

SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI S1 SARS-COV-2 EN TRABAJADORES VACUNADOS CON SPUTNIK V EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

PATRICIA ROVERE¹, ANDREA LAURELLI¹, ANDREA DÍAZ²,
GABRIELA DABUSTI¹, PASCUAL VALDEZ³

¹Servicio de Medicina Transfusional, ²Unidad de Febriles, ³Servicio de Terapia Intensiva,
Hospital General de Agudos Dalmacio Vélez Sarsfield, Buenos Aires Argentina

Resumen Se analizó la respuesta inmune humoral asociada, tanto a la infección por SARS-CoV-2 como a la vacunación, en trabajadores de salud, estudiándose la vacuna Sputnik V, primera en ser aplicada en Argentina a este grupo poblacional. Se realizó un estudio en 660 trabajadores de salud vacunados con 2 dosis de Sputnik V en el hospital Vélez Sarsfield, de la ciudad de Buenos Aires, desde diciembre 2020 a abril del 2021. Los objetivos fueron cuantificar anticuerpos IgG anti S1 SARS-CoV-2 en individuos vacunados y determinar factores clínico patológicos asociados a esa respuesta. Las muestras fueron tomadas al menos 21 días después de la segunda dosis. El 71.1% eran mujeres y la media de edad 45 años (ES 0.44). El 20.7% (n=137) refirió haber cursado COVID-19. El 99.7% (n 658) presentó anticuerpos IgG anti S1 SARS-CoV-2. La media de esos títulos fue 4197 ± 263.87 AU/ml (IC 95: 3679.1, 4715.3), superior en el grupo con COVID-19 previa vs. el grupo que no refirió haberla tenido ($10\ 693 \pm 846.22$ AU/ml vs. 2495.8 ± 187.98 AU/ml, $p < 0.0001$ en test t). Se estudió un subgrupo de 21 participantes sin aparente COVID-19 anterior y que presentó títulos altos de anticuerpos IgG anti S1. Se les realizó dosaje de anticuerpo anti N, que resultó positivo en 11 de ellos. Se concluye que la mayoría de los trabajadores de la salud vacunados desarrollaron anticuerpos y que quienes cursaron la enfermedad previa a la vacunación tuvieron mayores títulos de anticuerpos que los que no cursaron la enfermedad.

Palabras clave: seroprevalencia, Sputnik V, personal de salud, coronavirus, COVID-19, SARS- CoV-2

Abstract *Seroprevalence of anti S1 SARS-CoV-2 antibodies in workers vaccinated with Sputnik V at a public hospital in Buenos Aires.* The humoral immune response associated with both SARS-CoV-2 infection and vaccination with Sputnik V in health workers, was analyzed.. A study was carried out in 660 health workers vaccinated with 2 doses of Sputnik V at the Vélez Sarsfield hospital, in the city of Buenos Aires, from December 2020 to April 2021. The objectives were to quantify anti-S1 SARS-CoV-2 IgG antibodies in vaccinated individuals and to determine clinical and pathological factors associated with that response. Samples were taken at least 21 days after the second vaccine dose. The mean age was 45 years (ES 0.44), 71.1% were women and 20.7% (n = 137) reported previous COVID-19 infection. IgG anti-spike (S) 1 SARS-CoV-2 antibodies were detected in 99.7% (n = 658) of the participants. The mean titer was 4197 ± 263.87 AU / ml (95 CI: 3679.1, 4715.3). The antibody response was higher in the group with prior COVID-19 disease vs. the group with no previous infection ($10\ 693 \pm 846.22$ AU / ml vs. 2495.8 ± 187.98 AU / ml, $p < 0.0001$ in t-test). In a subgroup of 21 participants with high titers of anti-S1 IgG antibodies and with no apparent previous COVID-19, 11 individuals were positive for antibodies against the SARS-CoV-2 nucleocapsid. It is concluded that most of the vaccinated health workers developed antibodies and that those who had the disease prior to vaccination had higher antibody titers than those who did not have the disease.

