

ARTÍCULO ORIGINAL

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA HUMORAL INDUCIDA POR LA VACUNA BBIBP-CORV MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES EN PERSONAL SANITARIO PERUANO

Alonso Soto^{1,2,a}, Flor de María Charca-Rodríguez^{1b,3,b}, Mario Pareja-Medina^{1b,4c}, Manuel Fernández-Navarro^{1b,5,d}, Karina Altamirano-Cáceres^{1b,3,b}, Elizett Sierra Chávez^{1b,3,b}, Jarvis Raraz-Vidal^{1b,3,e}, Nestor Cabezudo-Pillpe^{1b,5,f}, Melissa Velarde-Rodríguez^{1b,3,b}, Andrés Alcántara-Díaz^{1b,2,g}

¹ Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas (INICIB), Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

² Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú.

³ Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú.

⁴ Hospital Nacional Carlos Lanfranco La Hoz, Lima, Perú.

⁵ Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

^a Médico internista, doctor en Ciencias Médicas; ^b médico patólogo clínico; ^c médico cardiólogo, magister en Gestión de los Servicios de Salud; ^d médico cirujano; ^e médico residente en Patología Clínica; ^f biólogo; ^g médico internista.

RESUMEN

Objetivo. Determinar el título de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína espiga (S) en personal de salud entre la 4.^a y 12.^a semana luego de haber recibido la vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm). **Materiales y métodos.** Se incluyeron 168 trabajadores de salud de dos hospitales de la región, quienes cumplían el esquema completo con vacuna de Sinopharm, y se realizó la medición de anticuerpos en suero mediante la prueba Elecsys[®] Anti-SARS-CoV-2. **Resultados.** Todos los participantes desarrollaron anticuerpos frente al dominio RBD. El valor mínimo fue de 1,78 U/mL. En 70 (41,7%) participantes se encontraron niveles iguales o por encima de 250. La media geométrica fue de 82,6 (IC 95% 67,8-100,6). Las mujeres presentaron un mayor nivel de anticuerpos. El grupo de participantes en los que se midieron anticuerpos entre las semanas 4 y 7 posvacunación mostró niveles de anticuerpos significativamente mayores que los pacientes cuyas determinaciones fueron realizadas entre las 10 y 12 semanas posvacunación. Entre los pacientes con antecedente de COVID-19, los niveles de anticuerpos se encontraron en cifras iguales o por encima de 250 U/mL en el 88% de casos, en comparación con 6% entre aquellos sin antecedente de COVID-19, (p<0,001). **Conclusión.** Todos los participantes inmunizados con la vacuna BBIBP-CorV presentaron positividad a anticuerpos frente al RBD de la proteína S del SARS-CoV-2. Es necesario evaluar la correlación entre la magnitud de los títulos y la protección frente a COVID-19 y el tiempo de protección conferido por la vacuna.

Palabras clave: Anticuerpos Neutralizantes; Vacunación; Inmunidad; COVID-19; SARS-CoV-2 (fuente: DeCS BIREME).

EVALUATION OF THE HUMORAL RESPONSE INDUCED BY BBIBP-CORV VACCINE BY DETERMINING NEUTRALIZING ANTIBODIES IN PERUVIAN HEALTHCARE PERSONNEL

ABSTRACT

Objective. To determine the titer of antibodies against the receptor binding domain (RBD) of the spike protein (S) in health personnel between the 4th and 12th week after receiving the BBIBP-CorV vaccine (Sinopharm). **Materials and methods.** We included a total of 168 healthcare workers from two hospitals in the region, who complied with the complete Sinopharm vaccine schedule; serum antibodies were measured using the Elecsys[®] Anti-SARS-CoV-2 test. **Results.** All participants developed antibodies to the RBD domain. The lowest antibody titer level was 1.78 U/mL. Levels equal to or above 250 were found in 70 (41.7%) participants. The geometric mean was 82.6 (95% CI: 67.8-100.6). Women had higher antibody levels. Participants whose antibodies were measured between 4- and 7-weeks post-vaccination showed significantly higher antibody levels than patients whose antibody levels were measured between 10- and 12-weeks post-vaccination. Among patients with a history of COVID-19, antibody levels were found to be at or above 250 U/mL in 88% of cases, compared to 6% among those without a history of COVID-19, (p<0.001). **Conclusion.** All participants immunized with BBIBP-CorV vaccine were positive for antibodies against the SARS-CoV-2 spike protein RBD. The correlation between the titer level and protection against COVID-19, as well as the length of the protection provided by the vaccine, needs to be evaluated.

Keywords: Neutralizing Antibodies; Vaccination; Immunity; COVID-19; SARS-CoV-2 (source: MeSH NLM).

Citar como: Soto A, Charca-Rodríguez FdM, Pareja-Medina M, Fernández-Navarro M, Altamirano-Cáceres K, Sierra Chávez E, et al. Evaluación de la respuesta humoral inducida por la vacuna BBIBP-CorV mediante la determinación de anticuerpos neutralizantes en personal sanitario peruano. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(4):493-500. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9244>.

