

ARTÍCULO ORIGINAL

Cuantificación de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en el personal de salud vacunado del Hospital Rawson de la provincia de Córdoba

Quantification of IgG antibodies against SARS-CoV-2 on the staff of the Rawson Hospital, Córdoba Province, Argentina

Barrientos Alvarado, Carla Daniela¹; Zini, Cecilia¹, Collino, Cesar Juan Gerardo^{1,2}

¹Servicio de Laboratorio, Hospital G. Rawson, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina

²Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CIBICI-CONICET), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

*Barrientos Alvarado, Carla Daniela; Caleta Olivia, Santa Cruz, C.P. 9011 Hospital Rawson de la Provincia de Córdoba.

Resumen

Introducción: En diciembre del 2020, se implementó el ensayo IgG II contra el SARS-CoV-2 y, a su vez, a partir del 29 de diciembre del 2020, comenzó en todo el país la inmunización con la vacuna *Sputnik V*. Objetivo: Cuantificar en mujeres y hombres los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 producidos en respuesta a la vacunación con *Sputnik V* evaluando si los mismos presentan diferencias entre pacientes que cursaron la infección y los que no, y también, si difieren por sexo. Materiales y métodos: Se recolectaron muestras de suero del personal de salud del Hospital Rawson a los 14, 42 y 60 días después de la primera dosis de vacuna. Las muestras fueron clasificadas por sexo y con base en la infección o no precedente por SARS-CoV-2. La cuantificación de los anticuerpos fue realizada con el kit SARS-CoV-2 IgG II Quant y el análisis estadístico, con el software *InfoStat* utilizando el test Mann - Whitney. El nivel de significancia fue del 5 %. Resultados: El sexo no sería un factor diferenciador en la concentración de anticuerpos en pacientes que no cursaron previamente la infección ($p > 0,05$), en los días 14, 42 y 60. En personas que padecieron la infección, no existen diferencias significativas en los días 14 y 60 ($p > 0,05$), pero sí, en el día 42 posterior a la vacunación ($p < 0,05$). Las personas con infección previa presentan concentraciones de anticuerpos más altas que los individuos que no la padecieron ($p > 0,05$). Conclusión: Distintos estudios plantean que una dosis de vacuna en personas que cursaron la infección por SARS-CoV-2 produce un aumento significativo tal en la concentración de anticuerpos que la segunda dosis podría posponerse. Esto justificaría la vacunación con dos dosis de personas que no padecieron la enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, infección, anticuerpos, vacunación, SARS-CoV-2, pandemia.

Abstract

Introduction: The quantitative assay called IgG II against SARS-CoV-2 has been available on the market since December 2020, and the nationwide vaccination of the population with Sputnik V began on December 29, 2020. Aim: To quantify the IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies produced in women and men in response to vaccination with Sputnik V, and to evaluate whether they differ between patients who had the infection and those who did not and whether they differ between sexes. Materials and Methods: Post-vaccination samples of the staff of the Rawson Hospital, Córdoba Province, Argentina, were collected 14, 42, and 60 days after the first dose of the Sputnik V vaccine. Samples were classified by sex and based on SARS-CoV-2 infections or not. The antibodies were quantified with the SARS-CoV-2 IgG Quant kit. The data were statistically analyzed with the software InfoStat using the Mann-Whitney test. The level of significance was 5%. Results: Sex would not be a differentiating factor in the concentration of antibodies in patients without previous infection ($p > 0.05$) on days 14, 42, and 60 post-vaccination. Patients who had suffered the infection showed no significant differences on days 14 and 60 post-vaccination ($p > 0.05$), but on days 42 post-vaccination ($p < 0.05$). Conclusion: Different reports have concluded that a dose of vaccination in people previously infected with SARS-CoV-2 results in a significant increase in the concentration of antibodies and, thus, the second dose could be postponed. This would justify the vaccination with two doses for the people who did not suffer from the disease.

Keywords: COVID-19, infection, antibodies, vaccination, SARS-CoV-2, pandemic.

Introducción

Los primeros casos de neumonía severa a causa del nuevo coronavirus fueron reportados en Wuhan, China en diciembre del 2019¹⁻³. La infección por SARS-CoV-2 genera diversos síntomas, que van de leves a severos^{4,5} y que incluyen: fiebre, tos, disnea, mialgias, faringitis, diarrea, neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), falla multiorgánica, tormenta de citoquinas, daño endotelial y eventos trombóticos^{5,6}. Alrededor del 80 % de los pacientes infectados presenta sintomatología moderada^{2,3,7,8}, mientras que un cuadro severo (hipoxia o afectación pulmonar >50 %) se presenta en aproximadamente 15 % de los pacientes y un cuadro crítico (falla respiratoria, falla multiorgánica o shock), en alrededor del 5 %^{7,8}.

