

## ARTÍCULO ORIGINAL

# ANTICUERPOS IgG DETERMINADOS MEDIANTE ELISA DESARROLLADOS CON ANTÍGENOS DE LINAJES WUHAN Y LAMBDA EN TRABAJADORES DE SALUD VACUNADOS CON BBIBP-CORV

María García-Mendoza<sup>1,a</sup>, Nancy Merino-Sarmiento<sup>1,a</sup>, Gabriel De Lucio-Burga<sup>1,b</sup>, Manuel G. Fernández-Navarro<sup>1,c</sup>, Luis Pampa-Espinoza<sup>1,d</sup>, Gilmer Solis-Sánchez<sup>1,e</sup>, Maribel Huaranga-Núñez<sup>1,a</sup>, Miryam Palomino-Rodríguez<sup>1,f</sup>, Pamela Ríos-Monteza<sup>1,b</sup>, Lely Solari<sup>1,g</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Tecnólogo médico; <sup>b</sup> biólogo; <sup>c</sup> médico cirujano; <sup>d</sup> médico infectólogo; <sup>e</sup> cirujano dentista; <sup>f</sup> biólogo, doctor en Ciencias;

<sup>g</sup> médico infectólogo, doctora en Ciencias de la Salud.

## RESUMEN

**Objetivos.** Evaluar la respuesta de anticuerpos IgG determinada mediante ELISA utilizando antígenos de los linajes Wuhan y Lambda en trabajadores de la salud con y sin antecedente de infección por SARS-CoV-2 previa a la inmunización con la primera y segunda dosis de la vacuna Sinopharm (BBIBP-CorV). **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio analítico en trabajadores de salud mayores de 18 años. Se incluyeron 51 participantes con antecedente y 100 participantes sin antecedente de infección por SARS-CoV-2, quienes recibieron dos dosis de la vacuna Sinopharm. Los anticuerpos IgG se evaluaron 21 días después de la primera dosis, 21 días después de la segunda dosis y 3 meses después de la segunda dosis mediante una prueba de ELISA *in house* desarrollado utilizando el antígeno completo del linaje Wuhan (B) y del linaje Lambda(C.37) del virus de SARS-CoV-2. **Resultados.** En ambos grupos se observó un incremento del porcentaje de personas con anticuerpos luego de la segunda dosis, sin embargo, este porcentaje disminuyó luego de 3 meses de la segunda dosis. Se halló una diferencia significativa entre el índice de anticuerpos medido por ELISA con el antígeno del linaje Wuhan versus el ELISA con el linaje Lambda ( $p < 0,001$ ). **Conclusiones.** Existe un aumento significativo de la presencia de anticuerpos tipo IgG luego de 15 días de la segunda dosis de la vacunación con BBIBP-CORV en los participantes sin infección previa y una disminución, luego de 3 meses de la segunda dosis, de la razón de índices de reactividad de anticuerpos IgG en los ELISA desarrollados con el antígeno de la variante como en los ELISA desarrollados con la variante Lambda.

**Palabras clave:** Infecciones por coronavirus; Inmunidad Humoral; Variante SARS-CoV-2 C.37; Perú (fuente DeCS BIREME).

**Citar como:** García-Mendoza M, Merino-Sarmiento N, de Lucio-Burga G, Fernández-Navarro M, Pampa-Espinoza L, Solis-Sánchez G, et al. Anticuerpos IgG determinados mediante ELISA desarrollados con antígenos de linajes Wuhan y Lambda en trabajadores de salud vacunados con BBIBP-CORV. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2022;39(3):267-73. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2022.393.10875>.