Correspondencia: Alonso Soto; alonso.soto@urp.edu.pe

Recibido: 09/08/2021
Aprobado: 15/12/2021
En Línea: 22/12/2021

INTRODUCCIÓN

Desde que se inició la pandemia del SARS-CoV-2, diversos equipos de investigación a nivel mundial comenzaron el desarrollo de vacunas contra la COVID-19, principalmente de virus inactivado, proteínas recombinantes, vectorizadas y vacunas de ARN, dirigidas especialmente a generar anticuerpos frente a las proteínas de la espiga (S) del SARS-CoV-2⁽¹⁻⁶⁾. Estas vacunas han demostrado una eficacia que está en el rango de 70 a 95%⁽⁷⁻¹⁰⁾, mostrando una inmunogenicidad comparable a la desarrollada por pacientes convalecientes^(1,3,6,11,12).

Las diferentes pruebas de anticuerpos son una herramienta útil para la identificación de sujetos que han tenido una exposición previa a la COVID-19⁽¹³⁾, estos títulos de anticuerpos varían por varios factores (edad, sexo, gravedad de la enfermedad por COVID-19, y días desde la infección)⁽¹⁴⁾ y podrían disminuir sustancialmente con el tiempo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Informes elaborados por Manisty *et al.*, y Long *et al.*, han asociado la gravedad clínica de la infección con la magnitud de las respuestas iniciales de anticuerpos y la duración de los títulos de anticuerpos circulantes^(14,18), esto explicaría los niveles sostenidos de anticuerpos en pacientes hospitalizados durante 3 a 6 meses⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Los anticuerpos neutralizantes son considerados un buen marcador para la medición de las respuestas humorales⁽²²⁾. El estándar de referencia actual para su realización es el método de reducción en placa⁽²³⁾. Sin embargo, esta metodología es costosa y requiere condiciones de infraestructura y bioseguridad, inaccesibles para la mayoría de los establecimientos de salud. Una metodología útil para cuantificar los anticuerpos neutralizantes es con la medición de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor (RBD por sus siglas en inglés) de la proteína de la espícula (S) del virión. Esta determinación de anticuerpos ha demostrado una buena correlación con el método de reducción en placa considerado actualmente como el estándar de referencia⁽²⁴⁻²⁶⁾.

En Perú se reportó una alta mortalidad en el personal de salud durante la pandemia, debido a la falta de materiales de bioseguridad y al hacinamiento⁽²⁷⁾; hasta el 14 de julio fallecieron 502 médicos por complicaciones de la COVID-19^(28,29), por lo que este grupo poblacional fue considerado en la primera fase de vacunación nacional, el cual se inició en febrero; para esta fase de vacunación se utilizó la vacuna de virus inactivado BBIBP-CorV del laboratorio Sinopharm, vacuna con una eficacia reportada del 86%⁽¹⁰⁾. Al 30 de junio más del 85% de médicos recibieron la segunda dosis⁽³⁰⁾.

Aunque los ensayos clínicos de fase II de la vacuna BBIBP-CorV publicados muestran la producción de anticuerpos neutralizantes en el 99% de casos⁽⁵⁾, existen dudas sobre la inmunogenicidad en población peruana, esto motivó a las autoridades sanitarias del país a modificar el esquema de vacunación contra la COVID-19, implementando la dosis de refuerzo con la vacuna elaborada por el laboratorio Pfizer/BioNTech, a fin de una mejor respuesta inmune.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio: una de las prioridades en esta pandemia, es asegurar la eficacia de las medidas preventivas utilizadas para disminuir el contagio, por lo que debemos conocer las respuestas inmunológicas obtenidas posterior a la vacunación, lo cual es importante para una adecuada toma de decisiones. Este trabajo es un paso para conocer las complejas relaciones entre el virus y el sistema inmune, que debería ser estudiado posteriormente con mayor profundidad.

Principales hallazgos: la vacunación brinda una adecuada inmunogenicidad de la vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm).

Implicancias: se debe realizar más estudios a fin de conocer mejor el comportamiento del sistema inmune frente a la vacunación.

El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta humoral determinada mediante el título de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína espiga (S) en el personal de salud, entre la 4.^a y 12.^a semana luego de haber recibido la vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm) como indicador de la respuesta inmunitaria adquirida posterior a la vacunación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, observacional prospectivo.

Población de estudio y muestra

Personal de salud de los hospitales nacionales Hipólito Unanue y Carlos Lanfranco La Hoz, que recibió la segunda dosis de vacuna contra la COVID-19, con y sin antecedente de diagnóstico previo de dicha enfermedad. Basados en un nivel de confianza del 95%, una proporción de 50+/-10% de positividad a anticuerpos neutralizantes, se calculó un tamaño muestral de 97 participantes. Se incluyeron trabajadores de salud que recibieron la segunda dosis de vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm) frente al SARS CoV-2, que aceptaron ser parte del estudio y firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron participantes con diagnóstico de COVID-19 posterior a la vacunación y previo al dosaje de anticuerpos, VIH/SIDA, cáncer, enfermedades autoinmunes o asociadas a inmunosupresión y gestación.