El SARS-CoV-2 se transmite por gotas respiratorias, contacto directo con fómites, contacto estrecho de persona a persona y por generación de aerosoles; ingresa al hospedador por vía nasal e infecta células pulmonares⁹. El receptor funcional para SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)¹⁰, que se expresa tanto en células epiteliales alveolares y en enterocitos del intestino delgado como en células endoteliales de venas y del músculo liso¹¹. La proteína *spike* (S) de este virus se une a receptores de reconocimiento de patrones (PRR) activando la liberación de citoquinas, tales como los interferones tipo I y III, principalmente, y también TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 (interleuquina 6) e IL-18 (interleuquina 18). Existe evidencia de que la respuesta de células mieloides desreguladas podría conducir a los síndromes característicos de la COVID-19 como el síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA), síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y linfopenia^{11,12}.

Estudios preliminares de la COVID-19, así como estudios de otros coronavirus relacionados, evidencian que IL-6, IL-1 (interleuquina 1-beta) e IFN-I/III, secretados por un epitelio pulmonar infectado, podrían inducir perfiles inflamatorios en macrófagos residentes, mientras se reclutan monocitos inflamatorios, así como granulocitos y linfocitos de la circulación. La liberación sostenida de IL-6 y TNF- α por parte de los monocitos que ingresan al tejido pulmonar podría conducir a varias cascadas de hiperinflamación. Los macrófagos podrían amplificar estas respuestas disfuncionales¹¹⁻¹³. La tormenta de citoquinas y el síndrome de linfohistiocitosis hemofagocítica (SHLH) estarían relacionados con la inducción de *NETosis* y microtrombosis, que agravan la severidad del cuadro¹¹⁻¹³. Valores de ferritina y de IL-6 elevados sugerirían que la mortalidad podría estar asociada a una hiperinflamación secundaria a la infección viral^{6,13}. En este sentido, la inflamación causada por el SARS-CoV-2 puede resultar en una tormenta de citoquinas que podrían llevar a una falla multiorgánica, lo cual estaría asociado a una elevada morbimortalidad¹⁰.

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se realiza en muestras de hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos a los cuales se los somete a la prueba de *rt-PCR*. La especificidad de esta prueba ha sido reportada en un 100 %¹⁴ debido a que el diseño del *primer* es específico de la secuencia del genoma del

SARS-CoV-2. Sin embargo, se reporta una relativa cantidad de resultados falsos negativos en este test, lo cual podría deberse a recolectar la muestra en un momento inadecuado del proceso de la infección o a una falla en la técnica de muestreo¹⁴. Al valorar la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 cuantificando anticuerpos de tipo IgG e IgM, es posible detectar individuos cuya manifestación clínica fue leve o nula¹⁴⁻¹⁶.

El ARN del SARS-CoV-2 codifica para cuatro proteínas estructurales: *spike* (S), compuesta por dos subunidades: S1 y S2, membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). El dominio de unión al receptor (RBD) está incluido dentro de la subunidad S1¹⁴⁻¹⁵. La mayoría de los anticuerpos producidos durante la infección reaccionan contra la proteína N del virus, aunque los anticuerpos contra la proteína S son considerados más específicos y también correlacionan con la capacidad neutralizante¹⁷.

El 29 de diciembre del 2020, comenzó la vacunación de la población con la vacuna Gam-COVID-Vac (*Sputnik V*), basada en dos vectores adenovirales distintos (rAd26 y rAd5), suministrados en dos dosis en un lapso de 21 días. Ambos vectores codifican para el gen de la glicoproteína S. Una dosis contiene $[1,0 \pm 0,5] \times 10^{14}$ partículas virales para cada adenovirus recombinante, a la vez que, el gen de la proteína S del virus para inyección intramuscular^{18,19}.

Con este esquema, se documentó que, a los 21 días de la primera dosis, la eficacia de esta vacuna fue del 91,6 % y que no se presentaron casos de COVID-19 moderados o severos por lo cual, frente a estas presentaciones clínicas, la eficacia fue del 100 %¹⁸.