**Correspondencia:** Luis Eduardo Pampa Espinoza; [luchopampa26@gmail.com](mailto:luchopampa26@gmail.com)

**Recibido:** 24/02/2022  
**Aprobado:** 07/09/2022  
**En línea:** 30/09/2022



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

## IgG ANTIBODY RESPONSE BY ELISA USING WUHAN AND LAMBDA VARIANT ANTIGENS IN BBIBP-CORV VACCINATED HEALTH CARE WORKERS

## ABSTRACT

**Objectives.** To evaluate the IgG antibody response by ELISA using Wuhan and Lambda antigens in health care workers with and without history of SARS-CoV-2 infection prior to immunization with the first and second doses of Sinopharm vaccine (BBIBP-CorV). **Materials and methods.** An analytical study was carried out in health care workers over 18 years of age. Fifty-one participants with history and 100 participants without history of SARS-CoV-2 infection, who received two doses of Sinopharm vaccine, were included. IgG antibodies were assessed 21 days after the first dose, 21 days after the second dose and 3 months after the second dose by in-house ELISA using the complete antigen of the Wuhan variant (B.1.1) and lambda variant (C-37) of SARS-CoV-2 virus. **Results.** Both groups showed a large increase in the percentage of people with antibodies after the second dose, however, this percentage decreased 3 months after the second dose. The difference between the antibody index measured by ELISA with Wuhan variant antigen versus the ELISA with lambda variant was significant ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** There is a significant increase in the presence of IgG type antibodies after 15 days of the second dose of BBIBP-CorV vaccination in participants without previous infection and a decrease after 3 months of the second dose in the ratio of IgG antibody reactivity indexes in ELISAs with the variant antigen as with ELISAs with the lambda variant.

**Keywords:** Coronavirus infections; Immunity Humoral; SARS-CoV-2 C.37 variant; Peru (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

Desde su primer reporte a fines del 2019 en Wuhan, China, los casos de infección por SARS-CoV-2 se expandieron a nivel global hasta alcanzar más de 404 millones en la actualidad <sup>(1)</sup>, de ellos, en territorio peruano se han identificado más de 3 363 489 casos <sup>(2)</sup> con más de 206 mil muertes, una de las tasas más altas de letalidad en el mundo <sup>(3)</sup>.

La pandemia por COVID-19 se convirtió en un desafío para la salud pública a nivel mundial, y la principal herramienta para combatirla han sido la generación de vacunas, incluyendo las de virus inactivado <sup>(4)</sup>. Las vacunas inducen respuesta inmune que protege contra las distintas variantes de la COVID-19 hasta ahora. Por otro lado, se conoce que la infección previa también genera mecanismos inmunológicos que nos salvaguardan contra infecciones sucesivas; sin embargo, las reinfecciones se están reportando con más frecuencia <sup>(5)</sup>.

Asimismo, continúa el interés por comprender mejor las complejas relaciones entre la respuesta inmune provocada por infecciones y por las vacunas contra el SARS-CoV-2. A todo esto se le agrega la complejidad de las variantes emergentes del virus y la capacidad que tienen para evadir la inmunidad previa <sup>(6)</sup>. En lo referente a las variantes del SARS-CoV-2 en el Perú, durante la segunda ola de contagios en nuestro país, se reportó la presencia de la variante Gamma (P.1) y la amplia distribución de la variante Lambda (C.37) identificada en todas las regiones del país <sup>(7,8)</sup>, siendo la variante de interés más predominante en dicha ola.

El gobierno peruano inició el Programa Nacional de Vacunación contra la COVID-19 en febrero del 2021 con la inoculación de la vacuna BBIBP-CorV <sup>(9)</sup> de virus inactivado del laboratorio Sinopharm; se priorizó al personal sanitario debido a su alta exposición al SARS-CoV-2. Sin embargo, existe poca información sobre la duración de los anticuerpos luego de la inoculación con esta vacuna. Conocer la respuesta y la duración tiene una gran importancia para implementar estrategias en salud pública en la aplicación de los *booster* en la población, o si tendría más utilidad en ciertos grupos poblacionales con factores de riesgo identificables, como pueden ser ciertos grupos de edad o por comorbilidades.

Por lo tanto, es importante conocer la respuesta en el tiempo de los anticuerpos de tipo IgG luego de la aplicación de la vacuna de virus inactivado. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la respuesta de anticuerpos IgG mediante ELISA con antígenos de variante Wuhan y Lambda en trabajadores de salud vacunados con BBIBP-CORV.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Participantes, tamaño muestral y muestreo

Se realizó un estudio analítico longitudinal en el cual se incluyó a trabajadores de salud mayores de 18 años, con y sin ante-

### MENSAJE CLAVE

**Motivación para realizar el estudio:** las vacunas son muy importantes para el control de brotes y pandemias, sin embargo, es necesario evaluar su rendimiento y duración.

**Principales hallazgos:** posterior a los tres meses de la aplicación de la vacuna contra la COVID-19, los anticuerpos IgG disminuyen significativamente y los valores de índices de reactividad hallados se han visto influenciados por los antecedentes de infección y la presencia del antígeno Lambda. Este estudio fue presentado el 28 de septiembre del 2021 en la junta de expertos del Ministerio de Salud del Perú para evaluar la decisión de aplicar la tercera dosis.

**Implicancias:** es importante continuar incentivando la investigaciones sobre la inmunidad en COVID-19 y su aplicación en las estrategias de vacunación.

cedentes de infección previa de COVID-19; el antecedente de infección se determinó según descripción de los participantes durante la obtención de la muestra de sangre, y se cotejó mediante la revisión de los resultados previos de prueba molecular o antigénica positiva (NetLabV2 y SISCOVID).