Keyword: seroprevalence, Sputnik V, health personnel, coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2

PUNTOS CLAVE

- El 99.7% de 660 trabajadores del Hospital Vélez Sarsfield (Ciudad de Buenos Aires) que fueron vacunados con Sputnik V presentaron anticuerpos IgG anti S1 SARS-CoV-2.
- Los individuos que cursaron enfermedad por SARS-CoV-2 previa a la vacunación tuvieron mayores títulos de anticuerpos respecto a quienes no cursaron la enfermedad.
- La mitad de los individuos que no refirieron haber cursado enfermedad por SARS-CoV-2 y que presentaban títulos de anticuerpos superiores a la media de aquellos que padecieron la enfermedad, habrían tenido enfermedad asintomática debido a la positividad del anticuerpo N.
- No hubo relación entre el grado de enfermedad (asintomático, leve y moderado) y títulos de anticuerpos anti S1 SARS-CoV-2.

Debido a la respuesta inmune asociada tanto a la infección como a la vacunación en SARS-CoV-2, resulta necesario generar información sobre la respuesta humoral de los vacunados, hayan padecido previamente la enfermedad por SARS-CoV-2 o no.

Uno de los principales avances en salud en la historia de la humanidad es la vacunación¹. Si bien las medidas de aislamiento pueden reducir la tensión en los servicios de salud, el desarrollo de una vacuna eficaz es fundamental para limitar la morbi-mortalidad y la expansión viral². Hay en la actualidad al menos 63 candidatos vacunales³ que utilizan desde enfoques de plataformas tradicionales hasta las de últimas generaciones⁴.

La OMS recomienda la vacunación contra la COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, como una herramienta de prevención primaria fundamental para limitar las consecuencias sanitarias y económicas de la pandemia. El Ministerio de Salud de la Nación, como organismo rector del sistema de salud, ha diseñado el "Plan Estratégico para la vacunación contra la COVID-19 en Argentina"⁵.

La primera vacuna en llegar al territorio argentino y, por ende, ser aplicada en los trabajadores de la salud fue Sputnik V. La misma consta de dos componentes: el componente 1, que incluye como vector un adenovirus recombinante no replicativo basado en el serotipo humano 26, que porta el gen de la proteína S del virus SARS-CoV-2, y el componente 2, que incluye un vector basado en el serotipo 5 de adenovirus humano, que porta el gen de la proteína S del virus. Hay reportes de eficacia y seguridad en estudios clínicos de Fase 3 de Sputnik V⁶.

Cuando se cursa COVID 19 pueden estar presentes anticuerpos anti N (proteína de la nucleocápside SARS-CoV-2) y anticuerpos anti la región RBD de la proteína S (proteína *Spike*), la presencia de estos anticuerpos bloquearía la unión al receptor celular y, por lo tanto, neutralizaría

la infectividad viral⁷. El testeo de IgG anti RBD de S1 en vacunados sugiere presencia de anticuerpos neutralizantes involucrados en la inmunidad conferida por la vacuna. El hallazgo de IgG anti N en individuos vacunados sugiere que tuvieron contacto con el virus salvaje. En diciembre de 2020, se comenzó a vacunar en el Hospital Dr. Dalmacio Vélez Sarsfield a los integrantes del Equipo de Salud con la vacuna Sputnik V, realizándose el esquema de 2 dosis con intervalo de 21 días.

Hay pocos estudios locales⁸⁻¹¹ sobre la respuesta humoral con ambas dosis e inclusive en individuos con y sin infección previa.

En base a lo anterior, se realizó el presente estudio con el objetivo general de medir los títulos de anticuerpos IgG anti S1 SARS-CoV-2 en la cohorte de trabajadores de la Salud del Hospital Vélez Sarsfield que fueron vacunados con Sputnik V en el periodo diciembre-abril de 2021.

Los objetivos específicos fueron cuantificar anticuerpos IgG anti S1 SARS-CoV-2 en individuos vacunados y determinar distintos factores como edad, sexo y comorbilidades que pudieran estar asociados a dicha respuesta.

Materiales y métodos

Se efectuó un estudio prospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

La población se compone de los trabajadores del Hospital Vélez Sarsfield (GCBA) que recibieron dos dosis de Sputnik V. El periodo de vacunación fue diciembre-abril de 2021. No hubo criterios de exclusión ni de eliminación. No se contó con grupo control (personas no vacunadas y que no hayan cursado enfermedad por SARS-CoV-2).

Aceptaron participar 660 trabajadores (sobre un total de 1031 vacunados: 64%).