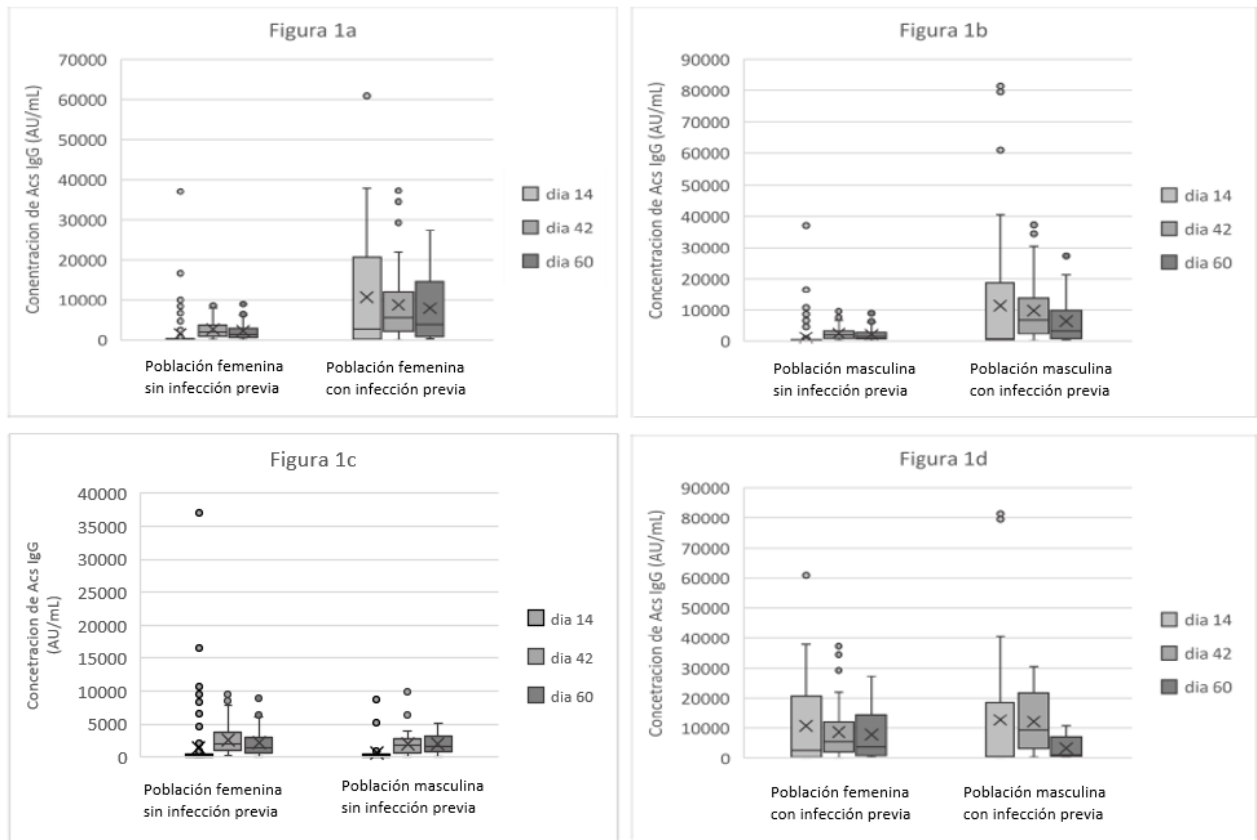
Al cuantificar los anticuerpos IgG anti-RBD, se observó un 98 % de seroconversión a los 42 días en los pacientes a los cuales se les suministró la vacuna y una seroconversión del 15 % en el grupo placebo¹⁸.

Al categorizar como grupo prioritario al personal de salud, siguiendo los lineamientos de la Campaña Nacional de Vacunación para COVID-19, sus integrantes comenzaron a recibir la primera dosis el 29 de diciembre del 2020¹⁹. A su vez, en ese mes, salió al mercado el ensayo cuantitativo IgG II para SARS-CoV-2, un inmunoensayo de micropartículas, quimioluminiscente (CMIA), diseñado para detectar anticuerpos de clase IgG contra la proteína RBD de la subunidad S1 de la proteína *spike* del SARS-CoV-2 de manera cualitativa y cuantitativa en suero y plasma de humanos en los equipos ARCHITECT (Abbott).

Previamente, en nuestro hospital contábamos con dos kits para la detección semicuantitativa de los anticuerpos: SARS-CoV-2 IgM, diseñado para detectar anticuerpos IgM frente a la proteína *spike* del SARS-CoV-2, y SARS-CoV-2 IgG, que detecta anticuerpos IgG contra la nucleocápside del SARS-CoV-2. Debido a que los vectores utilizados en la vacuna *Sputnik V* codifican para la proteína S del virus, el kit SARS-CoV-2 IgG no podría utilizarse para evaluar respuesta humoral frente a esta vacuna.

Para evaluar el desempeño de este kit, se realizó un trabajo conjunto con el Instituto de Virología "Dr. J.M. Vanella" (InViv) en el que se comparó esta técnica con la metodología

Figura 1. Cuadros comparativos de concentración de anticuerpos durante distintos días de extracción (14, 42 y 60) de poblaciones sin infección previa y con infección previa y de poblaciones masculina y femenina



- 1a. Comparación de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 (AU/mL) de la población femenina que no contrajo COVID-19 frente a la población femenina con infección previa conocida a lo largo de los días 14, 42 y 60 posteriores a la primera dosis de Sputnik V. 1b. Comparación de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 (AU/mL) de la población masculina que no contrajo COVID-19 frente a la población masculina con infección previa, a lo largo de los días 14, 42 y 60 después de la primera dosis de Sputnik V. 1c. Comparación de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 (AU/mL) entre población femenina que no contrajo COVID-19 y población masculina que tampoco contrajo la infección, a lo largo de los días 14, 42 y 60 después de la primera dosis de Sputnik V. 1d. Comparación de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 (AU/mL) de población femenina que sí contrajo COVID-19 y población masculina que también contrajo la infección, a lo largo de los días 14, 42 y 60 después de la primera dosis de Sputnik V.

desarrollada en ese instituto, denominada *técnica de neutralización viral por reducción en placas* (TNRP) para la detección y cuantificación de anticuerpos neutralizantes (AcNT) contra el SARS-CoV-2²⁰. Esta técnica es un ensayo biológico considerado como metodología de referencia (*gold standard*) para medir la inhibición de la infección viral a la célula por medio de anticuerpos específicos.

