

# Intensidad y duración de la respuesta inmune humoral a la vacuna para COVID-19 en trabajadores de la salud, utilizando una prueba de anticuerpos IgG cuantitativos

Sigifredo Ospina<sup>1,2,3,4,\*</sup>, Gabriela Becerra<sup>1,5</sup>, Lisseth Pizano<sup>2,6</sup>, Danys Pérez<sup>3,7</sup>, Edward Pérez<sup>3,8</sup>, Juan Sebastian Moncada<sup>3,9</sup>

## Resumen

**Introducción:** La pandemia de COVID-19 ha afectado severamente a la humanidad, causando una alta morbilidad y mortalidad en todos los países del mundo. El objetivo de este estudio fue determinar la intensidad y duración de la respuesta de anticuerpos IgG frente a la vacuna para COVID-19 en trabajadores de la salud.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo prospectivo longitudinal de evaluación de la respuesta inmune a la vacuna para COVID-19, con cuantificación de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2. Se realizaron mediciones a los 4, 8, y 12 meses post vacuna.

**Resultados:** Primera medición (306 trabajadores): mediana de anticuerpos de 770.5 BAU/ml (RIQ: 338.7-2314.2); segunda medición (169 trabajadores): mediana de 185.7 BAU/ml (RIQ: 85.4-418.1); tercera medición (88 trabajadores): mediana de 3270 BAU/ml (RIQ:2480-3270). Mayor respuesta de anticuerpos en los trabajadores con antecedente de COVID-19.

**Discusión:** La vacuna para COVID-19 genera una buena respuesta de anticuerpos, los cuales disminuyen en el tiempo y se recuperan con una dosis de refuerzo. La prueba de anticuerpos IgG cuantitativa contra RBD puede ser un buen correlato de protección.

**Palabras claves:** Anticuerpos IgG cuantitativos, SARS-CoV-2, Quimioluminiscencia IgG, anticuerpos neutralizantes, vacuna COVID-19

## Intensity and duration of the humoral immune response to the COVID-19 vaccine in healthcare workers, using a quantitative IgG antibody test

### Abstract

**Introduction:** The COVID-19 pandemic severely affected humanity, causing high morbidity and mortality in all countries worldwide. The objective of this study was to determine the intensity and duration of IgG antibody response to the COVID-19 vaccine in healthcare workers.

**Materials and methods:** A prospective descriptive longitudinal study was conducted to evaluate the immune response generated by a vaccine against COVID-19 by quantifying IgG antibodies to SARS -Cov-2. Measures were taken at 4, 8, and 12 months after vaccination.

**Results:** In the first intake, 306 workers were studied, and the median of antibodies was 770.5 BAU/ml (IQR: 338.7-2314.2), in the second intake 169 workers with a median of 185.7 BAU/ml (IQR: 85.4-418.1), and in the third sample, 88 workers with a median of 3270 BAU/ml (IQR: 2480-3270). A higher antibody response rate was observed in workers with a history of COVID-19. There were no significant differences in antibody responses according to age, sex, job title, or workplace.

**Discussion:** The COVID-19 vaccine generates a good antibody response, but this response decreases over time; therefore, booster doses are required. Quantitative RBD IgG antibody testing may be a good indicator of protection.

**Keywords:** Quantitative antibodies, SARS-CoV-2, chemiluminescence IgG; neutralizing antibodies, COVID-19 Vaccine

1 Hospital San Vicente Fundación Medellín, Colombia  
2 Hospital San Vicente Fundación Rionegro, Colombia  
3 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia  
4 <https://orcid.org/0000-0002-1241-4177>  
5 <https://orcid.org/0000-0003-0693-4149>  
6 <https://orcid.org/0009-0006-0003-3525>  
7 <https://orcid.org/0009-0009-0005-6322-3134>  
8 <https://orcid.org/0009-0003-4660-3421>  
9 <https://orcid.org/0000-0003-0720-085X>  
\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: [doctorsigifredo@gmail.com](mailto:doctorsigifredo@gmail.com)

Recibido: 26/09/2023; Aceptado: 14/10/2024

Cómo citar este artículo: S. Ospina, *et al.* Intensidad y duración de la respuesta inmune humoral a la vacuna para COVID-19 en trabajadores de la salud, utilizando una prueba de anticuerpos IgG cuantitativos. *Infectio* 2025; 29(1): 16-22

## Introducción

La pandemia de COVID-19 ha afectado severamente a la humanidad en los últimos años, después del reporte del primer caso en Wuhan, provincia de Hubei en China, en diciembre de 2019, causando una alta morbilidad y mortalidad en todos los países del mundo<sup>1,2</sup>.

Gracias al desarrollo científico moderno, a la movilización de recursos, y a que ya se tenían algunas bases previas, se logró el desarrollo de vacunas con buena calidad y seguridad, para prevenir el COVID-19, y hoy se dispone de un buen número de ellas autorizadas para uso masivo, y las cuales según los ensayos clínicos presentan diferentes niveles de eficacia para evitar la infección por el virus, los cuales van desde el 50% al 95%; en una alta proporción de los casos, todas evitan la presentación de casos graves relacionados con hospitalización o mortalidad<sup>3</sup>.