Se trabajó con muestras de suero. Las mismas se obtuvieron por extracción de sangre (5 ml de sangre periférica por venopunción) a todas las personas que se vacunaron con 2 dosis de Sputnik V, cuando transcurrieron al menos 21 días post segunda dosis. Los participantes fueron informados del título de anticuerpos IgG anti S1 SARS-CoV-2 mediante un protocolo escrito, dentro de los 15 días post toma de muestra.

La determinación de anticuerpos IgG anti el dominio de unión al receptor de la subunidad S1 de la proteína de espícula (*Spike*) del virus SARS-CoV-2 en suero fue realizada por inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) en la plataforma ARCHITEC i 1000 en el Laboratorio de Inmunoserología perteneciente al Servicio de Medicina Transfusional. El reactivo utilizado fue AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II (Abbott Laboratories), que posee una sensibilidad de 87.4-99.9%, y una especificidad de 99.5%¹². Los resultados se expresan en unidades arbitrarias (AU)/ml y el punto de corte es 50 AU/ml. Aquellos con valores menores a 50 AU/ml fueron considerados negativos.

De cada participante se registró: edad, sexo, presencia de comorbilidades (asma, autoinmunidad, cardiopatía, coagulopatía, diabetes, EPOC, hipertensión arterial, obesidad con IMC > 35), y si tuvo conocimiento de haber padecido enfermedad por SARS-CoV-2.

En caso de haber tenido la enfermedad previamente, se categorizó el grado según los siguientes parámetros:

Asintomático (detección por *test* de laboratorio realizado por circunstancias diferentes a haber estado sintomático).

Leve (aquellos que presentaron alguna/s de las siguientes manifestaciones: fiebre -37.5°C o mayor-, tos, odinofagia, dificultad respiratoria, pérdida repentina del gusto o del olfato, cefalea, mialgias, diarrea/vómitos y que no tuvieron necesidad de internación).

Moderado (quienes desarrollaron neumonía, con o sin internación en sala general).

Grave (aquellos que requirieron internación en unidades de cuidados intensivos).

Aquellas personas que no refirieron haber padecido enfermedad por SARS-CoV-2, y en las que se hallaron anticuerpos por encima de 10 000 AU/ml, se testearon con el ensayo Abbott SARS-CoV-2 IgG, inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas en la plataforma ARCHITEC i 1000, que detecta IgG humana dirigida contra la nucleoproteína del SARS-CoV-2 (N). Este ensayo tiene sensibilidad 100% y especificidad 99.9%¹⁹.

El test que mide IgG anti N es cualitativo y evidencia anticuerpos contra la nucleoproteína N del SARS CoV2 presente en el virus salvaje y no en la vacuna. Y el test que mide IgG anti RBD S1 es semicuantitativo y estos anticuerpos se pueden hallar tanto en individuos que cursaron enfermedad por SARS CoV2 como en aquellos que fueron vacunados. Estos anticuerpos podrían permanecer más tiempo en circulación.

El análisis estadístico se realizó con el programa Statistix 9.0 y constó de estadística descriptiva, inferencial (se consideró *p* valor significativo a aquél menor a 0.05) y análisis de regresión.

La participación fue voluntaria y a todos los participantes se les explicó verbalmente y por escrito en qué consistía el estudio firmando *a posteriori* un consentimiento informado. Se respetó la protección de la identidad y los datos del paciente acorde a la normativa legal vigente, la ley nacional de protección de datos personales 25.326 (Habeas Data), y de acuerdo con 18th *World Medical Assembly* de Helsinki (1964).

Resultados

De los 660 individuos testeados, el rango de edades fue de 22 a 80 años y se enrolaron 469 mujeres (71.1%) y 191 varones (28.9%). La edad media \pm ES fue 45 ± 0.4 años (IC 95: 44, 46).

El registro de los participantes en referencia a haber tenido o no enfermedad por SARS-CoV-2, permitió dividirlos en 2 grupos: individuos que no cursaron enfermedad por SARS-CoV-2 o al menos no lo sabían y aquellos que dijeron haberla cursado. Hubo 137 personas (20.7%) en el grupo SARS-CoV-2 y 523 (79.2%) en el grupo sin enfermedad SARS-CoV-2 previa.

El grupo de trabajadores sin enfermedad SARS-CoV-2 previa presentó edades ligeramente superiores a quienes sí padecieron la enfermedad, con diferencias significativas (46 ± 0.5 vs. 43 ± 1.0 , *p* = 0.03 en test *t* de Student).