Procedimientos

Luego de la aprobación del estudio por el Comité de Ética Institucional del Hospital Nacional Hipólito Unanue y obtener el visto bueno del Hospital Nacional Carlos Lanfranco La Hoz, entre el 26 y 30 de mayo se enrolaron como participantes a trabajadores de salud de las diferentes áreas del Hospital

Nacional Hipólito Unanue, y el 21 de abril a participantes de las áreas del Hospital Nacional Carlos Lanfranco La Hoz, previo consentimiento informado, que tuvieron la segunda dosis de la vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm) entre la 4.^a y 12.^a semana posvacunación. Se llenó una ficha de estudio incluyendo información sobre edad, sexo, profesión, fecha de la vacunación y antecedente de COVID-19.

Extracción de sangre venosa

La sangre se obtuvo de una vena periférica, en tubos de muestra de 5 mL con activador de coagulación para la obtención de suero. Una vez obtenidos los sueros por centrifugación, fueron conservados a 20 °C hasta su procesamiento. Los sueros que no se procesaron el mismo día, fueron conservados a +5 °C (+/- 3 °C) dentro de las dos primeras horas, hasta su procesamiento dentro de los 14 días de obtenida la muestra, según recomienda el fabricante del reactivo.

Verificación de método

Previo al análisis de las muestras, se realizó la verificación de la precisión del procedimiento de medida, siguiendo las recomendaciones de la directriz para la verificación de los procedimientos de análisis cuantitativo del Instituto Nacional de la Calidad (INACAL); se obtuvo un coeficiente de variación (CV) del laboratorio menor al CV del fabricante del reactivo, por lo que el resultado fue aceptado.

Análisis

Se analizaron las muestras que cumplieron los criterios de aceptación, mediante la prueba Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S, un inmunoensayo para la detección cuantitativa *in vitro* de anticuerpos frente el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula (S) del SARS-CoV-2 en suero y plasma humanos. La medición fue realizada en el analizador automatizado cobas® e601, que utiliza el método de electroquimioluminiscencia. El ensayo emplea una proteína recombinante que representa el RBD del antígeno S en un formato de ensayo sándwich de doble antígeno, que detecta anticuerpos de alta afinidad contra el SARS-CoV-2. Los títulos de anticuerpos detectados mostraron buena correlación con anticuerpos neutralizantes en ensayos de neutralización⁽²⁴⁻²⁶⁾; sin embargo, durante la ejecución de este artículo el método de electroquimioluminiscencia para la detección cuantitativa *in vitro* de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula (S) del SARS-CoV-2 solo contaba con aprobación de uso de emergencia por parte de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). El rango lineal es de 0,4 a 250 U/mL. Un resultado por encima de 0,8 U/mL se interpreta como reactivo^(31,32), no obstante, no se ha podido determinar puntos de corte adecuados, debido a que los valores por encima de 250 U/mL no han podido

ser considerados para el análisis estadístico. El control de calidad interno fue efectuado con Preci Control Anti-SARS-CoV-2 S.

Las pruebas fueron realizadas en el laboratorio del Hospital Nacional Hipólito Unanue para los participantes procedentes de dicho establecimiento y en el Instituto Nacional de Salud para los participantes provenientes del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz.

Análisis estadístico

Las fichas fueron ingresadas en una base de datos elaborada en el programa Microsoft Excel y exportadas posteriormente a un archivo dta. El procesamiento de datos y el análisis fue realizado en el programa estadístico Stata v16.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA). Las variables numéricas se presentan con las medidas de tendencia central y dispersión adecuadas, de acuerdo con su distribución. Se evaluó la normalidad mediante el uso de histogramas y pruebas formales. Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes. Se evaluaron los títulos de anticuerpos presentando sus medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con su distribución. La concentración media geométrica se usa para los títulos de anticuerpos porque los datos del título generalmente no se ajustan a una escala lineal. Cuando los datos están sesgados y no se distribuyen normalmente, se recomienda calcular la media geométrica en lugar de la media aritmética que puede no brindar una buena representación de los resultados⁽³³⁾. Se consideró un intervalo de confianza del 95% y un valor de p menor a 0,05 como significativo. Para la comparación de los títulos de anticuerpos frente a variables numéricas se utilizó la correlación de Spearman mientras que para la comparación con variables categóricas se utilizó la prueba de Mann Whitney o Kruskal Wallis. Debido a los diferentes momentos de vacunación y toma de muestras en los dos hospitales, un grupo de participantes se realizó el dosaje de anticuerpos entre las 4 y 6 semanas posvacunación mientras otro grupo de participantes presentó el dosaje entre las 8 y 12 semanas posvacunación. La diferencia en los tiempos de vacunación fue considerada como variable adicional. Se realizó un análisis multivariado utilizando el método de regresión lineal robusta incluyendo como variables independientes la edad, el sexo, el antecedente de COVID-19 y el momento de la vacunación. No se pudo hacer la recolección de sueros prevacunales a fin de comparar el aumento de estos en las personas estudiadas.