Se evaluaron 397 muestras y se halló una correlación positiva entre los valores de anticuerpos anti-S valorados por el kit y los títulos de AcNT²¹. Los resultados demostraron un desempeño satisfactorio del equipo SARS-CoV-2 IgG II Quant para estimar la presencia de AcNT en suero humano²¹.

Se estima que la cinética de seroconversión es similar a la de otras infecciones virales. Según la bibliografía, la dinámica de aparición de la IgG presenta un patrón de pico, luego desarrolla una meseta para, posteriormente, mantenerse en valores bajos. El pico de los valores de IgG se alcanzaría aproximadamente entre 3 y 7 semanas⁸. Un estudio realizado en

Buenos Aires, Argentina, por el CONICET y distintos centros asistenciales de la provincia demostró la seroconversión en el 100 % del personal de salud vacunado a los 21 días después de la primera dosis y el aumento de títulos IgG anti-Spike y anticuerpos neutralizantes en individuos con infección previa²². En este sentido, el Hospital Rawson, en colaboración con el InViv, en un estudio realizado en el personal de salud y analizando la producción de anticuerpos IgG frente a la vacunación con Sputnik V, evidenció que, al día 14 después de la primera dosis, el 85,5 % de la cohorte había desarrollado anticuerpos contra el virus, y este porcentaje se elevó al 99,6 % al día 42²³.

El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta del sistema inmune valorando la producción de anticuerpos luego de la inyección de la vacuna *Sputnik V* en el personal de salud del Hospital Rawson los días 14, 42 y 60 después de la vacunación, analizando si la respuesta inmune variaba en función de la edad o del sexo y entre pacientes con y sin infección previa.

Tabla I. Concentración medida de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2

Infección ^a	Período de extracción ^b	Media de Ac IgG [AU/mL] ^c	D.E. [AU/mL] ^d	p valor [Test de Shapiro - Wilks] ^e
NO	Día 14	1213,20	3955,05	<0,0001
NO	Día 42	2486,81	2159,40	<0,0001
NO	Día 60	2140,44	2149,16	<0,0001
SI	Día 14	11314,12	16217,04	<0,0001
SI	Día 42	9737,74	9229,58	<0,0001
SI	Día 60	6364,42	7245,15	<0,0001

^a Personal de salud sin infección previa por SARS-CoV-2 (NO); personal de salud con infección previa por SARS-CoV-2 (SI); ^b día de extracción (tomado como día “cero” el de la primera dosis de Sputnik V); ^c concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 [AU/mL] expresados como “media” en cada subgrupo; ^d desviación estándar correspondiente a cada media de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 [AU/mL]; ^e p, valor obtenido al aplicar el test de Shapiro - Wilks.

Materiales y métodos

Población en estudio

Este estudio tuvo lugar en el Hospital Rawson de la provincia de Córdoba, centro de salud de referencia para el tratamiento de la COVID-19 en Córdoba. A partir de enero 2021, se invitó a los trabajadores de la institución a participar de este estudio prospectivo de forma voluntaria con la finalidad de protocolizar controles serológicos para evaluar la respuesta de anticuerpos por vacunación para SARS-CoV-2.

Criterios de inclusión

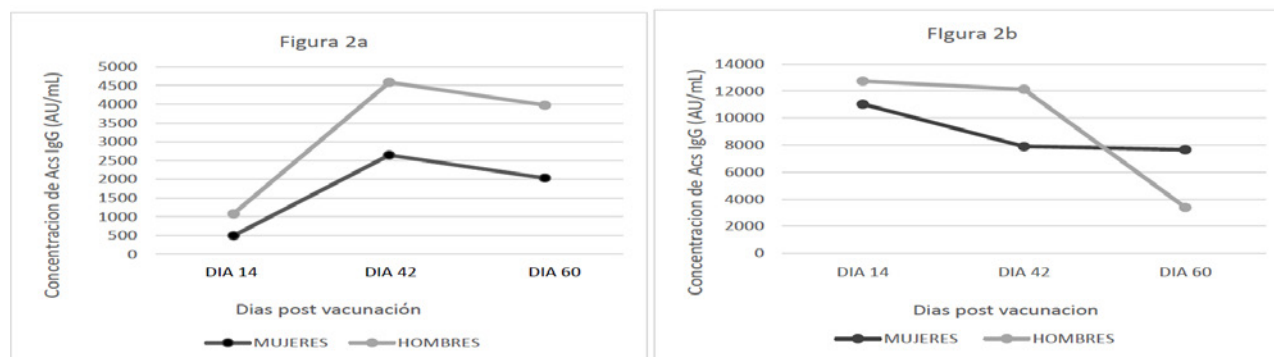
Se incluyó a todo el personal de salud del Hospital Rawson entre 20 y 60 años, así como también al personal de limpieza y administrativo, que recibió la vacuna *Sputnik V*. El esquema de toma de muestras comprendió extracciones seriadas de sangre a los 14, 42 y 60 días después de la primera dosis de vacunación.