Desde los primeros meses de la pandemia estuvieron disponibles en el mercado diferentes pruebas para la detección de anticuerpos IgM, IgG, y totales, contra SARS-CoV-2, en diferentes formatos y contra diferentes proteínas del virus. La evidencia actual es que las que tienen mayor sensibilidad y especificidad son las pruebas automatizadas, dirigidas contra la proteína de unión del virus (RBD, por sus siglas en inglés) de la proteína spike (Por su denominación en inglés), y que la respuesta de anticuerpos no necesariamente se correlaciona con los anticuerpos neutralizantes contra el virus. El primer grupo de pruebas fueron de tipo cualitativo, y estaban orientadas principalmente a complementar el diagnóstico o a evaluar contacto previo con el agente<sup>1,4</sup>.

La efectividad de las vacunas para COVID-19 en el mundo real se hace a través de indicadores indirectos como hospitalización, necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad, en general con muy buenos resultados para todas las marcas disponibles<sup>5</sup>. La respuesta inmune humoral a las vacunas en los ensayos clínicos se realiza midiendo el nivel de anticuerpos neutralizantes contra la proteína spike del SARS-CoV-2; sin embargo, después de una vacunación masiva, esta metodología no es práctica debido a sus altos costos y a su complejidad técnica, y se requiere, por lo tanto, de una prueba serológica, fácil de realizar, y costo eficiente. Esto hizo que las compañías migraran hacia el desarrollo de técnicas de medición de anticuerpos cuantitativos tipo IgM, IgG o totales por inmunoensayo ligado a enzima, inmunoensayo quimioluminiscente, o inmunoensayo fluorescente. El segundo paso era establecer la correlación de esos niveles de anticuerpos con los anticuerpos neutralizantes, para utilizarlos como un correlato de protección, y ya se dispone de trabajos que así lo sugieren<sup>6,7</sup>.

Si bien, no se recomienda que a todas las personas que reciban la vacuna para COVID-19 se les realice medición de la respuesta de anticuerpos frente a la misma, ya que sería una estrategia que no es costo eficiente, sí conviene realizar

estudios aleatorios en poblaciones seleccionadas que nos permitan corroborar esta respuesta obtenida e informada en los ensayos clínicos.

El propósito de este estudio fue evaluar la intensidad y la duración de la respuesta inmune humoral frente a la vacunación para COVID-19 en trabajadores de la salud de dos hospitales de alta complejidad, utilizando una prueba cuantitativa que detecta anticuerpos IgG por quimioluminiscencia indirecta.

## Materiales y métodos

Estudio de cohorte prospectiva, donde se incluyeron trabajadores asistenciales de los Hospitales San Vicente Fundación de Medellín y Rionegro, Colombia. Partiendo de una población de 3000 trabajadores, con una confianza del 95%, y considerando una proporción de trabajadores con presencia de anticuerpos esperada de 70% $\pm$ 5 y una desviación del 5%, se estimó un tamaño de muestra de 292 trabajadores, utilizando la calculadora OpenEpi<sup>®</sup>.

Se hizo una asignación proporcional de la muestra por institución así: 219(75%) Hospital de Medellín y 73(25%) Hospital de Rionegro. La asignación de las personas al estudio fue de manera aleatoria en cada centro. Se incluyeron trabajadores de ambos sexos y todas las edades, que tuvieran el cargo de médico, enfermera, auxiliar de enfermería, bacteriólogo, o terapeuta respiratorio.

El proyecto contempló tres mediciones de anticuerpos cuantitativos a cada trabajador:

- **Primera medición:** al inicio del estudio, a todos los trabajadores incluidos en la muestra, que tuvieran esquema de vacunación completo para COVID-19 (Dos dosis de vacuna de Pfizer o Sinovac, 1 dosis de Pfizer si había sufrido COVID-19 previamente, o 1 dosis de Jansen), y que hubieran pasado al menos 2 semanas después de la última dosis. Se excluyeron aquellos que no aceptaron participar en el estudio.
- **Segunda medición:** aproximadamente a los 6 meses de haber recibido el esquema de vacunación
- **Tercera medición:** aproximadamente a los 12 meses de haber recibido el esquema de vacunación

A cada participante se le tomó el consentimiento informado, y además se le realizó una encuesta que contenía las variables objeto del estudio: edad, sexo, tipo de trabajador, sitio de trabajo, antecedentes de covid-19, la vacuna recibida y el tiempo transcurrido. En cada uno de los tres momentos se les tomó una muestra de sangre por venopunción, la cual fue conservada y transportada en condiciones estandarizadas; de dicha muestra se obtuvo suero para su posterior procesamiento.

Las muestras de suero fueron procesadas para la medición de anticuerpos IgG por quimioluminiscencia indirecta con la prueba Siemens Atellica IM SARS-CoV-2 IgG (sCOVG), por profesionales del laboratorio entrenados y siguiendo las ins-

trucciones del fabricante. El método es un inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich de 2 pasos, que está diseñado para el análisis cuantitativo de anticuerpos tipo IgG contra la porción RBD de la proteína Spike del SARS-CoV-2.