Se encontraron títulos > 50 AU/ml (punto de corte para positividad) en 658 personas (el 99.7% presentó anticuerpos IgG anti S1 SARS-CoV-2).

El análisis de los títulos de anticuerpos en ambos grupos presentó una media de 4197 ± 263.9 AU/ml (IC 95: 3679.1, 4715.3). La media en el grupo que cursó

previamente enfermedad por SARS-CoV-2 fue $10\ 693 \pm 846.2$ AU/ml (IC 95: 9019.1, 12 366) y en el grupo que no cursó enfermedad por SARS-CoV-2 fue 2495.8 ± 188 AU/ml (IC 95: 2126.5, 2865.0), y las diferencias fueron estadísticamente significativas (*p* < 0.0001 en test *t* de Student). Hubo 2 casos con valores < 50 AU/ml, clasificados como "no detectable" (ninguno de los 2 casos cursó previamente la enfermedad por SARS-CoV-2). La distribución se observa en la Figura 1.

La edad no se comportó como predictora de títulos de anticuerpos (*p* 0.66 en regresión lineal simple). Tampoco lo fue el género (mediana en varones 1794 vs. mediana en mujeres 1538.5, *p* 0.10 en test de Mann-Whitney).

Las comorbilidades referidas por los participantes se observan en la Tabla 1. La distribución de las mismas no tuvo diferencias entre grupos (enfermedad por SARS-CoV-2: 0.16 ± 0.04 ; no enfermedad por SARS-CoV-2: 0.19 ± 0.02 , *p* 0.58 en *t* de Student).

La clasificación de individuos participantes que cursaron enfermedad por SARS-CoV-2 previamente según distintos grados de gravedad referente a la enfermedad se observa en la Tabla 2. El título de anticuerpos IgG anti S1 SARS-CoV-2 según grado de la enfermedad no mostró diferencias significativas (asintomático 9324.1 ± 4125.2 ; leve 7970.6 ± 5236.6 , moderado $10\ 337 \pm 5632.6$; *p* 0.18 en test de Kruskal-Wallis). Tampoco hubo diferencias significativas al agrupar asintomáticos y leves vs. moderados (asintomático y leve 7972.1 ± 5261.6 vs. moderado $10\ 337 \pm 5632.6$, *p* 0.18 en test de Mann-Whitney).

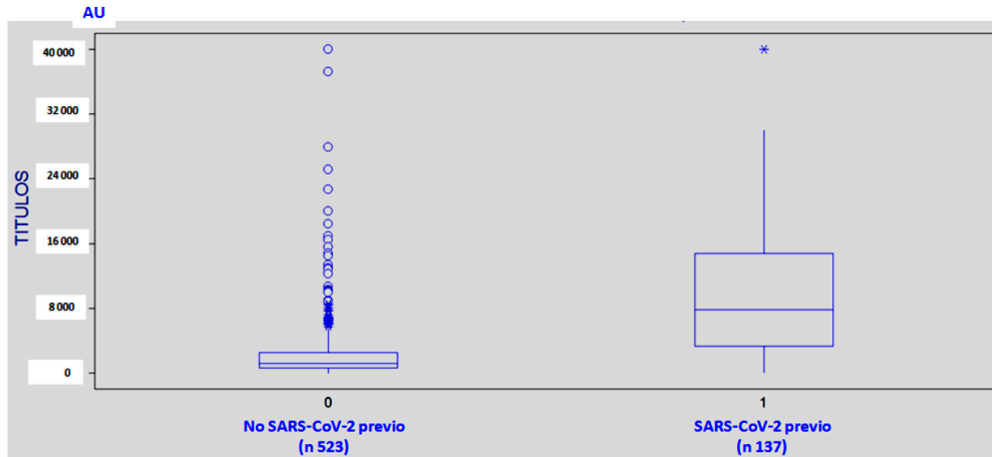
Se observó un grupo pequeño (*n*: 21) que refirió no haber cursado enfermedad por SARS-CoV-2 y presentó títulos de anticuerpos IgG anti-S1 mayores a 10 000 AU/ml, valor medio de los títulos de anticuerpos de los individuos con enfermedad por SARS-CoV-2 previa (Fig. 2). Se realizó el dosaje de anticuerpo N SARS-CoV-2 a esos 21 individuos con valores de anticuerpos anti-S1 $> 10\ 000$. En 11 de ellos se encontraron valores superiores al punto de corte establecido, lo que sugiere que de aquellos con títulos altos de anticuerpo S (sin relato de enfermedad por SARS-CoV-2 previa), al menos la mitad tuvo infección asintomática. El resto, pudo haber cursado y negativizado para la proteína N, o no haberse infectado previamente.