Se establecieron los siguientes grupos de estudio: sexo masculino; sexo femenino; con infección por SARS-CoV-2; sin infección por SARS-CoV-2.

Manejo de muestras

Las muestras fueron extraídas en el laboratorio del Hospital Rawson en tubos con gel separador (suero) y fueron analizadas con el ensayo SARS-CoV-2 IgG II Quant. Este test detecta la IgG contra el dominio RBD de la subunidad S de la proteína *spike* del SARS-CoV-2. Se realiza una incubación que comprende la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de antígeno SARS-CoV-2 y el diluyente del ensayo. Los anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 presentes en la muestra se unen a las micropartículas recubiertas con el antígeno SARS-CoV-2. En un paso posterior, se adiciona el conjugado anti-IgG humana marcado con éster de acridinio, utilizado para desencadenar la reacción de quimioluminiscencia, que se expresa como URL. Existe una relación directa entre la concentración de anticuerpos IgG y las URL detectadas por el sistema óptico del equipo. El intervalo de medición analítica establecido comprende entre 21 y 40000 AU/mL, y el punto de corte es de 50 AU/mL.

Figura 2. Curva de concentración de anticuerpos IgG [AU/mL] durante los distintos días de extracción: comparación de población femenina y masculina sin infección previa (gráfico 2a) y con infección previa (gráfico 2b).



► 2a. Gráfico de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en mujeres y hombres que no contrajeron la infección, en función de los días posteriores a la vacunación. 2b. Gráfico de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en mujeres y hombres que contrajeron COVID-19, en función de los días posteriores a la vacunación.

Tabla II. Comparación de concentraciones de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en la población de mujeres.

Período de posvacunación ^a	Mujeres sin infección (n) ^b	mujeres con infección (n) ^c	Media [AU/mL] (NO) ^d	Media [AU/mL] (SI) ^e	p valor ^f
Día 14	98	74	495,21	1102,42	< 0,0001
Día 42	109	88	2646,47	7900,29	< 0,0001
Día 60	44	31	2036,40	7660,67	< 0,001

► ^a Día de extracción (tomando como día "cero" el de vacunación con la primera dosis de Sputnik V); ^b cantidad de muestras de mujeres que no padecieron la infección (NO) durante los distintos días de extracción; ^c cantidad de muestras de mujeres que sí padecieron la infección (SI) durante los distintos días de extracción; ^d media de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de mujeres que no padecieron la infección [AU/mL]; ^e media de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de mujeres que padecieron la infección [AU/mL]; ^f p, valor obtenido aplicando test de Mann-Whitney.

Análisis estadístico de los datos

Para el análisis de los datos se utilizó el *software InfoStat* (Di Rienzo y col., 2020). Previamente, se analizó la normalidad con el test de Shapiro - Wilks, y se obtuvo una distribución no homogénea de los mismos por lo cual se decidió aplicar un test no paramétrico para muestras independientes: Mann - Whitney. En todos los casos, el nivel de significancia utilizado fue del 5 %.

Resultados

Las muestras extraídas fueron las siguientes: en el día 14, luego de la primera dosis, se obtuvieron 250 (172 pertenecientes a mujeres y 78 a hombres); en el día 42, se recolectaron 277 (197 de mujeres y 80 de hombres) y, en el día 60, se recolectaron 109 (75 de mujeres y 34 de hombres).

Al analizar los datos y concluir que no poseen una distribución normal (Tabla 1), se decidió aplicar el test de Mann - Whitney, y se obtuvieron los siguientes resultados:

- Se evidenciaron diferencias significativas entre las concentraciones de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 obtenidos los distintos días después de la vacunación entre mujeres que cursaron la infección y mujeres que no la cursaron (Figura 1a) (Tabla 2).
- Al evaluar la concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-

CoV-2 obtenidos de hombres que cursaron la infección y hombres que no la cursaron, se vio la existencia de diferencias significativas entre ambas poblaciones los días 14 y 42 después de la vacunación. Sin embargo, este comportamiento no fue el observado en el día 60 tras la vacunación ($p = 0,7904$) (Figura 1b) (Tabla 3).