Los resultados del ensayo sCOVG se dan en U/ml, y el punto de corte de positividad se define como  $\geq 1,00$  U/ml. La prueba tiene un rango de medición de 0,50-150,00 U/ml. Estas unidades se convierten en unidades de unión a anticuerpos (BAU, por sus siglas en inglés) por un factor de conversión sugerido por la casa comercial de 21.8; esto siguiendo las recomendaciones de la organización mundial de la salud (OMS) para la estandarización de los ensayos serológicos. Debido a que el límite superior de detección de la prueba es de 150 U/ml (3270 BAU/ml) y no permite diluciones para obtener el valor exacto, en caso de obtenerse un resultado  $> 150$  este se interpretó como igual a 3270.

La información relacionada con cada una de las variables fue recolectada por las personas que realizaron la toma de muestras, bajo la supervisión de uno de los investigadores. La información fue consignada en una base de datos en Excel (Microsoft®), a partir de la cual se exportó al paquete estadístico SPSS (IBM®) v. 27 para su posterior tabulación y análisis.

Para el análisis de la información se utilizó la estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas se utilizó la media o la mediana, según la distribución de los datos por Kolmogorov Smirnov, con su desviación estándar o rango intercuartílico. Para las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias absolutas y relativas de las categorías de las variables.

Para relacionar dos variables cuantitativas o una cuantitativa con una cualitativa se utilizó la t de Student o la U de Mann Whitney según la distribución de los datos. Para relacionar

dos variables cualitativas dicotómicas se utilizó el Chi cuadrado o el test exacto de Fischer según el número de datos. Se consideró como significativa la diferencia si  $p < 0.05$ .

### Aspectos éticos

De acuerdo con la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta se considera como una investigación con riesgo mínimo relacionado con la toma de muestra de sangre, dadas las pocas implicaciones que para la salud del participante tiene el procedimiento, el cual no genera daños al paciente cuando es realizado por personal entrenado. Sin embargo, se solicitó la firma del consentimiento informado a todos los candidatos a participar en el estudio.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital San Vicente Fundación, según acta N° 13-2021 del 14 de mayo de 2021, y se contó con el permiso de ambos hospitales.

Se garantizó la confidencialidad de la información en todas las etapas del proceso, evitando la identificación de los participantes, en la divulgación y publicación de los resultados.

### Resultados

Se incluyeron en la primera medición 306 trabajadores de la salud, en la segunda 169 y en la tercera 88. En la tabla 1 se presentan las características generales de la población en las tres mediciones.

El 27,7%(85/306) de los trabajadores que participaron en la primera medición tenían el antecedente de haber sufrido COVID-19 confirmado; de estos el 81,1%(69/85) antes de la vacu-

**Tabla 1.** Características de los trabajadores en cada una de las mediciones de anticuerpos cuantitativos contra SARS-CoV-2

Característica	Primera medición (n=306)		Segunda medición (n=169)		Tercera medición (n=88)	
Edad (Media,DS)	37,1	DS:9,1	37,5	DS:9,1	40	DS:9,7
Sexo femenino (#,%)	260	85%	150	88,7%	82	93,2%
Cargo:						
• Auxiliar de enfermería	120	39,2%	66	39,1%	37	42,1%
• Enfermera	79	25,8%	43	25,4%	19	21,6%
• Médico	58	19,0%	25	14,8%	15	17,0%
• Bacteriólogo	26	8,5%	22	13,0%	14	15,9%
• Otros	23	7,5%	13	7,7%	3	3,4%
Sitio de trabajo:						
UCE/UCI	83	27,1%	50	29,6%	21	23,9%
Hospitalización	77	25,2%	32	18,9%	16	18,2%
Urgencias	46	15,0%	21	12,4%	11	12,5%
Laboratorio	39	12,7%	34	20,1%	21	23,9%
Consulta externa	26	8,5%	14	8,2%	8	9,1%
Otro	35	11,4%	18	10,6%	11	12,5%
Hospital:						
Medellín	219	71,6%	116	68,6%	57	64,8%
Rionegro	87	28,4%	53	31,4%	31	35,2%

nación, 1,1%(1/85) después de la primera dosis, y 6%(15/85) después de la segunda dosis. El 69,4%(59/85) sufrieron COVID-19 hacía más de 6 meses, el 10,6%(9) entre 3 y 6 meses, 10,6%(9) entre 1 y 3 meses, y el 9,4%(8/85) menos de 1 mes.

El 91,5%(280/306) de los trabajadores recibieron la vacuna de Pfizer, el 8,2%(25/306) la vacuna de Sinovac, y el 0,3%(1/306) la vacuna de Jansen. El 3,6%(10/280) de los trabajadores vacunados con Pfizer recibieron una sola dosis, por haber sufrido COVID-19.

El 2,9%(5/169) de los trabajadores que participaron en la segunda medición sufrió COVID-19 entre la primera y la segunda medición. El 4,1%(7/169) de los trabajadores se habían aplicado una dosis adicional de vacuna.