Consideraciones éticas

El estudio respetó los principios éticos en investigación según las Normas de Helsinki: autonomía, no maleficencia, justicia y beneficencia. El estudio cuenta con la autorización de los comités de ética del Hospital Nacional Hipólito Unanue (038-2021-CIEI-HNHU) y del Hospital Carlos Lanfranco La Hoz. Para participar en el estudio, los pacientes firmaron voluntariamente un consentimiento informado. El protocolo del presente artículo ha sido ingresado en el Registro de Proyectos de Investigación en Salud (PRISA) mediante el código: EI00000001792.

RESULTADOS

Se incluyeron 168 participantes, 108 correspondieron al Hospital Nacional Hipólito Unanue y 60 correspondientes al Hospital Lanfranco La Hoz. La mayoría de los participantes (60,1%) correspondieron al sexo femenino. La ocupación predominante fue la de médico (Tabla 1). Ninguno de los participantes desarrolló COVID-19 durante el seguimiento de hasta 3 meses luego del dosaje de anticuerpos.

Títulos de anticuerpos frente al dominio de unión de receptor (RBD) de la proteína S del SARS CoV-2

Todos los participantes desarrollaron anticuerpos frente al dominio RBD. La mediana fue de 137,05 con un rango intercuartil entre 40,04 y 250. El valor mínimo fue de 1,78 U/mL. Diecisiete participantes (10,1%) presentaron niveles por debajo de 10 U/mL y en 70 (41,7%) se encontraron niveles iguales o por encima de 250, nivel máximo de anticuerpos determinado por la prueba. La media geométrica fue de 82,6 (IC 95% 67,8-100,6). Entre los pacientes con antecedente de COVID-19 la media geométrica fue de 219,51 (IC 95% 195,04-247,06). Todos los pacientes con antecedente de hospitalización por COVID-19 tuvieron valores mayores o iguales a 250 U/mL. La distribución de anticuerpos en formal global y según sexo se puede observar en la Figura 1 y 2.

Análisis bivariado

Las mujeres presentaron un mayor nivel ($p=0,04$) de anticuerpos (media geométrica de 100,97; IC95%: 81,11-125,70) que los varones (media geométrica de 60,54; IC95% 41,90-87,48). El grupo de participantes en los que se midieron anticuerpos entre las semanas 4 y 6 posvacunación mostró niveles de anticuerpos significativamente mayores (media geométrica de 129 U/mL; IC95% 100,93-166,78) que los pacientes cuyas determinaciones fueron realizadas entre las 8 y 12 semanas posvacunación (media geométrica de 62,23 U/mL; IC95% 47,46-81,59). Los pacientes con antecedente de COVID presentaron niveles

significativamente mayores (media geométrica 219,51; IC95% 195,03-247,06) que aquellos sin antecedente de COVID (media geométrica 38,97; IC95% 30,39-49,96). Entre los pacientes con antecedente de COVID, los niveles de anticuerpos se encontraron en cifras iguales o por encima de 250 U/mL en el 88% de casos en comparación con 6% entre aquellos sin antecedente de COVID ($p<0,001$). No se encontró asociación entre la edad y los títulos de anticuerpos (coeficiente de correlación de Spearman $-0,04$; $p=0,56$). Se incluyeron 14 participantes mayores de 60 años. La media geométrica de este grupo de participantes fue de 53,44 (IC95% 21,29-134,16), en comparación con 86,11 (IC95% 70,28-105,49) sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,28$). No se encontró asociación entre trabajar en área COVID-19 o el desarrollo de síntomas posvacunación con el título de anticuerpos. El detalle de las comparaciones se muestra en la Tabla 2.

Análisis multivariado

En el modelo multivariado (Tabla 3) el antecedente de COVID-19 tuvo una asociación significativa con un mayor título de anticuerpos (coeficiente $\beta=213,87$). Ello puede interpretarse como la diferencia (ajustada al sexo y tiempo desde la segunda dosis) en el título de anticuerpos entre aquellos participantes con antecedente de COVID-19 en comparación con aquellos sin dicho antecedente. El sexo masculino se asoció con un menor título de anticuerpos (coeficiente $\beta=-8,37$). Asimismo, el tiempo entre la segunda dosis y la medición de los títulos de anticuerpos también se asoció con la presencia de menores títulos de anticuerpos (coeficiente $\beta=-6,67$)

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evidenció la presencia de respuestas de anticuerpos en la totalidad de participantes. Esto corrobora los datos evaluados en otros estudios y confirman una adecuada inmunogenicidad en la respuesta humoral. Nuestros datos son concordantes con el ensayo clínico publicado por Xia *et*

Tabla 1. Ocupación de los participantes y sintomatología posterior a la vacunación.