- No existieron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre las concentraciones de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en mujeres y hombres que no contrajeron COVID-19 en los distintos días de estudio (Figura 1c) (Tabla 4).
- Al realizar esta misma comparación entre pacientes femeninos y masculinos con infección previa, no se observaron diferencias significativas entre las medias los días 14 y 60 después de la vacunación, a diferencia de lo que ocurrió en el día 42 ($p < 0,05$) (Figura 1d) (Tabla 4).
- Para evaluar el comportamiento de los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en los 60 días posteriores a la vacunación, se compararon las medias de pacientes, mujeres y hombres que no padecieron la infección (Figura 2a) (Tabla 5), como también las medias de los que sí la padecieron (Figura 2b), (Tabla 5) los días 14, 42 y 60 después de la vacunación. Se puede ver que, si bien en el día 60 los anticuerpos decaen en todos los casos, en los pacientes masculinos que sí contrajeron la infección, la caída de los anticuerpos es más abrupta, como se observa por las pendientes de los gráficos.

Tabla III. Comparación de concentraciones de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de varones sin infección vs. varones con infección durante distintos días de extracción.

Período de posvacunación ^a	Varones sin infección (n) ^b	Varones con infección (n) ^c	Media de (NO) ^d [AU/mL]	Media de (SI) ^e [AU/mL]	P valor ^f
Día 14	98	74	582,60	12729,77	0,0143
Día 42	109	88	1941,55	12124,87	< 0,0001
Día 60	44	31	1943,74	3391,54	0,7904

► ^a Día de extracción (tomando como día "cero" el de vacunación con la primera dosis de Sputnik V); ^b cantidad de muestras extraídas en varones que no padecieron la enfermedad (NO) durante los distintos días de extracción; ^c cantidad de muestras extraídas en varones que sí padecieron la enfermedad (SI) durante los distintos días de extracción; ^d media de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de varones que no padecieron la enfermedad [AU/mL]; ^e media de concentración de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 de los varones que padecieron la enfermedad [AU/mL]; ^f p, valor obtenido aplicando test de Mann - Whitney.

Tabla IV. Comparación de concentraciones de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de mujeres sin infección vs. varones sin infección y de mujeres con infección vs. varones con infección durante distintos días de extracción.

Periodo de posvacunación	Mujeres sin infección (n) ^b	Hombres sin infección (n) ^c	Media de (F) ^d [AU/mL]	Media de (M) ^e [AU/mL]	P valor ^f	Mujeres con infección (n) ^g	Hombres con infección (n) ^h	Media de (F) ⁱ [AU/mL]	Media de (M) ^j [AU/mL]	P valor ^k
Día 14	98	44	495,21	582,60	0,9824	74	34	11028,42	12729,77	0,2417
Día 42	109	46	2646,67	1941,55	0,0895	88	34	7900,29	12124,87	0,0296
Día 60	44	21	2036,40	1943,74	0,3401	31	13	7660,67	3391,54	0,0971

► ^a Día de extracción (tomando como día “cero” el de vacunación con la primera dosis de Sputnik V); ^b cantidad de muestras extraídas en mujeres que no padecieron la enfermedad (F) durante los distintos días de extracción; ^c cantidad de muestras extraídas en varones que no padecieron la enfermedad (M) durante los distintos días de extracción; ^d media de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de mujeres que no padecieron la enfermedad [AU/mL]; ^e media de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de varones que no padecieron la enfermedad [AU/mL]; ^f p, valor obtenido aplicando test de Mann - Whitney; ^g cantidad de muestras extraídas en mujeres que padecieron la enfermedad (F) durante los distintos días de extracción; ^h cantidad de muestras extraídas en varones que padecieron la enfermedad (M) durante los distintos días de extracción; ⁱ media de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de mujeres que no padecieron la enfermedad [AU/mL]; ^j media de concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 de los varones que no padecieron la enfermedad [AU/mL]; ^k p, valor obtenido aplicando test de Mann - Whitney.

Discusión

Evidencias de ensayos clínicos han demostrado la inmunogenicidad debida a la eficacia de las vacunas contra la COVID-19²⁴⁻²⁶. Cuantificar los anticuerpos circulantes en individuos inmunizados es uno de los parámetros que permite la formación de distintos criterios de clasificación para conformar diferentes grupos de observación y compararlos. Para el sistema de salud pública, esta información es relevante para gestionar distintas estrategias en la implementación de intervenciones no farmacéuticas, por ejemplo, el uso de plasma de convalecientes como medida terapéutica²⁷ y la fabricación de test serológicos útiles para identificar a la población que ha generado respuesta inmunológica²⁷. Así también, permite establecer lineamientos sobre las medidas de prevención de contagio, las conductas a seguir con pacientes infectados vacunados y los criterios para aplicar en los esquemas de vacunación a futuro.