Los sujetos fueron enrolados previo a recibir la segunda dosis de la vacuna contra la infección por SARS-CoV-2, habiendo transcurrido 3 semanas (21 días) desde la primera dosis, de acuerdo con la política de vacunación nacional. Todos los participantes recibieron vacuna BBIBP-CorV de virus inactivado SARS-CoV-2 del laboratorio Sinopharm. Los participantes que no prosiguieron en el estudio fueron eliminados del análisis global.

El tamaño muestral fue calculado para la diferencia de medias con OpenEpi versión 3.01. Se consideró como valor referencial una media de  $100 \pm 22$  en el primer grupo y de  $110 \pm 20$  en el segundo <sup>(10)</sup>, un nivel de confianza del 95%, una potencia de 80% y una razón entre grupos de 1. Se determinó un tamaño muestral mínimo de 140 personas. Se empleó un muestreo no probabilístico consecutivo enrolándose a 151 trabajadores de salud, dicho enrolamiento no contempló *a priori* los antecedentes de infección previa, lo cual permitió obtener una muestra con mayor aproximación a la distribución real en la población.

### Procedimiento de recolección de muestra

Al momento del enrolamiento, los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado, además se obtuvieron datos de las características sociodemográficas (edad y sexo) y clínico patológicas (presencia de comorbilidades). De cada participante se recolectó 7 mL de sangre venosa en tubos con activador de coágulo, y se dejó a temperatura ambiente por 10 min para luego centrifugar, separar por

alícuotas (por duplicado), codificar y finalmente congelar a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

Esta obtención se realizó desde el 18 de marzo al 06 de agosto del 2021, en tres momentos: 1) luego de 21 días de la primera dosis de la vacuna; 2) luego de 21 días de la segunda dosis de la vacuna y 3) luego de 3 meses de la segunda dosis de la vacuna..

### Procedimiento de laboratorio

Se utilizaron dos pruebas de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) Indirecta desarrollada *in house* para la detección de IgG anti-SARS-CoV-2, con antígenos del virus salvaje de Wuhan (B) y variante Lambda (C.37), obtenidos de cultivos en células VERO – 81. Para el procesamiento de las muestras se recubrieron las placas con  $100\text{ }\mu\text{L}$  de antígeno en *buffer* carbonato-bicarbonato (pH: 9,6) y se colocaron a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante toda la noche. Posteriormente, las placas fueron lavadas cinco veces con PBS más Tween 20 (0,05%) (PBS-T); seguidamente, se adicionó  $100\text{ }\mu\text{L}$  de sueros y controles positivos y negativos diluidos 1/100 en *buffer* diluyente de leche (PBS-T con 5% de leche descremada) y se incubó durante 1 h a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de cinco lavados se agregó el conjugado (IgG antihumano de ratón con peroxidasa) y se incubó durante 1 h a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Luego del último paso de lavado se añadió a cada pozo  $100\text{ }\mu\text{L}$  de 3,3',5,5'- tetrametilbencidina (TMB) y se dejó reposar en un ambiente oscuro durante 5 min. La reacción colorimétrica se detuvo con solución de parada ( $\text{H}_2\text{SO}_4\text{ 2N}$ ). La densidad óptica (DO) fue medida en un lector de ELISA con filtro de  $450\text{ nm}$  y con filtro de referencia de  $630\text{ nm}$ .

El valor de corte (VC) para cada ensayo de ELISA fue calculado con el promedio de los valores de DO de los controles negativos +3 desviaciones estándar (DE).

Para definir el resultado de cada muestra se utilizó el índice de reactividad (IR) (relación de la muestra DO/VC) el cual se calculó para cada una de las muestras; interpretándose como reactivo (IR > 1), no reactivo (IR < 0.9) e indeterminado (IR: 0,9 - 1). El IR ha sido utilizado en estudios de inmunidad del SARS-CoV-2 como una variable importante de medición para comparar poblaciones con diferencias clínicas u epidemiológicas <sup>(11)</sup>.

### Análisis estadístico

El análisis de datos se llevó a cabo con el programa estadístico Stata v. 17.0 (STATA corporation, College Station, Texas, USA). Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias relativas y absolutas para variables categóricas y medianas y rangos intercuartílicos para variables numéricas. Para el análisis bivariado, (de acuerdo con haber tenido COVID-19 previamente o no) se evaluó la diferencia de medias mediante la prueba U de Mann-Whitney. Por último, se realizó una regresión de medianas para evaluar la asociación con el IR.