Ocupación	n	%	Síntomas luego de vacunación							
			Cefalea 31 (18,5%)	Cansancio 22 (13,1%)	Dolor en brazo 9 (5,7%)	Incremento de sueño 6 (3,6%)	Mareos 4 (2,4%)	Nauseas 6 (3,6%)	Fiebre 2 (1,2%)	Otros síntomas 6 (3,7%)
Médico	67	39,8	13 (19,4)	10 (14,9)	5 (7,5)	2 (3,0)	3 (4,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)
Administrativo	33	19,6	5 (15,2)	4 (12,1)	1 (3,0)	2 (6,1)	0 (0,0)	2 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tec. enfermería	28	16,7	7 (25,0)	3 (10,7)	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (3,6)	3 (10,7)
Tecnólogo	17	10,1	2 (11,8)	1 (5,9)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (5,9)
Enfermera(o)	13	7,7	2 (15,4)	3 (23,1)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (7,7)
Obstetra	8	4,7	2 (25,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tec. farmacia	2	1,2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

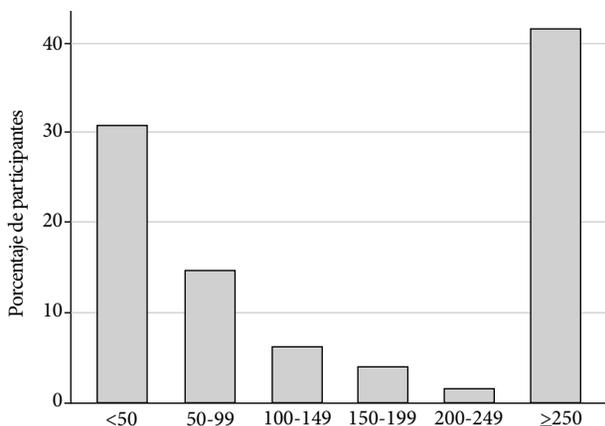


Figura 1. Distribución de títulos de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor de la proteína S en U/L en personal de salud de dos hospitales generales. Lima, Perú.

al. quienes encontraron respuestas inmunológicas adecuadas en una población de 143 vacunados, en donde el 100% de participantes aumentó los títulos de anticuerpos neutralizantes comparado con el basal previo a la inmunización⁽⁵⁾. Asimismo, recientemente un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud brinda información bastante parecida a nuestros hallazgos, en él se evaluó a 95 personas sin antecedente de infección y 34 personas con antecedente de infección por SARS-CoV-2; del primer grupo, 21 días posteriores a la primera inmunización, 31% generó anticuerpos IgG para el linaje B.1.1, y 15% anticuerpos IgG contra la variante Gamma (P.1), pero luego de 21 días, posterior a la segunda dosis con la vacuna BBIBP-Cor-V, estos porcentajes aumentan a 99 y 96%, respectivamente para cada linaje, mientras que en el grupo con

antecedente de infección por SARS-CoV-2 tras 21 días de la primera dosis 82% generó anticuerpos IgG para el linaje B.1.1 y el 77% anticuerpos IgG contra la variante Gamma (P.1), y luego de 21 días de la segunda dosis el 100% generó anticuerpos IgG contra el linaje B.1.1 y la variante Gamma⁽³⁴⁾.

Entre los factores asociados a un mayor título de anticuerpos resalta claramente el antecedente de COVID-19. Esto es predecible y hasta cierto punto una limitante, dado que no es posible distinguir las respuestas inmunológicas frente a la vacunación de las originadas por la propia infección por SARS CoV-2. En todo caso, nuestros datos son consistentes con una mayor producción de anticuerpos en aquellas personas con antecedente de COVID-19. Ello ha sido también evidenciado por un estudio el publicado por Xiangyu Chen *et al.*, en el que observaron que los títulos de anticuerpos neutralizantes mostraban una relación positiva al antecedente de la enfermedad y a la gravedad de esta, siendo mayor en aquellos pacientes con enfermedad severa⁽²²⁾.

La respuesta inmunogénica mediada por células T parece ser más intensa en mujeres, mientras que los niveles de varias quimiocinas y citoquinas innatas parece ser más alta en pacientes masculinos. Se sabe que la severidad del cuadro de COVID-19 es menor en el sexo femenino⁽³⁵⁾, y estas diferencias en la respuesta inmunológica entre mujeres y varones podría explicar las diferencias existentes en la severidad de la enfermedad.

Aunque la muestra es escasa, no parece existir una disminución de la inmunogenicidad con la edad. Sin embargo, se requieren estudios con mayor población para determinar si existen diferencias significativas al respecto. En tal sentido, es importante señalar que los datos en personas con más de 60 años son escasos y se suele interpretar de manera equivocada como