El 59,1%(52/87) de los trabajadores que participaron en la tercera medición presentó COVID-19 confirmado por laboratorio, entre la segunda y la tercera medición.

De los 88 trabajadores que participaron en las tres mediciones, el 20,4%(18) no se había aplicado una dosis de refuerzo, el 55,7%(49) recibieron refuerzo con Aztra Zeneca, 14,8%(13) con Pfizer, 7,9%(7) con Moderna, 1,1%(1) con Sinovac.

En la tabla 2 se presentan las medianas de tiempo de medición de anticuerpos con respecto a la primera vacuna y el resultado de anticuerpos IgG en los trabajadores estudiados:

En la primera medición, la mediana de anticuerpos en los trabajadores que recibieron la vacuna Pfizer fue de 875,5 BAU/ml (RIQ:434-2837), y la de los que recibieron Sinovac fue de 105 BAU/ml (RIQ: 63,8-226,2).

En la primera medición, la mediana de anticuerpos de los trabajadores que habían sufrido COVID-19 fue de 2195 BAU/ml (RIQ:622-3270), mientras que en los que no tenían el antecedente de COVID-19 fue de 1167 BAU/ml (RIQ:417-2047).

El 21,2%(65/306) de los trabajadores tuvieron una respuesta mayor de 3270 BAU en la primera medición, el 7,7%(13/169) en la segunda y el 71,6%(63/88) en la tercera.

Al analizar qué proporción de pacientes con respuesta de anticuerpos >3270 BAU/ml en la primera medición, habían sufrido COVID-19 previamente, se encontró este antecedente en el 53,9%, mientras que en los que tuvieron <3270 BAU/ml, dicho antecedente solo estuvo presente en el 20,7%, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

En la tabla 3 se presentan los resultados de la prueba de anticuerpos en la tercera medición, de acuerdo con el antecedente de COVID-19 después de la segunda toma y el haber recibido dosis de refuerzo

El promedio de tiempo transcurrido entre la dosis de refuerzo y la tercera medición fue de 77,5(RIQ:64,5-92) días.

En la tercera medición, el 71,4% (45/63) de los que tuvieron >3270 BAU/ml habían tenido COVID-19 entre la segunda y la tercera toma, mientras que el 28,6%(18/63) que no lo tuvieron, alcanzaron esos niveles de anticuerpos, con una diferencia estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de anticuerpos IgG al comparar por edad, sexo, lugar de trabajo, o cargo.

La mediana de anticuerpos IgG en BAU/ml los 88 trabajadores que participaron en las tres mediciones fue: 1071 (RIQ: 424,5-3229) en la primera medición, 192,3 (RIQ: 110,5-385,6) en la segunda, y 3270 (RIQ: 2480-3270) en la tercera (Figura 1).

La mediana de anticuerpos en la segunda medición para los trabajadores que posteriormente sufrieron COVID-19 fue de 187(RIQ:31,2-3270) BAU/ml, mientras que para los que no lo sufrieron fue de 253(RIQ:11,7-3270) BAU/ml.

En la figura 2 se presentan los niveles de anticuerpos en rangos, de los 88 trabajadores que participaron en la tercera medición.

## Discusión

La forma más adecuada para determinar la respuesta inmune al SARS-CoV-2 después de la vacunación, es la medición de los títulos de anticuerpos neutralizantes contra la proteína spike, lo cual se considera como el estándar de oro, al menos para identificar respuesta humoral. Sin embargo, su realización presenta dificultades técnicas y altos costos, lo que motivó el desarrollo de ensayos serológicos cuantitativos, fáciles de realizar, costo-eficientes, y que a su vez tuvieran buena correlación con los ensayos de neutralización<sup>6,7</sup>. En un estudio realizado por Irsara et al., evaluando la correlación de la prueba utilizada en nuestro estudio (sCOVG), se encontró un  $r=0.843$ , y un acuerdo cualitativo de 98,5% con el ensayo de neutralización, lo que sugiere que la prueba funciona como un buen correlato para anticuerpos neutralizantes<sup>8</sup>.

En vista que no se disponía de un estándar internacional que permitiera comparar los resultados de las pruebas serológicas cuantitativas comerciales<sup>9</sup>, y había variación en el reporte de los resultados, encontrando diferentes formatos, se recomienda que tanto los desarrolladores de vacunas, la industria de pruebas diagnósticas, los laboratorios de referencia, y los grupos de investigación basen sus investigaciones y publicaciones en un estándar internacional recomendado por la OMS, y que utilicen para su reporte UI/ml si se trata de anticuerpos neutralizantes o Unidades de Unión de Anticuerpos (BAU, por sus siglas en inglés) para las pruebas serológicas comerciales<sup>10,11</sup>.