### Aspectos éticos

Los participantes dieron su consentimiento informado previo a su participación. El estudio cuenta con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud (RD-00301-2020-OGITT-INS.pdf); asimismo, ha sido ingresado en el Registro de Proyectos de Investigación de Salud (PRISA) mediante el código: EI00000002162.

## RESULTADOS

Se incluyeron 151 participantes, de los cuales 100 no tenían antecedente de infección previa por SARS-CoV-2; además, no se incluyeron en el análisis final a los que decidieron no continuar en el estudio, por lo que se contó con información completa de los 151 participantes. La mediana de la edad fue de 43 años, a predominio de adultos de entre 30 a 59 años ( $n=113$ , 74,8%), el 62,3% fueron mujeres ( $n=94$ ), y el 25,8% presentó alguna comorbilidad o condición de riesgo. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ) en las características sociodemográficas o clínicas entre los grupos con y sin antecedentes de infección previa (Tabla 1).

La reactividad (resultado positivo) de las muestras de sangre de los sujetos sin infección previa fue de 51% luego de 21 días de la primera dosis, subiendo a 100% a los 21 días luego de la segunda dosis, y a 94% a los 3 meses luego de la segunda dosis cuando se expuso al antígeno del virus original (B); mientras que para el linaje Lambda (C.37) la reactividad cambió de 61%, 98% y 80%, respectivamente. En las muestras de sujetos con infección previa la reactividad a B fue de 94,1%, 100% y 98%, respectivamente mientras que ante C.37 fue de 92,2%, 100%, y 98%, respectivamente (Tabla 2).

Se encontraron diferencias significativas ( $p<0,001$ ) entre los resultados de la prueba de ELISA de pacientes sin antecedentes de COVID-19 entre los 21 días luego de la primera dosis y 21 días luego de la segunda dosis ante antígeno B; los resultados ante antígeno C.37 fueron diferentes entre todos los momentos. No se encontraron cambios significativos en los resultados de la prueba de ELISA de pacientes con antecedentes de COVID-19 ( $p>0,05$ ) (Tabla 3).

Las medianas del IR de los anticuerpos totales IgG ante antígeno con virus de linaje fue de 1,6 luego de 21 días de la primera dosis; 4,8 luego de 21 días de la segunda y 2,7 luego de 3 meses de la segunda dosis; mientras que estos valores ante antígeno con linaje C.37 fueron de 1,4; 2,6 y 1,8, respectivamente. Los valores de IR fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con antecedentes de infección previa por SARS-CoV-2 ( $p<0,001$ ) (Tabla 4). El cambio en el IR entre los diferentes momentos fue altamente significativo para ambos grupos (con y sin antecedentes de COVID-19) sin distinción del antígeno evaluado (B y C.37) (Figura S1 del Material Suplementario).

**Tabla 1.** Características de las personas incluidas en el estudio, según antecedentes de COVID-19.

| Características                                   | Total<br>N=151<br><br>n (%) | Grupo evaluado  |  | Valor de p         |
|---|-----------------------------|---|--|--------------------|
|   |                             | Sin antecedentes de<br>COVID-19<br>N=100<br><br>n (%) | Con antecedentes de<br>COVID-19<br>N=51<br><br>n (%) |                    |
|   |                             | Edad (en años) <sup>a</sup>                           | 43,0 (34,0-52,0)                                     |                    |
| Grupo etario                                      |                             |   |  |                    |
| Adulto joven (19 - 29 años)                       | 15 (9,9)                    | 12 (12,0)   | 3 (5,9)  | 0,068 <sup>c</sup> |
| Adulto (30 - 59 años)                             | 113 (74,8)                  | 69 (69,0)   | 44 (86,3)  |                    |
| Adulto mayor (60 años a más)                      | 23 (15,3)                   | 19 (19,0)   | 4 (7,8)  |                    |
| Sexo  |                             |   |  |                    |
| Masculino   | 57 (37,7)                   | 42 (42,0)   | 15 (29,4)  | 0,131 <sup>c</sup> |
| Femenino  | 94 (62,3)                   | 58 (58,0)   | 36 (70,6)  |                    |
| Presencia de comorbilidades o condición de riesgo |                             |   |  |                    |
| No  | 112 (74,2)                  | 76 (76,0)   | 36 (70,6)  | 0,472 <sup>c</sup> |
| Sí  | 39 (25,8)                   | 24 (24,0)   | 15 (29,4)  |                    |
| Grupo etario de riesgo (>60 a)                    | 23 (15,2)                   | 19 (19,0)   | 4 (7,8)  | 0,071 <sup>c</sup> |
| Diabetes mellitus (Tipo 2)                        | 6 (4,0)                     | 5 (5,0)   | 1 (2,0)  | 0,664 <sup>d</sup> |
| Hipertensión arterial                             | 12 (7,9)                    | 5 (5,0)   | 7 (13,7)   | 0,107 <sup>d</sup> |
| Obesidad  | 4 (2,6)                     | 1 (1,0)   | 3 (5,9)  | 0,112 <sup>d</sup> |
| Cardiopatía                                       | 1 (0,7)                     | 0 (0,0)   | 1 (2,0)  | 0,338 <sup>d</sup> |
| Asma bronquial                                    | 3 (2,0)                     | 1 (1,0)   | 2 (3,9)  | 0,264 <sup>d</sup> |
| Cáncer  | 3 (2,0)                     | 2 (2,0)   | 1 (2,0)  | 1,000 <sup>d</sup> |
| Insuficiencia renal crónica                       | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)   | 0 (0,0)  | <sup>e</sup>       |
| EPOC  | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)   | 0 (0,0)  | <sup>e</sup>       |

