3	0,6 (0,3-1,1)	0,7 (0,6-0,8)
1,2,3-4	7,1 (5,3-9,4)	3,8 (3,5-4,1)

Proporción de personas con síntomas compatibles con COVID-19 en los 14 días previos a la encuesta

La evolución del porcentaje de personas con síntomas de COVID-19 recientes, puede informar acerca de la circulación del virus. Aquellas personas participantes que comunicaron haber padecido tres o más de los síntomas relacionados con COVID-19, o una pérdida súbita del olfato y/o gusto, fueron clasificados como posibles casos COVID-19.

Entre las rondas 1 y 2 (Tabla 4), en Navarra disminuyó el porcentaje de personas con síntomas compatibles con COVID-19 (de 5,4 a 0,4%), hecho explicado por el confinamiento de la población. Tras la desescalada (y, por tanto, con el aumento de la movilidad de la población) en la ronda 3 aumentó la proporción, y volvió a aumentar en noviembre, coincidiendo con la ronda 4 del estudio. Aquí hay que tomar en consideración la circulación de otros virus estacionales causantes de síntomas similares.

Tabla 4. Frecuencia de personas con síntomas recientes compatibles con COVID-19 por ronda en Navarra y en España

Ronda	% (IC95%)	
	Navarra	España
1	5,4 (4,2-6,7)	4,0 (3,8-4,3)
2	0,4 (0,1-1,1)	0,4 (0,3-0,5)
3	2,3 (1,5-3,4)	1,1 (1,0-1,3)
4	3,3 (2,4-4,4)	3,2 (3,0-3,4)

Limitaciones y fortalezas

Como todo estudio epidemiológico, ENE-COVID presenta ciertas limitaciones, entre las que cabe destacar las siguientes:

- El estudio ENE-COVID representó a la población general no institucionalizada. Por tanto, sus resultados no fueron representativos para el colectivo de personas residentes en instituciones, y que tan castigadas se vieron por la pandemia.
- Todos los resultados se basaron en los test rápidos. Esto hizo que casos con anticuerpos inexistentes o con niveles bajos pudieran no haber sido detectados con las herramientas disponibles, lo que supondría una infraestimación de la circulación real de SARS-CoV-2.
- La prevalencia podría estar ligeramente sobreestimada, ya que la participación en la cuarta ronda fue mayor entre personas con un resultado positivo en las anteriores.
- La participación en el trabajo de campo de gran cantidad de profesionales de diferentes ámbitos (administrativo, sanitario, informático, etc..) pudo aumentar la heterogeneidad de la información registrada.
- La información epidemiológica fue autorreportada, lo que pudo ocasionar la aparición de sesgos de recuerdo y de interpretación de resultados.

PRINCIPALES CONCLUSIONES DEL ESTUDIO ENE-COVID

Aun con todo lo anterior, el estudio ENE-COVID arrojó resultados representativos de la situación pandémica en Navarra, estudiando variables relevantes para el estudio y seguimiento de la evolución de la pandemia por COVID-19 en Navarra:

- La prevalencia global en Navarra de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 fue superior a la estimada para el conjunto de comunidades y ciudades autónomas de España. Las mayores cifras se concentraron en las personas con edades entre 50 y 64 años, pertenecientes a hogares con mayor número de convivientes y a secciones censales con mayor nivel de renta. En los habitantes de municipios de entre 5.000 y 20.000 habitantes se observó la menor prevalencia. No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres.
- La seroprevalencia fue aumentando ronda a ronda, situándose en todas ellas en Navarra por encima de los valores estimados para España. En las tres primeras rondas, la seroprevalencia fue mayor en las personas mayores de 50 años, en los trabajadores sanitarios y en los

habitantes de los municipios más grandes. En la cuarta ronda esta caracterización cambió, dándose las prevalencias más elevadas en mujeres, grupos de edad entre 20 y 64 años, hogares con mayor número de convivientes y habitantes de secciones censales con mayor renta.