En nuestro estudio, en la primera medición de anticuerpos IgG contra RBD, aproximadamente 4 meses después de un esquema de vacunación completo para COVID-19 se observó una buena respuesta, con una mediana de 770,5 BAU/ml; dicha respuesta fue mayor en los trabajadores que tenían el antecedente de infección previa por SARS-CoV-2, lo cual concuerda con diferentes estudios, en los que los pacientes con infección previa tenían una respuesta de anticuerpos IgG contra la proteína spike mayor en comparación con los individuos

**Tabla 2.** Medianas de tiempo entre la primera vacuna y la medición de anticuerpos, y la mediana de anticuerpos IgG en el total de participantes de cada medición

	Primera medición (n=306)	Segunda medición (n=169)	Tercera medición (n=88)
Mediana de tiempo en días desde la primera dosis de vacuna hasta la toma de la muestra	116 (RIQ:108-128) (Mínimo: 17, Máximo: 251)	232 RIQ:(227-240) (Mínimo:146, Máximo: 381)	345 (RIQ:330-367) (Mínimo:230, Máximo: 431)
Mediana de anticuerpos en BAU/ml	770,5 (RIQ: 338,7-2314,2) (Mínimo:17 , Máximo:3270)	185,7 (RIQ:85,4-418,1) (Mínimo:5,2, Máximo:3270)	3270 (RIQ:2480-3270) (Mínimo:9,3, Máximo: 3270)

**Tabla 3.** Mediana de la prueba de anticuerpos en BAU/ml en la tercera medición, según antecedente de COVID-19 después de la segunda toma y haber recibido dosis de refuerzo

Con antecedente de COVID-19 (n=52)	Sin antecedente de COVID-19 (n=35)	Con dosis de refuerzo (n=70)	Sin dosis de refuerzo (n=18)
3270 (RIQ:3270-3270)	3270 (RIQ:936,5-3270)	3270 (RIQ:3270-3270)	3270 (RIQ:727,3-3270)

sin infección previa<sup>12,13,14</sup>. Lo anterior llevó a la decisión de que personas previamente infectadas requieran una sola dosis de la vacuna de Pfizer para inducir una respuesta eficaz<sup>15</sup>.

La mediana de niveles de anticuerpos encontrados en la primera medición es consistente con el estudio realizado por Perkmann et al. en el cual evaluaron los niveles de anticuerpos IgG anti-S de 50 participantes que habían recibido la vacuna AZD1222 y observaron que 3 semanas después de recibida la segunda dosis de la vacuna, los niveles medianos de anticuerpos fueron de 895,5 BAU/mL (RIQ:611,8-1681,0). Se ha descrito que los niveles de anticuerpos comienzan a elevarse después de la primera semana de aplicado el biológico hasta la cuarta semana y a partir de allí se mantiene estables hasta por tres meses o más<sup>16</sup>.

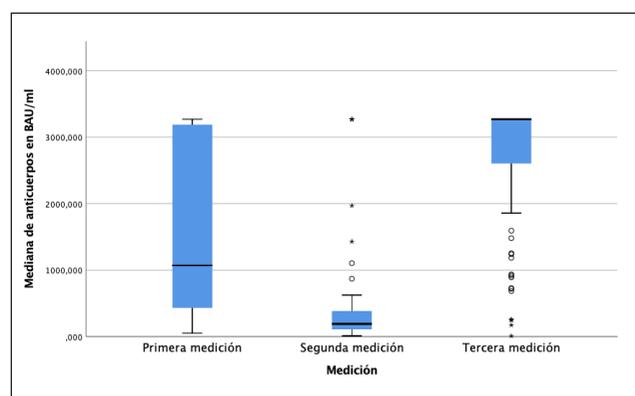
La respuesta de anticuerpos que se obtuvo en nuestro estudio, en la primera muestra, en vacunados con Pfizer (875,5 BAU/mL) se correlaciona con una eficacia de respuesta a la vacuna del 80% (506-2359 BAU/mL), un poco menor a la descrita en los ensayos clínicos (alrededor del 90% contra la enfermedad sintomática); sin embargo, se debe tener en cuenta que las características poblacionales de los individuos participantes en los ensayos clínicos pueden ser genética y demográficamente diferentes a la de la población general; además, puede haber variaciones en la eficiencia obtenida a partir del " mundo real" dado que en eventos de vacunación masiva hay factores que no se pueden controlar<sup>17,18</sup>.

La mediana de anticuerpos en las personas vacunadas con la vacuna de Sinovac en la primera medición fue de 105 BAU/ml, muy por debajo de lo obtenido con Pfizer (875,5 BAU/ml). La diferencia de los resultados puede deberse a lo que ha sido documentado por otros autores como Tanriover et al., quienes estudiaron la eficacia y seguridad de la vacuna CoronaVac dejando en evidencia la moderada respuesta inmunológica de tipo IgG

anti RBD que genera esta vacuna, lo cual se explica porque la vacuna CoronaVac al ser la partícula viral inactivada genera una respuesta inmune menos específica que no solo se limita a la proteína spike sino a otras proteínas del SARS-CoV-2, como las proteínas la matriz, la envoltura y la nucleoproteína, lo que se refleja en la generación de una amplia gama de respuestas inmunogénicas<sup>19</sup>. El método utilizado en nuestro estudio detecta solo anticuerpos IgG anti RBD.