N: cantidad total en el grupo, n: cantidad en la categoría, RIC: rango intercuartil.

<sup>a</sup> Variable numérica que se mide en mediana (RIC), <sup>b</sup> prueba U de Mann-Whitney, <sup>c</sup> prueba chi cuadrado de Pearson, <sup>d</sup> prueba exacta de Fisher, <sup>e</sup> valor de p no calculable por ausencia de casos.

Por último, se hizo una regresión de medianas para datos en panel ajustado por todas las variables de interés (método de selección intro) donde se identificó que los antecedentes de infección previa incrementan significativamente

el IR en 2,86; mientras que el antígeno C.37 lo reduce en 1,79 respecto al B.1.1. Se evidenció, además, que el IR a los 21 días luego de la segunda dosis respecto a los 21 días luego de la primera aumentaba significativamente en 1,31; mien-

**Tabla 2.** Prueba de ELISA ante antígeno desarrollado con linaje B y C.37, según antecedentes de COVID-19.

|                             | Virus original       |                      |                      | Lambda (C.37)        |                      |                      |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                             | 21 días LPD<br>n (%) | 21 días LSD<br>n (%) | 3 meses LSD<br>n (%) | 21 días LPD<br>n (%) | 21 días LSD<br>n (%) | 3 meses LSD<br>n (%) |
| Sin antecedente de COVID-19 |                      |                      |                      |                      |                      |                      |
| Negativo                    | 31 (31,0)            | 0 (0,0)              | 3 (3,0)              | 17 (17,0)            | 0 (0,0)              | 2 (2,0)              |
| Positivo                    | 51 (51,0)            | 100 (100,0)          | 94 (94,0)            | 61 (61,0)            | 98 (98,0)            | 80 (80,0)            |
| Indeterminado               | 18 (18,0)            | 0 (0,0)              | 3 (3,0)              | 22 (22,0)            | 2 (2,0)              | 18 (18,0)            |
| Con antecedente de COVID-19 |                      |                      |                      |                      |                      |                      |
| Negativo                    | 2 (3,9)              | 0 (0,0)              | 0 (0,0)              | 0 (0,0)              | 0 (0,0)              | 1 (2,0)              |
| Positivo                    | 48 (94,1)            | 51 (100)             | 50 (98,0)            | 47 (92,2)            | 51 (100)             | 50 (98,0)            |
| Indeterminado               | 1 (2,0)              | 0 (0,0)              | 1 (2,0)              | 4 (7,8)              | 0 (0,0)              | 0 (0,0)              |

LPD: luego de la primera dosis, LSD: luego de la segunda dosis

**Tabla 3.** Comparaciones de la inmunogenicidad determinada por anticuerpos totales IgG mediante prueba de ELISA ante antígeno B.1.1 y C.37, según antecedentes de COVID-19.

|                             | Comparaciones para virus original (B) |                      |                             | Comparaciones para Lambda (C.37) |                      |                            | Comparación de virus original (B) y Lambda (C.37) |                      |                      |
|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------------|---|----------------------|----------------------|
|                             | a vs. b <sup>†</sup>                  | b vs. c <sup>†</sup> | a vs. b vs. c <sup>††</sup> | A vs. B <sup>†</sup>             | B vs. C <sup>†</sup> | A vs. B vs. C <sup>†</sup> | a vs. A <sup>‡</sup>                              | b vs. B <sup>‡</sup> | c vs. C <sup>‡</sup> |
| Sin antecedente de COVID-19 | <0,001                                | 0,050                | <0,001                      | <0,001                           | <0,001               | <0,001                     | <0,001  | NC                   | 0,010                |
| Con antecedente de COVID-19 | 0,223                                 | 0,317                | 0,135                       | 0,046                            | 0,317                | 0,368                      | 0,005   | NC                   | 0,020                |

<sup>†</sup> Prueba de homogeneidad marginal de Stuart-Maxwell, <sup>††</sup> prueba Q de Cochran, <sup>‡</sup> prueba exacta de Fisher.