- La tasa de seroconversión entre las personas participantes en las primeras rondas y la cuarta se estimó en 7,1%, siendo superior en las residentes en hogares con mayor número de convivientes, así como en las secciones censales con mayor renta.
- En las personas con síntomas compatibles con la enfermedad, la prevalencia de COVID-19 aumentó con el número de síntomas, siendo especialmente alta en las personas que refirieron anosmia.
- En alguno de los grupos el tamaño muestral fue pequeño, por lo que los análisis de seroprevalencia y seroconversión en función de las características sociodemográficas y relacionadas con la COVID-19 pudieron verse afectados.

Agradecimientos

El estudio ENE-COVID fue posible gracias al trabajo e implicación de un gran número de profesionales de todos los ámbitos sanitarios, tanto a nivel de Navarra como nacional, así como a la generosidad de todos los participantes en el mismo. Entre todos se contribuyó a mejorar el conocimiento sobre la situación pandémica por SARS-CoV-2, fundamental para ayudar a su control.

BIBLIOGRAFÍA

1. BERGERI I, WHELAN MG, WARE H, SUBISSI L, NARDONE A, LEWIS HC et al. Global SARS-CoV-2 seroprevalence from January 2020 to April 2022: A systematic review and meta-analysis of standardized population-based studies. *PLoS Med* 2022; 19(11):e1004107. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004107>
2. World Health Organization (WHO). Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection. WHO; 2020. Report No.: WHO/2019-nCoV/Seroepidemiology/2020.1. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1273768/retrieve>
3. SOOD N, SIMON P, EBNER P, EICHNER D, REYNOLDS J, Bendavid E et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020. *JAMA* 2020; 323(23): 2425-2427. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8279>

4. VALENTI L, BERGNA A, PELUSI S, FACCIOTTI F, LAI A, TARKOWSKI M et al. SARS-CoV-2 seroprevalence trends in healthy blood donors during the COVID-19 Milan outbreak. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20098442>
5. FOLGUEIRA MD, MUNOZ-RUIPEREZ C, ALONSO-LOPEZ MA, DELGADO R. SARS-CoV-2 infection in health care workers in a large public hospital in Madrid, Spain, during March 2020. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20055723>
6. SNOECK CJ, VAILLANT M, ABDELRAHMAN T, SATAGOPAM VP, TURNER JD, BEAUMONT K et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in the Luxembourgish population: the CON-VINCE study. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20092916>
7. SALJE H, KIEM CT, LEFRANÇO N, COURTEJOIE N, BOSETTI P, PAIREAU J et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science 2020; 369(6500):208-211. <https://doi.org/10.1126/science.abc3517>
8. STRINGHINI S, WISNIAK A, PIUMATTI G, AZMAN AS, LAUER SA, BAYSSON H et al. Repeated seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in a population-based sample from Geneva, Switzerland. Lancet 2020; 396(10247): 313-319. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088898>
9. Gobierno de España, Sistema Nacional de Salud, Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID: informe final. Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-COV-2 en España. 6 de julio de 2020. https://portalcne.isciii.es/enecovid19/informes/informe_final.pdf
10. DELLIÈRE S, SALMONA M, MINIER M, GABASSI A, ALANIO A, LE GOFF J, et al. Evaluation of the COVID-19 IgG/IgM Rapid Test from Orient Gene Biotech. J Clin Microbiol. 2020 23;58(8): e01233-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01233-20>
11. PATEL EU, BLOCH EM, CLARKE W, HSIEH YH, BOON D, EBY Y et al. Comparative performance of five commercially available serologic assays to detect antibodies to SARS-CoV-2 and identify individuals with high neutralizing titers. J Clin Microbiol 2021; 59(2): e02257-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02257-20>
12. POLLÁN M, PÉREZ-GÓMEZ B, PASTOR-BARRIUSO R, OTEO J, HERNÁN MA, PÉREZ-OLMEDA M et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet 2020; 396 (10250): 535-544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5)
13. Gobierno de España, Sistema Nacional de Salud, Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID: cuarta ronda. Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-COV-2 en España. 29 de diciembre de 2020. Comunidad Foral de Navarra. https://portalcne.isciii.es/enecovid19/informes/informe_cuarta_ronda_15.pdf