En la segunda medición de anticuerpos IgG, realizada aproximadamente 8 meses después de la primera dosis de vacuna, se encontró una disminución significativa en la mediana de anticuerpos, la cual fue de 185,7 BAU/ml. Diferentes estudios han reportado la pérdida de la inmunidad humoral frente a SARS-CoV-2 a través del tiempo, y ello llevó a la recomendación de aplicar dosis de refuerzo<sup>20,21</sup>; sin embargo, otros estudios demuestran que si bien la inmunidad disminuye, no desaparece totalmente y que pudiera responder adecuadamente frente a un nuevo reto<sup>22</sup>.

En la tercera medición realizada aproximadamente 12 meses después de la primera dosis de vacuna, se encontró una mediana de anticuerpos bastante alta (3270 BAU/ml), lo cual es explicable por la dosis de refuerzo recibida por el 81,8% de los participantes y el antecedente de COVID-19 entre la segunda y la tercera toma en el 59,1% de los trabajadores. Está documentado que la tercera dosis o dosis de refuerzo restablece la respuesta inmune humoral principalmente a expensas de IgG<sup>23</sup>, aunque hay que tener en cuenta el efecto que sobre esta respuesta tiene el antecedente de la enfermedad<sup>22</sup>.

**Figura 1.** Medianas de niveles de anticuerpos IgG en cada medición en los trabajadores que participaron en las tres mediciones P<0.05 entre los grupos

No se encontraron diferencias significativas entre la respuesta de anticuerpos frente a la edad, lo que concuerda con otros estudios como el de EyrenDW y et al.<sup>24</sup>, con una mediana de edad de 41 años y el de Cordova Et. al<sup>25</sup>, con una mediana de 47 años. La población de nuestro estudio fue en su mayoría joven, por lo que no es comparable con otros estudios que incluyen población más adulta<sup>12</sup>, donde a mayor edad es menor la respuesta. En este estudio predominó el sexo femenino, tal como lo encontraron Cordova Et al.<sup>25</sup> en su estudio (73,3%), lo cual es explicable por la mayor cantidad de auxiliares de enfermería y enfermeras dentro del personal asistencial.

El 75% de los trabajadores que participaron en la tercera medición tuvieron anticuerpos  $\geq 2360$  BAU/ml, lo cual representa una protección del 90% para COVID-19 sintomático según la publicación de Feng Et al.<sup>17</sup>; el 19,3% tuvieron niveles entre 506 y 2359 BAU/ml, lo cual se correlaciona con una protección del 80%, según el mismo autor.

Unos pocos trabajadores tuvieron respuesta negativa a la presencia de anticuerpos en alguna de las mediciones, según el límite de detección de la prueba, y si bien algunos autores como Bonelli Et al. y Chemaitelly Et al. han descrito que personas que han recibido trasplantes de órganos, terapias inmunosupresora con anticuerpos monoclonales anti-CD20 y radioterapia pueden tener una pobre respuesta inmunológica a la vacuna contra el SARS-CoV-2<sup>26, 27</sup>, no es el caso de estos trabajadores en quienes no se identificó ninguno de esos antecedentes; sin embargo, se sabe por experiencia previa con otras vacunas y a partir de los ensayos clínicos de las vacunas anti SARS-CoV-2 que hay sujetos no respondedores por causas aún no esclarecidas.

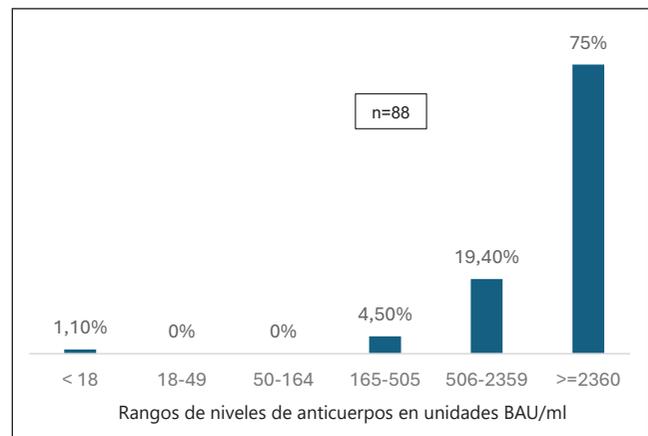
La principal limitante de este estudio es la pérdida de sujetos en la segunda y tercera medición; sin embargo, consideramos que el número de trabajadores que participaron en las tres mediciones fue suficiente para detectar el resultado, dados los altos niveles de anticuerpos obtenidos en la mayoría de ellos, y no creemos que haya habido un sesgo de selección ya que en este grupo se mantienen las medianas de anticuerpos obtenidas en las dos primeras mediciones con poblaciones más altas.

Otra limitante fue la linealidad de la prueba cuyo límite máximo de detección fue de 3270 BAU/mL, y a pesar de que muchos de los participantes tenían un valor mayor, no fue posible hacer diluciones para obtener el valor real, ya que dicho procedimiento no está estandarizado para la prueba.

Se sigue investigando con el fin de encontrar pruebas que se comporten como un buen correlato de protección frente a la vacuna para COVID-19 para la población general, y los ensayos quimioluminiscentes de cuantificación de IgG contra la porción RBD de la proteína spike están dentro de los opcionados<sup>28</sup>.