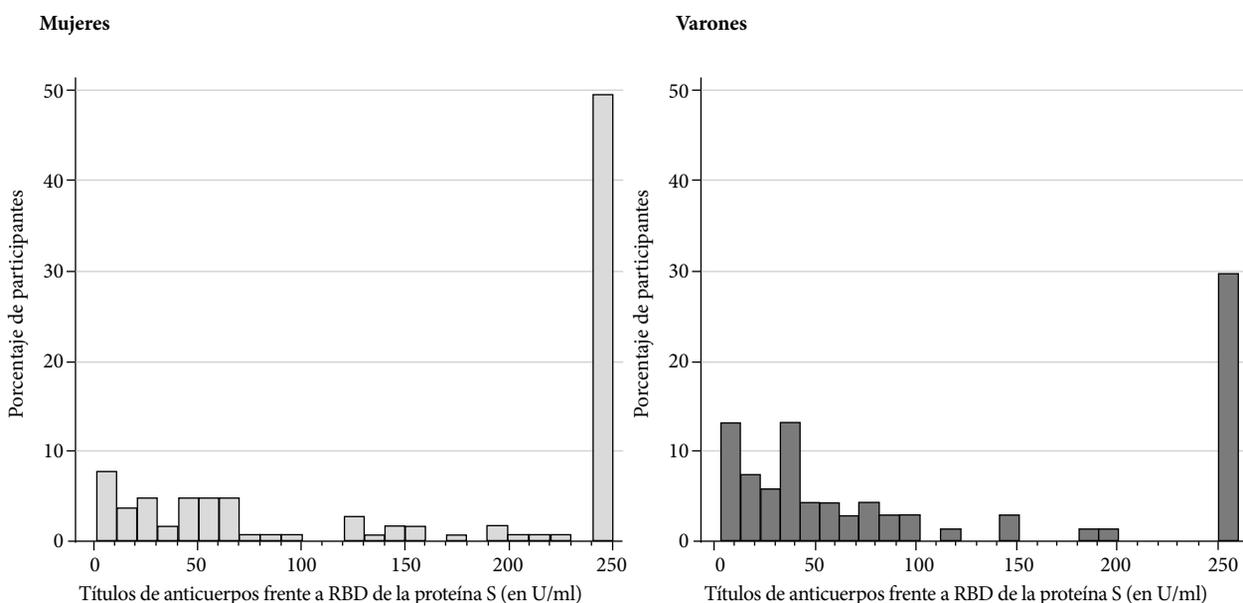


Figura 2. Comparación de títulos de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor en mujeres y varones. El límite máximo de detección de la prueba es de 250 U/L.

Tabla 2. Medianas y medias geométricas de niveles de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor de la proteína S en U/L en personal de salud de dos hospitales generales. Lima, Perú.

	n = 168	%	Media geométrica (IC95%)	Mediana (RIC)	Valor de p ^a
Sexo					
Femenino	102	60,7	100,97 (81,11-125,70)	150,30 (51,06 - 250)	0,04
Masculino	66	39,3	60,54 (41,90-87,48)	77,22 (22,74 -250)	
Diabetes mellitus					
No	162	96,4	82,11 (67,50-99,88)	122,95 (39,88-250)	0,27
Sí	6	3,6	96,80 (9,31-1007,00)	250 (206,50-250)	
Hipertensión arterial					
No	158	94,0	79,83 (65,03- 98,00)	121,40 (39,88-250)	0,18
Sí	10	6,0	141,35 (63,46- 314,83)	250 (206,50-250)	
Asma					
No	160	95,2	84,00 (68,68- 102,72)	143,75 (40,04-250)	0,43
Sí	8	4,8	58,96 (16,21-214,44)	83,91 (24,66-233,5)	
Trabaja en área COVID-19					
No	92	54,8	89,75 (68,28-117,97)	195,90 (45,08-250)	0,23
Sí	76	45,2	74,68 (55,82-99,92)	104,39 (31,22-150)	
Antecedente COVID-19					
No	95	56,5	38,97 (30,39-49,96)	47,45(20,52-90,39)	<0,001
Sí	73	43,5	219,51 (195,04-247,06)	250 (250-250)	
Tiempo entre segunda dosis y determinación de anticuerpos					
4 a 7 semanas	62	36,9	129,74 (100,93-166,78)	250 (62,30-250)	<0,001
10 a 12 semanas	106	63,1	62,23 (47,46-81,59)	72,38 (24,09-250)	
Síntomas luego de segunda dosis de vacuna					
No	90	53,6	88,36 (68,56-113,88)	143,75 (41,98-250)	0,77
Sí	78	46,4	76,40 (55,76-104,69)	122,90 (34,83-250)	

^a Prueba U de Mann Whitney para evaluar las diferencias de medianas
RIC: rango intercuartil; IC95%: intervalos de confianza al 95%.

inefectividad de la vacuna en esta población. Sin embargo, se ha encontrado en estudios publicados que en el grupo mayor de 60 años seroconvertían en un 100%, dependiendo de las dosis empleadas en la vacuna⁽³⁴⁾.

Por otro lado, el antecedente de COVID-19 se asocia con mayores respuestas inmunológicas. Se ha planteado que en pacientes con antecedentes de COVID-19 y un sistema inmune adecuado, podría ser necesario una sola vacuna⁽³⁶⁾. Sin embargo, existe un número apreciable de pacientes que no presentan niveles de anticuerpos elevados, por lo cual no podríamos hacer una recomendación al respecto. Queda como interrogante la correlación entre los títulos y la capacidad de protección frente a infección por SARS-CoV-2.