En este trabajo, presentamos las concentraciones de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 a los 14, 42 y 60 días después de la vacunación con *Sputnik V* en personal de salud del Hospital Rawson de Córdoba. En coincidencia con distintos reportes internacionales, se concluye que los pacientes con infección previa por SARS-CoV-2 presentan concentraciones

de anticuerpos más altas que los que no padecieron la infección²⁴⁻²⁶. Además, comparando mujeres sin infección previa con hombres en la misma situación, se podría establecer que el sexo no sería un factor diferenciador en la producción de anticuerpos ($p > 0,05$ en los días 14, 42 y 60 posteriores a la vacunación).

Realizando esta misma comparación en los pacientes que sí tuvieron la infección, se observa que no existen diferencias significativas en los días 14 y 60 posteriores a la vacunación ($p > 0,05$), a diferencia de lo observado el día 42 después de la vacunación ($p < 0,05$). Si bien, lo expuesto no es coincidente con la bibliografía²⁴⁻²⁶, sería de interés analizar si estos resultados se mantienen en futuras cohortes donde el “n” sea mayor, estableciendo el tiempo después de la infección de los participantes.

Un comportamiento diferente de lo evidenciado en distintos trabajos²⁴⁻²⁶ fue una caída más pronunciada en la media de las concentraciones de anticuerpos en participantes masculinos con infección previa desde el día 42 al 60 con respecto a sus pares femeninos. Este comportamiento debería considerarse para futuras investigaciones con grupos de trabajo más numerosos debido a que el “n” de pacientes masculinos fue menor que el del grupo femenino (13 vs. 31).

Tabla V. Tabla de las medias de concentraciones de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en mujeres y hombres que no padecieron y sí padecieron la infección en los días 14, 42 y 60 después de la vacunación [AU/mL].

Sexo ^a	Infección previa ^b	DIA 14 [AU/mL] ^c	DIA 42 [AU/mL] ^d	DIA 60 [AU/mL] ^e
Mujeres	NO	497,21	2646,47	2036,4
Mujeres	SI	11028,42	7900,29	7660,67
Hombres	NO	582,6	1941,55	1943,74
Hombres	SI	12729,77	12124,87	3391,54

► ^a Clasificación según sexo de los participantes del estudio; ^b clasificación según si padecieron la COVID-19 o no; ^c media de la concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 el día 14 después de la vacunación para los distintos grupos [AU/mL]; ^d media de la concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 el día 42 después de la vacunación para los distintos grupos [AU/mL]; ^e media de la concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 el día 60 después de la vacunación para los distintos grupos [AU/mL].

La dinámica de la respuesta inmune humoral frente a la inmunización puede observarse en el grupo de pacientes sin infección previa y, en concordancia con otros autores, se observa un aumento desde el día 14 hasta el 42, con una disminución al día 60.

En pacientes con infección previa, distintos estudios plantean que una dosis de vacunación produce un aumento de anticuerpos tal que la segunda dosis podría posponerse²⁸⁻³¹. Esto también justificaría la vacunación con dos dosis de las personas que no padecieron la enfermedad. De acuerdo con estos estudios, las concentraciones de anticuerpos de pacientes previamente infectados y con una dosis de vacuna, serían comparables con aquellas provenientes de pacientes sin infección previa, con dos dosis de vacuna²⁸⁻³¹. En un estudio realizado en Israel, se observó que 8 pacientes, luego de dos dosis de vacunación con BNT162b2, que posteriormente contrajeron la infección por SARS-CoV-2, alcanzaron concentraciones de anticuerpos comparables a las alcanzadas después de la tercera dosis en la población que no había padecido la infección²⁹. En nuestro estudio, se observó que pacientes con infección previa por SARS-CoV-2, al recibir la primera dosis de *Sputnik V*, no tenían un aumento tal en la concentración de anticuerpos en comparación con pacientes sin infección previa. Esto sería concordante con la bibliografía que señala que la infección previa se comportaría como una dosis de vacunación²⁹⁻³¹.

Cabe destacar que nuestra población en estudio es relativamente pequeña y, por lo tanto, se deberían realizar nuevos trabajos a mayor escala para confirmar estos comportamientos. Además, en este estudio, no se contempló como variable la preexistencia de enfermedades crónicas en la población, así como tampoco comorbilidades preexistentes, lo cual condicionaría la respuesta inmune de cada paciente. Además, dado que la población en estudio incluye personas activas laboralmente, el grupo etario de las personas mayores de 60 años no está representado.

Una variable por considerar sería establecer en pacientes que sí padecieron la infección por SARS-CoV-2 de forma previa a la vacunación, cuánto tiempo antes de la misma ocurrió la infección, ya que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la inmunización podría afectar la concentración de anticuerpos debido a la dinámica de generación.

Estudios realizados en Bélgica, demostraron que trabajadores de la salud que desarrollaron anticuerpos contra el SARS-CoV-2 tuvieron menor riesgo de infección que las personas que eran seronegativas^{32,33}. En este sentido, a partir de la campaña de vacunación nacional iniciada en nuestro país, fue de relevancia extrema para el personal de salud de nuestro hospital que recibió el esquema de vacunación inicial completo de *Sputnik V* contar con la valoración de la respuesta inmune humoral.