NC: no calculable.

Las letras en minúscula corresponden a muestras expuesta a virus original (B.1.1) de la siguiente manera: a=21 días luego de la primera dosis, b=21 días luego de la segunda dosis, c=3 meses luego de la segunda dosis.

Las letras en mayúsculas corresponden a muestras expuesta a variante lambda (C.37) de la siguiente manera: A=21 días luego de la primera dosis, B=21 días luego de la segunda dosis, C=3 meses luego de la segunda dosis.

tras que a los 3 meses luego de la segunda dosis respecto a los 21 días luego de la primera solo aumentaba en 0,43 (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

Es importante realizar estudios que permitan valorar el estado de la inmunidad en la población peruana frente a los distintos esquemas de vacunas que se han venido administrando <sup>(12)</sup>. El presente estudio realizado en trabajadores de salud inmunizados con la vacuna de Sinopharm tuvo este propósito. Se encontraron cambios significativos en el aumento de la respuesta humoral con IgG ( $p < 0,001$ ) en personal de salud con y sin infección previa de COVID-19 tras la aplicación de la primera y segunda dosis de vacuna BBIBP-CorV Sinopharm ante el antígeno B y C.37, evidenciando el aporte de la inmunidad humoral que experimentan ambos grupos. Xia *et al.* reportaron que la vacuna de BBIBP-CorV Sinopharm aplicada entre 21 días provocaba un aumento considerable del título de anticuerpos neutralizantes <sup>(13)</sup>.

La vacuna de Sinopharm ha reportado una eficacia de 78,1% frente a infección por COVID-19<sup>(14)</sup>, pero esta

eficacia podría haber ido disminuyendo en el tiempo de acuerdo con las distintas variantes del SARS-CoV-2 <sup>(15)</sup>. En nuestro estudio se evidenció una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) de la respuesta humoral luego de tres meses de colocada la segunda dosis de la vacuna de BBIBP-CorV en personal de salud con y sin infección previa de la COVID-19 ante el antígeno B y C.37. Jeewandara *et al.* reportaron una disminución de la respuesta de anticuerpos luego de tres meses de la colocación de la segunda dosis de vacuna de BBIBP-CorV en todos los grupos de edad <sup>(16)</sup>. Levin *et al.* reportaron que el nivel de anticuerpos neutralizantes disminuye rápidamente durante los primeros tres meses, con un descenso relativamente lento <sup>(17)</sup>. Dorian-Rose *et al.* también reportaron una disminución en los niveles de los

**Tabla 5.** Características asociadas al índice de reactividad (IR) de anticuerpos totales IgG, regresión de medianas.

| Características              | Coef <sub>ajust</sub> (IC 95%) | Valor de p |
|------------------------------|--------------------------------|------------|
| Grupo evaluado               |                                |            |
| Sin infección previa         | Referencia                     |            |
| Con infección previa         | 2,86 (2,40; 3,32)              | <0,001     |
| Antígeno evaluado            |                                |            |
| Original                     | Referencia                     |            |
| Lambda (C.37)                | -1,79 (-2,37; -1,21)           | <0,001     |
| Sexo                         |                                |            |
| Masculino                    | Referencia                     |            |
| Femenino                     | 0,15 (-0,05; 0,35)             | 0,136      |
| Grupo etario                 |                                |            |
| Adulto joven (19 - 29 años)  | Referencia                     |            |
| Adulto (30 - 59 años)        | 0,00 (-0,24; 0,24)             | 0,986      |
| Adulto mayor (60 años a más) | -0,19 (-0,51; 0,13)            | 0,246      |
| Momento de evaluación        |                                |            |
| 21 días LPD                  | Referencia                     |            |
| 21 días LSD                  | 1,31 (1,07; 1,56)              | <0,001     |
| 3 meses LSD                  | 0,43 (0,22; 0,65)              | <0,001     |

**Tabla 4.** Cambios del índice de reactividad (IR) de anticuerpos totales IgG mediante prueba de ELISA ante antígeno y C.37, según antecedentes de COVID-19.