Nuestro estudio presenta como limitación el no haber determinado la presencia de anticuerpos neutralizantes de

manera directa, por lo que no podemos, necesariamente, inferir que las respuestas inmunológicas evidenciadas impliquen necesariamente una protección desde el punto de vista clínico; asimismo, la prueba utilizada para la detección de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula (S) cuenta solamente con la aprobación para su uso de emergencia, sin embargo, se ha visto una buena correlación con las pruebas de neutralización por reducción de placas. Otra limitación encontrada es tener puntos de corte demasiado amplios, no pudiendo comparar los valores por encima de 250 U/mL, no obstante, el estudio busca medir la seroconversión encontrándose que todos los participantes logran seroconvertir independientemente de los títulos hallados. También se ha presentado como limitación el no contar con sueros

Tabla 3. Modelo de regresión robusta para niveles de anticuerpos frente al dominio de unión al receptor de la proteína S en U/L en personal de salud de dos hospitales generales. Lima, Perú.

Variable	Coefficiente beta	IC95%	Valor de p
Antecedente de COVID-19	213,87	208,24; 219,49	<0,001
Sexo masculino	-8,37	-14,09; -2,65	0,004
Dosaje de 10 a 12 semanas posvacunación ^a	-6,67	-12,51; -0,82	0,026

^aEn comparación con aquellos vacunados entre 4 a 7 semanas.
IC95%: intervalos de confianza al 95%.

prevacunales a fin de comparar el incremento proporcionado por la vacuna, sin embargo, para fines de este estudio esta limitación no ha interferido en las conclusiones. Por otro lado, la respuesta frente a las nuevas variantes puede ser diferente, tal como ha sido evidenciado en la menor capacidad neutralizante de la vacuna BBIBP-CorV frente a la variante B.1.351 ⁽³⁷⁾.

Considerando que la vacuna utilizada se basa en un virus inactivado, es razonable hipotetizar que la protección pueda ser por un tiempo limitado, dado que la inmunidad natural en el caso de COVID-19 parece diluirse al cabo de algunos meses tal como lo sugieren las experiencias de Manaos donde pese a haberse obtenido prevalencias de más del 70% (y por ende postulado la inmunidad de rebaño), se evidenció una segunda ola de proporciones significativas. En virtud de ello, puede ser razonable considerar una dosis de refuerzo al cabo de algunos meses, en personal de salud, particularmente en trabajadores de primera línea, de acuerdo con las recomendaciones emitidas por instituciones reguladoras como el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades y la Organización Mundial de la Salud, priorizando siempre la salud colectiva. Sin embargo, consideramos erróneo afirmar que la vacuna utilizada no tenga

utilidad, lo cual puede motivar la renuencia a la vacunación, tal como ha venido sucediendo con la negativa del gremio de profesores de zonas rurales a quienes se les viene ofreciendo la vacunación con BBIBP-CorV.

En conclusión, nuestros datos evidencian una adecuada inmunogenicidad de la vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm) evaluada mediante los anticuerpos frente al RBD. Sin embargo, es necesario evaluar la correlación entre la magnitud de los títulos y la protección frente a COVID-19 y el tiempo de protección conferido por la vacuna.

Contribuciones de los autores: todos los autores participaron en la concepción, reclutamiento de participantes, evaluación crítica del manuscrito y aprobación de la versión final. AST y JRV participaron en el análisis estadístico y elaboraron la versión preliminar del manuscrito. Todos los autores se responsabilizan por el contenido del artículo.

Financiamiento: autofinanciado. Los insumos para el dosaje de anticuerpos en el Hospital Hipólito Unanue fueron donados por el laboratorio ROCHE, quienes no tuvieron rol alguno en esta investigación.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-31. doi: 10.1056/NEJMoa2022483
- Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science.* 2020;368(6494):945-6. doi: 10.1126/science.abb8923.
- Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586(7830):516-27. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
- Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet.* 2020;395(10240):1845-54. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
- Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, *et al.* Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39-51. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
- Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Ramstersorfer S, *et al.* Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10249):467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
- Cyranoski D. Arab nations first to approve Chinese COVID vaccine — despite lack of public data. *Nature.* 2020 Dec;588(7839):548. doi: 10.1038/d41586-020-03563-z.
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2021;396(10267):1979-1993. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1.
- Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al.* Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vac-