Finalmente, es posible concluir a partir de este estudio que:

- La vacuna para COVID-19 en los trabajadores de la salud estudiados generó una buena respuesta de anticuerpos



**Figura 2.** Distribución porcentual de los niveles de anticuerpos IgG por rangos, en trabajadores de la salud que participaron en la tercera medición

IgG contra RBD en la medición a los 4 meses después de recibir el esquema completo, y la misma se potencia con el antecedente de sufrir la enfermedad

- La inmunidad mediada por anticuerpos disminuyó significativamente a los 8 meses de recibida la vacuna, sin haber recibido dosis de refuerzo, tal como está descrito en la literatura
- La inmunidad se restableció después de la tercera dosis y se encontró una muy buena respuesta de anticuerpos en la medición a los 12 meses del primer esquema, lo cual es atribuible a respuesta de memoria
- La prueba de anticuerpos tipo IgG contra RBD cuantitativos pueden ser un buen correlato de protección frente al COVID-19, aunque aún no se logra definir un punto de corte indicativo de protección

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para la elaboración de este proyecto, no se realizaron experimentos con humanos o animales.

**Protección de población vulnerable.** En el estudio no se incluyeron personas en condición de vulnerabilidad, y la participación fue totalmente voluntaria.

**Confidencialidad.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de la institución de origen de los pacientes sobre la publicación de datos, en el documento no aparecen datos que permitan identificarlos.

**Privacidad.** Se garantizó la confidencialidad de la información en todas las etapas del proceso, evitando la identificación de los participantes, en la divulgación y publicación de los resultados.

**Financiación.** Los autores declaran haber recibido apoyo con los reactivos para la realización de las pruebas por parte de la compañía Siemens. Los demás recursos del proyecto fueron asumidos por las instituciones participantes y por los autores.

**Conflictos de interés.** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

**Agradecimientos.** A los trabajadores de la salud participantes y a las entidades financiadoras

**Contribución de los autores.** Conceptualización y asesoría metodológica: SO. Metodología: SO, GB, LP, DP, EP, JM. Análisis de datos: SO, GB, LP. Escritura del borrador: SO, GB, LP, DP, EP, JM. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