| Antígeno               | Total          | Sin antecedente de COVID-19 N=100 | Con antecedente COVID-19 N=51 | Valor de p <sup>a</sup> |
|------------------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Virus original (B.1.1) |                |                                   |                               |                         |
| 21 días LPD            | 1,6 (0,9; 7,2) | 1,1 (0,9; 1,7)                    | 8,6 (6,3; 10,1)               | <0,001                  |
| 21 días LSD            | 4,8 (3,2; 8,1) | 3,7 (2,9; 5,1)                    | 9,0 (7,0; 10,5)               | <0,001                  |
| 3 meses LSD            | 2,7 (1,7; 6,1) | 2,1 (1,4; 3,0)                    | 7,2 (5,1; 9,1)                | <0,001                  |
| Lambda (C.37)          |                |                                   |                               |                         |
| 21 días LPD            | 1,4 (1,0; 3,8) | 1,2 (1,0; 1,5)                    | 4,9 (3,4; 5,9)                | <0,001                  |
| 21 días LSD            | 2,6 (1,9; 4,4) | 2,2 (1,6; 2,8)                    | 5,5 (3,3; 6,4)                | <0,001                  |
| 3 meses LSD            | 1,8 (1,3; 4,0) | 1,5 (1,1; 2,1)                    | 4,4 (3,1; 5,7)                | <0,001                  |

Los valores se presentan con la mediana y rango intercuartílico

<sup>a</sup> Prueba U de Mann-Whitney

LPD: luego de la primera dosis, LSD: luego de la segunda dosis

Modelo ajustado de funciones estructurales de cuantiles para datos en panel.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

LPD: luego de la primera dosis, LSD: luego de la segunda dosis

IR durante el seguimiento; sin embargo, esto generalmente ocurre luego de seis meses<sup>(18)</sup>, datos que coinciden con nuestro estudio. En Perú, un estudio realizado en una fecha posterior a nuestro muestreo observó también una disminución de la inmunidad humoral en 252 trabajadores de salud, donde solo el 47,32% presentaron anticuerpos neutralizantes 180 días después del seguimiento<sup>(19)</sup>.

Las variantes también determinan el nivel de respuesta inmune que se evalúa<sup>(20)</sup>. Nuestro estudio evaluó la respuesta a ELISA desarrollado con antígeno de la variante Lambda, que fue la predominante durante la segunda ola. Se encontró presencia de reactividad, aunque en personas inmunizadas tuvo un IR más bajo de aquellos producidos con el virus original (B)<sup>(21)</sup>. Las variantes de la COVID-19 están reportando cada vez más mutaciones y cambios en su estructura con respecto al virus salvaje de Wuhan<sup>(22)</sup>, pues las variantes Delta y Ómicron presentan más mutaciones solo en la proteína espiga, ello explica en gran parte la evasión de la inmunidad previa obtenida por vacunas o infección previa<sup>(23)</sup>.

El presente estudio resalta la necesidad de monitorizar a las personas vacunadas a lo largo de los meses. En el Perú se ha aplicado la tercera dosis de la vacuna generalmente utilizando combinaciones de distintas plataformas, lo cual es necesario evaluar de manera particular con las nuevas variantes circulantes. Esto permitirá tener un mejor panorama sobre el momento en el que será necesario colocar nuevas dosis de vacunas a nuestra población en el futuro.

La principal limitante de este estudio fue la restringida inclusión de participantes sin antecedentes de infección previa, lo

cual no permitió comparar adecuadamente dos poblaciones con proporciones similares. Otra limitante fue la poca adherencia de algunos participantes que por decisión personal decidieron no continuar, por ello se decidió no incluirlos en el análisis global. La venopunción y tomas seriadas se describieron como la causa para no continuar o retiro del estudio. Otra de las limitantes fue la no medición de la inmunidad celular que forma parte importante del sistema de defensa inmune en las personas y podría explicar la falta de correlación entre efectividad de las vacunas para prevenir infección leve o infección severa y muerte.

En conclusión, se observa un aumento importante de la respuesta humoral luego de la colocación de la primera y segunda dosis de la vacuna de Sinopharm medido a través de ELISAS desarrolladas indirecto *in house*, pero de manera posterior al tercer mes, esta respuesta disminuye significativamente. Estos resultados son importantes para implementarlos en las estrategias de vacunación para la dosis de refuerzo contra la COVID-19.

**Contribuciones de los autores:** todos los autores participaron en la concepción, reclutamiento de participantes, evaluación crítica del manuscrito y aprobación de la versión final. LRSZ y GSS participaron en el análisis estadístico. todos los autores se responsabilizan por el contenido del artículo.