- cine Candidates. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2439-50. doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
13. Dillner J, Elfström KM, Blomqvist J, Eklund C, Lagheden C, Nordqvist-Kleppe S, *et al.* Antibodies to SARS-CoV-2 and risk of past or future sick leave. *Sci Rep.* 2021;11(1):5160.
 14. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-848. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.
 15. Chen W, Xu Z, Mu J, Yang L, Gan H, Mu F, *et al.* Antibody response and viraemia during the course of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Microbiol.* 2004;53(Pt 5):435-8.
 16. Payne DC, Iblan I, Rha B, Alqasrawi S, Haddadin A, Al Nsour M, *et al.* Persistence of Antibodies against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(10):1824-6. doi: 10.3201/eid2210.160706.
 17. Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussièrès G, Richard J, Duerr R, Laumaea A, *et al.* Cross-Sectional Evaluation of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike. *Cell Rep Med.* 2020;1(7):100126. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100126.
 18. Manisty C, Treibel TA, Jensen M, Semper A, Joy G, Gupta RK, *et al.* Time series analysis and mechanistic modelling of heterogeneity and sero-reversion in antibody responses to mild SARS-CoV-2 infection. *EBioMedicine.* 2021;65:103259. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103259.
 19. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, *et al.* Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science.* 2020;370(6521):1227-1230. doi: 10.1126/science.abd7728.
 20. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, *et al.* Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020;5(52):eabe0367. doi: 10.1126/sciimmunol.abe0367.
 21. Glück V, Grobecker S, Tydykov L, Salzberger B, Glück T, Weidlich T, *et al.* SARS-CoV-2-directed antibodies persist for more than six months in a cohort with mild to moderate COVID-19. *Infection.* 2021;49(4):739-746. doi: 10.1007/s15010-021-01598-6.
 22. Muruato AE, Fontes-Garfias CR, Ren P, Garcia-Blanco MA, Menachery VD, Xie X, *et al.* A high-throughput neutralizing antibody assay for COVID-19 diagnosis and vaccine evaluation. *Nat Commun.* 2020;11(1):4059. doi: 10.1038/s41467-020-17892-0.
 23. Bewley KR, Coombes NS, Gagnon L, McInroy L, Baker N, Shaik I, *et al.* Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by wild-type plaque reduction neutralization, microneutralization and pseudotyped virus neutralization assays. *Nat Protoc.* 2021;16(6):3114-3140. doi: 10.1038/s41596-021-00536-y.
 24. Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau HF. Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays. *J Clin Virol.* 2020;129:104480. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104480.
 25. Müller L, Ostermann PN, Walker A, Wienemann T, Mertens A, Adams O, *et al.* Sensitivity of commercial Anti-SARS-CoV-2 serological assays in a high-prevalence setting. medRxiv. 2020;2020.06.11.20128686. doi: 10.1101/2020.06.11.20128686v2.
 26. Rubio-Acero R, Castelletti N, Fingerle V, Olbrich L, Bakuli A, Wölfel R, *et al.* In Search of the SARS-CoV-2 Protection Correlate: Head-to-Head Comparison of Two Quantitative S1 Assays in Pre-characterized Oligo-/Asymptomatic Patients. *Infect Dis Ther.* 2021;1-14. doi: 10.1007/s40121-021-00475-x.
 27. Raraz-Vidal JG, Allpas-Gomez HL, Torres-Salome FK, Cabrera-Patiño WM, Alcántara-Leyva LM, Ramos-Gómez RP, *et al.* Condiciones laborales y equipos de protección personal contra el Covid-19 en personal de salud, Lima-Perú. *Rev Fac Med Humana.* 2021;21(2):335-45. doi: 10.25176/rfmh.v21i2.3608.
 28. Colegio Médico del Perú. Médicos fallecidos por COVID-19 en Iberoamérica [Internet]. Colegio Médico del Perú - Consejo Nacional. [citado 19 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/medicos-fallecidos-por-covid-19-en-iberoamerica>.
 29. Galán-Rodas E, Tarazona-Fernández A, Palacios-Celi M. Riesgo y muerte de los médicos a 100 días del estado de emergencia por el COVID-19 en Perú. *Acta Med Peru.* 2020;37(2):119-21. doi: 10.35663/amp.2020.372.1033.
 30. Colegio Médico del Perú. Vacunómetro-CMP [Internet]. Colegio Médico del Perú - Consejo Nacional. [citado 30 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/vacunometro-cmp/>.
 31. ROCHE. Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S. Package Insert 2020-09, V1.0;Material Numbers 09289267190 and 09289275190 [Internet]. Diagnostics. 2021 [citado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/electsys-anti-sars-cov-2-s.html>.
 32. Riestler E, Findeisen P, Hegel JK, Kabesch M, Ambrosch A, Rank CM, *et al.* Performance evaluation of the Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S immunoassay. medRxiv. 2021;03.02.21252203. doi: 10.1101/2021.03.02.21252203v1.
 33. World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Geneva: WHO; 2021, Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9>.
 34. Garcia-Mendoza MP, Fernandez-Navarro M. Informe técnico: Anticuerpos IgG y anticuerpos neutralizantes en personas que han recibido la vacuna BBIBP-CorV [Internet]. Repositorio Científico. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/1311/Rep21-ant.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
 35. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020;588(7837):315-20. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
 36. Dolgin E. Is one vaccine dose enough if you've had COVID? What the science says. *Nature.* 2021;595(7866):161-2. doi: 10.1038/d41586-021-01609-4.
 37. Wang G-L, Wang Z-Y, Duan L-J, Meng Q-C, Jiang M-D, Cao J, *et al.* Susceptibility of circulating SARS-CoV-2 variants to neutralization. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2354-6. doi: 10.1056/NEJMc2103022.