## Referencias

- Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):747-756. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095. PMID: 32196430; PMCID: PMC7172701.
- Zhangkai J, Cheng, Jing Shan. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* (2020) 48:155-163. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01401-y>
- Dreser A. Retos y avances en la vacunación contra COVID-19 en Latinoamérica y el Caribe. *Salud UIS.* 2021; 53: e21002. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.53.e21002>
- Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, Et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul [Cited: 11/04/2020]. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Efectividad de las vacunas contra el COVID-19 en Colombia. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/estudio-efectividad-vacunas-colombia-msps.pdf>. Fecha de consulta: 31/05/2022
- Bal A, Pozzetto B, Trabaud MA, Escuret V, Rabilloud M, Langlois-Jacques C, Et al. Evaluation of high-throughput SARS-CoV-2 serological assays in a longitudinal cohort of patients with mild COVID-19: clinical sensitivity, specificity and association with virus neutralization test. *Clinical chemistry, hvaa336.* Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa336>
- Resman Rus K, Korva M, Knap N, Avšič Županc T, Poljak M. Performance of the rapid high-throughput automated electrochemiluminescence immunoassay targeting total antibodies to the SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in comparison to the neutralization assay. *J Clin Virol.* 2021 Jun;139:104820. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104820. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33865031; PMCID: PMC8035809.
- Irsara C, Egger AE, Prokop W, Nairz M, Loacker L, Sahanic S, Pizzini A, Sonnweber T, Holzer B, Mayer W, Schennach H, Loeffler-Ragg J, Bellmann-Weiler R, Hartmann B, Tancevski I, Weiss G, Binder CJ, Anliker M, Griesmacher A, Hoermann G. Clinical validation of the Siemens quantitative SARS-CoV-2 spike IgG assay (sCOVG) reveals improved sensitivity and a good correlation with virus neutralization titers. *Clin Chem Lab Med.* 2021 Apr 9;59(8):1453-1462. doi: 10.1515/cclm-2021-0214. PMID: 33837679.
- Forni G, Mantovani A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death & Differentiation* (2021) 28:626-639 <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9>
- NIBSC. WHO International Standard First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human) NIBSC code: 20/136 Instructions for use (Version 2.0, Dated 17/12/2020). Disponible en: <https://www.nibsc.org/documents/ifu/20-136.pdf>. Fecha de consulta: 25/04/2021
- Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, Et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *www.thelancet.com* Vol 397 April 10, 2021 (Letter).
- Wei J, Stoesser N, Matthews PC, Ayoubkhani D, Studley R, Bell I, Bell JI, Newton JN, Farrar J, Diamond I, Rourke E, Howarth A, Marsden BD, Hoosdally S, Jones EY, Stuart DI, Crook DW, Peto TEA, Pouwels KB, Eyre DW, Walker AS; COVID-19 Infection Survey team. Antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines in 45,965 adults from the general population of the United Kingdom. *Nat Microbiol.* 2021 Sep;6(9):1140-1149. doi: 10.1038/s41564-021-00947-3. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34290390; PMCID: PMC8294260.
- Ebinger, J.E., Fert-Bober, J., Printsev, I. et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med* 27, 981-984 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01325-6>
- Cicccone EJ, Zhu DR, Ajeen R, Lodge EK, Shook-Sa BE, Boyce RM, Aiello AE. SARS-CoV-2 seropositivity after infection and antibody response to mRNA-based vaccination. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Feb 22:2021.02.09.21251319. doi: 10.1101/2021.02.09.21251319. PMID: 33619498; PMCID: PMC7899463.
- Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrea S, Et al. Antibody Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Subjects with Prior SARS-CoV-2 Infection. *Viruses.* 2021 Mar 5;13(3):422. doi: 10.3390/v13030422. PMID: 33807957; PMCID: PMC8001674.
- Perkmann T, Mucher P, Perkmann-Nagele N, Radakovic A, Repl M, Koller T, Et al. The comparability of Anti-Spike SARS-CoV-2 antibody tests is time-dependent: a prospective observational study. *medRxiv* 2021.08.26.21262426; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.26.21262426>
- Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, Dold C, Fuskova M, Gilbert SC, Hirsch I, Humphries HE, Jepson B, Kelly EJ, Plested E, Shoemaker K, Thomas KM, Vekemans J, Villafana TL, Lambe T, Pollard AJ, Voysey M; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021 Nov;27(11):2032-2040. doi: 10.1038/s41591-021-01540-1. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34588689; PMCID: PMC8604724.
- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, Brooks N, Smaja M, Mircus G, Pan K, Southern J, Swerdlow DL, Jodar L, Levy Y, Alroy-Preis S. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet.* 2021 May 15;397(10287):1819-1829. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00947-8. Epub 2021 May 5. Erratum in: *Lancet.* 2021 Jul 17;398(10296):212. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01555-5. PMID: 33964222; PMCID: PMC8099315.
- Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, Köse Ş, Erdinç FŞ, Akalın EH, Tabak ÖF, Pullukçu H, Batum Ö, Şimşek Yavuz S, Turhan Ö, Yıldırım MT, Köksal İ, Taşova Y, Korten V, Yılmaz G, Çelen MK, Altın S, Çelik İ, Bayındır Y, Karaoğlu İ, Yılmaz A, Özkul A, Gür H, Unal S; CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* 2021 Jul 17;398(10296):213-222. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01429-X. Epub 2021 Jul 8. Erratum in: *Lancet.* 2022 Jan 29;399(10323):436. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02787-2. PMID: 34246358; PMCID: PMC8266301.
- Picazo JJ. Vacuna frente al COVID-19 [Vaccine against COVID-19]. *Rev Esp Quimioter.* 2021 Dec;34(6):559-598. Spanish. doi: 10.37201/req/085.2021. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34180617; PMCID: PMC8638770.
- Sanchez L, Oviedo S, Pifano M, Ojeda DS, Pascuale CA, Mazzitelli B, et al. Antibody durability at 1 year after Sputnik V vaccination. *Lancet Infect Dis.* 2022 May; 22(5): 589-590. Published online 2022 Mar 16. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00176-1.
- Kichatova VS, Asadi FA, Potemkin IA, Zlobin SP, Perfilieva OM, Valuev-Elliston VT, et al. Assessment of Diagnostic Specificity of Anti-SARS-CoV-2 Antibody Tests and Their Application for Monitoring of Seroconversion and Stability of Antiviral Antibody Response in Healthcare Workers in Moscow. *Microorganisms* 2022, 10, 429. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020429>
- Kozakai R, Hoshi K, Izumi Y, Takahashi S. Assessment of antibody titer after third doses of COVID-19 mRNA vaccination in healthy volunteers. *J Lab Med* 2022; 46(2): 151-153. <https://doi.org/10.1515/labmed-2022-0008>.
- Eyre DW, Lumley SF, Wei J, Cox S, James T, Justice A, Et al. Quantitative SARS-CoV-2 anti-spike responses to Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines by previous infection status. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.041> (2021).
- Cordova E, Lespada MI, Cecchini D, Nieto N, Palonski S, Badran M, y col. Evaluación de la respuesta de los anticuerpos IGG específicos contra SARS-CoV-2 en el personal de salud con el esquema completo de la vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac). *Vacunas.* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.01.008>
- Bonelli M, Mrak D, Tobudic S, Sieghart D, Koblichke M, Mandl P, Et al. Additional heterologous versus homologous booster vaccination in immunosuppressed patients without SARS-CoV-2 antibody seroconversion after primary mRNA vaccination: a randomized controlled trial. *medRxiv* 2021.09.05.21263125; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.05.21263125>
- Chemaitelly H, AlMukdad S, Paravila J, Ayoub HH, Yassine HM, Benslimane FM, y col. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in immunosuppressed kidney transplant recipients. *medRxiv* 2021.08.07.21261578; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.07.21261578>
- Koup RA, Donis RO, Gilbert PB, Li AW, Shah NA, Houchens CR. A government-led effort to identify correlates of protection for COVID-19 vaccines. *Nature Medicine.* 2021; 27:1489-1496