**Financiamiento:** el estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

**Conflictos de interés:** todos los autores son trabajadores del Instituto Nacional de Salud.

**Archivos complementarios:** material suplementario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado el 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- COVID 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [citado el 10 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp).
- Análisis de mortalidad - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado el 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
- Los distintos tipos de vacunas que existen [Internet]. [citado el 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>.
- Garcell HG, Arias RB. Reinfección, inmunidad y prevención de la transmisión en la COVID-19. *Rev Habanera Cienc Médicas*. 2021;20(4):4101.
- Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, *et al*. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020;584(7819):115-9. doi: [10.1038/s41586-020-2380-z](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z).
- Padilla-Rojas C, Jimenez-Vasquez V, Hurtado V, Mestanza O, Molina IS, Barcena L, *et al*. Genomic analysis reveals a rapid spread and predominance of lambda (C.37) SARS-CoV-2 lineage in Peru despite circulation of variants of concern. *J Med Virol*. 2021;93(12):6845-6849. doi: [10.1002/jmv.27261](https://doi.org/10.1002/jmv.27261).
- Romero PE, Dávila-Barclay A, Salvatierra, González L, Cuicapuza D, Solis L, *et al*. The Emergence of Sars-CoV-2 Variant Lambda (C.37) in South America *Microbiol Spectr*. 2021;9(2):e0078921. doi: [10.1128/Spectrum.00789-21](https://doi.org/10.1128/Spectrum.00789-21).
- Perú inicia plan de vacunación contra COVID-19 [Internet]. [citado el 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://elperuano.pe/noticia/114960-peru-inicia-plan-de-vacunacion-contra-covid-19>.
- Zhao R, Li M, Song H, Chen J, Ren W, Feng Y, *et al*. Serological diagnostic kit of SARS-CoV-2 antibodies using CHO-expressed full-length SARS-CoV-2 S1 proteins. *medRxiv*. 2020.03.26.20042184; doi: [10.1101/2020.03.26.20042184](https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20042184).
- Ko J-H, Joo E-J, Park S-J, Baek JY, Kim WD, Jee J, *et al*. Neutralizing Antibody Production in Asymptomatic and Mild COVID-19 Patients, in Comparison with Pneumonic COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2020;9(7):2268. doi: [10.3390/jcm9072268](https://doi.org/10.3390/jcm9072268).
- Mortality Analyses [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado el 12 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>.
- Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, *et al*. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39-51. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8).
- Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, *et al*. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(1):35-45. doi: [10.1001/jama.2021.8565](https://doi.org/10.1001/jama.2021.8565).

15. Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 2020;324(13):1279–81. doi: [10.1001/jama.2020.16656](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16656).
16. Jeewandara C, Aberathna IS, Pushpakumara PD, Kamaladasa A, Guruge D, Wijesinghe A, *et al.* Persistence of immune responses to the Sinopharm/BBIBP-CorV vaccine. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(6):e621. doi: [10.1002/iid3.621](https://doi.org/10.1002/iid3.621).
17. 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(24):e84. doi: [10.1056/NEJMoa2114583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583).
18. Doria-Rose N, Suthar M, Makowski M, O'Connell S, McDermott A, Flach B, *et al.* Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *Engl J Med*. 2021;384(23):2259-2261. doi: [10.1056/NEJMc2103916](https://doi.org/10.1056/NEJMc2103916).
19. Gómez de la Torre JC, Cáceres-DelAguila JA, Muro-Rojo C, De La Cruz-Escurra N, Copaja-Corzo C. Humoral Immune Response Induced by the BBIBP-CorV Vaccine (Sinopharm) in Healthcare Workers: A Cohort Study. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7(5):66. doi: [10.3390/tropicalmed7050066](https://doi.org/10.3390/tropicalmed7050066).
20. 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;NEJMoa2114228. doi: [10.1056/NEJMoa2114228](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114228).
21. Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, Peretz A, Ben-Tov A, *et al.* Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. 2021.08.24.21262415; doi: [10.1101/2021.08.24.21262415](https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415).
22. He X, Hong W, Pan X, Lu G, Wei X. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm* (2020). 2021 Dec 16;2(4):838-845. doi: [10.1002/mco2.110](https://doi.org/10.1002/mco2.110).
23. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, Da Silva J, Bednarski E, Cho A, *et al.* Plasma Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2022;386(6):599-601. doi: [10.1056/NEJMc2119641](https://doi.org/10.1056/NEJMc2119641).