Es importante destacar los beneficios que este kit (SARS-CoV-2 IgG II Quant) trajo aparejados, ya que la utilización de esta determinación en las prestaciones diarias realizadas

por nuestro laboratorio le brinda al personal médico de nuestro hospital una respuesta rápida y oportuna para el diagnóstico y seguimiento de pacientes que padecen esta infección.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. WHO coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; 2021.
2. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. [Internet]. [Consultado 21 ago 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.
3. Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY. Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med*. 2021;44:220-9.
4. Long MJC, Aye Y. Science's response to CoVID-19. *Chem Med Chem*. 2021;16(15):2288-314.
5. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375(6585):1122-7.
6. Perfil de evolución clínica de las personas internadas con diagnóstico de COVID-19 asistidas en la Provincia de Córdoba. Actualización. Informe correspondiente al periodo del 06 de marzo al 4 de octubre de 2020. Comisión Clínica - Centro de Operaciones de Emergencia Provincia de Córdoba.
7. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1).
8. Li T, Wei C, Li W, Hongwei F, Shi J. Beijing Union Medical College Hospital on "pneumonia of novel coronavirus infection" diagnosis and treatment proposal (V2.0). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*. 2020.
9. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-18.
10. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
12. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41.
13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
14. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-51.
15. Focosi D, Maggi F, Mazzetti P, Pistello M. Viral infection neutralization tests: A focus on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 with implications for convalescent plasma therapy. *Rev Med Virol*. 2021;31(2):1-11.
16. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmaier S. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020;26(7):1033-6.
17. Tatsis N, Ertl HCJ. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther*. 2004;10(4):616-29.
18. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shchepochalov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397:671-81.
19. Lineamientos técnicos y Manual del vacunador [Internet]. Argentina.gov.ar. 2021. Disponible en: <https://www.argentina.gov.ar/coro>

- navirus/vacuna/equipos-salud/lineamientos-manual-vacunador
20. Respuesta frente a la pandemia por SARS CoV 2 en Córdoba: detección de anticuerpos neutralizantes en individuos recuperados en el territorio de la provincia. [Internet]. [Consultado 17 Jul 2020]. Disponible en <https://cordoba.conicet.gov.ar/respuesta-frente-a-la-pandemia-por-sars-cov-2-en-cordoba/>
 21. Universidad de Córdoba, Ministerio de Salud de Córdoba. Determinación de anticuerpos con el equipo comercial SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott) como marcador subrogante de Anticuerpos Neutralizantes en potenciales donantes de PCC-19.
 22. Empleo de la vacuna Sputnik V en Argentina: Evaluación de respuesta humoral frente a la vacunación. Informe parcial Enero Marzo 2021 Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación. Instituto Leloir CONICET INBIRS UNLP
 23. Universidad de Córdoba, Ministerio de Salud de Córdoba. Evaluación de la respuesta de anticuerpos neutralizantes a la vacuna Sputnik V en una cohorte en Córdoba y evaluación de las propiedades neutralizantes de anticuerpos naturales y vacunales frente a la variante Manaos. [Internet]. Disponible en: <https://www.cba.gov.ar/informes-vacunacion-covid-19>.
 24. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2021;27(6):981-4.
 25. Anichini G, Terrosi C, Gandolfo C, Gori Savellini G, Fabrizi S, Miceli GB, et al. SARS-CoV-2 antibody response in persons with past natural infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;[NEJMc2103825]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc2103825>
 26. Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. *Lancet.* 2021;397(10279):1057-8.
 27. Tiberghien P, Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang.* 2020;115(6):488-94.
 28. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(6):
 29. Ogric M, Žigon P, Podovšovnik E, Lakota K, Sodin-Semrl S, Rotar Ž, et al. Differences in SARS-CoV-2-specific antibody responses after the first, second, and third doses of BNT162b2 in naïve and previously infected individuals: A 1-year observational study in healthcare professionals. *Front Immunol.* 2022- [Internet]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.876533>
 30. Ibarrodo FJ, Hofmann C, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Mu W, Hausner MA, et al. Primary, recall, and decay kinetics of SARS-CoV-2 vaccine antibody responses. *ACS Nano.* 2021;15(7):11180-91.
 31. Krammer F, Srivastava K, Simon V, the PARIS team. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine [Internet]. *bioRxiv.* 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653>
 32. Naesens R, Mertens H, Clukers J, Herzog S, Brands C, Vets P, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence survey among health care providers in a Belgian public multiple-site hospital. *Epidemiol Infect.* 2021;149(e172).
 33. Scohy A, Gruson D, Simon A, Kabamba-Mukadi B, De Greef J, Belkhir L, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in health care workers of a teaching hospital in Belgium: self-reported occupational and household risk factors for seropositivity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;100(4):115414.