Discusión

En nuestro estudio encontramos un alto nivel de seroconversión, y niveles más elevados en quienes cursaron enfermedad por SARS-CoV-2 previamente, tal como muestran otros estudios.

En el estudio Fase 3 de Sputnik V⁶ se encontró que la tasa de seroconversión (basal y post vacunación) fue de 98.25%, con mayor respuesta en el grupo de 18-30 años, sin diferencias de sexo.

Fig. 1.— Cuantificación de los títulos de anticuerpos anti SARS-CoV-2 proteína S en individuos sin y con enfermedad previa por SARS-CoV-2



AU: unidades arbitrarias

Los títulos de anticuerpos se determinaron por inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas según se detalla en Materiales y métodos

$p < 0.0001$, t de Student

TABLA 1.— Comorbilidades de personal vacunado según hayan presentado previamente enfermedad por SARS-CoV-2 o no

Comorbilidad	Con SARS-CoV-2 previa n (%)	Sin SARS-CoV-2 previa n (%)
Asma	2 (1.4)	16 (3)
Autoinmunidad	1 (0.7)	5 (0.9)
Cardiopatía	0 (0.0)	4 (0.7)
Coagulopatía	0 (0.0)	2 (0.3)
Diabetes	5 (3.6)	25 (4.7)
EPOC	2 (1.4)	4 (0.7)
Hipertensión arterial	6 (4.3)	32 (6.1)
Obesidad (IMC > 35)	3 (2.1)	5 (0.9)

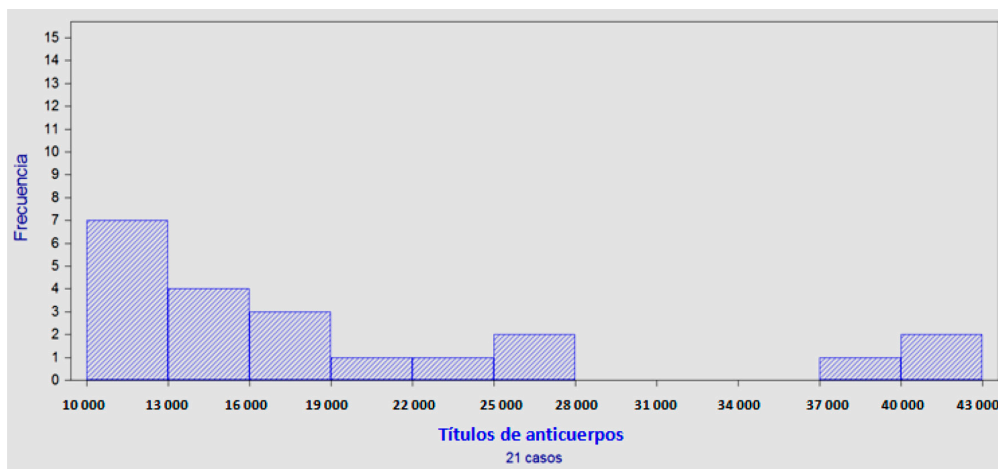
TABLA 2.— Clasificación de 137 individuos que cursaron COVID según grado de la enfermedad

Grado de enfermedad	n (%)
Asintomático	33 (24.1)
Leve	72 (52.5)
Moderado	32 (23.3)
Grave	0 (0.0)

Un estudio en Provincia de Buenos Aires⁸ con 288 vacunados, considerando títulos basales y luego de la vacunación (con 1 y 2 dosis de Sputnik V) y separándo-

los en aquellos con y sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa, indican que a los 21 días después de la primera dosis de la vacuna Sputnik V el 94% de los individuos analizados del grupo sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa desarrolló anticuerpos IgG específicos anti-Spike, siendo 100% a los 21 días de la segunda dosis. El nivel de títulos alcanzados a los 21 días luego de la primera dosis fue de 244 (IC95%, 180-328) en el grupo sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa, y de 9850 (IC95%, 8460-11 480) en el grupo con enfermedad por SARS-CoV-2 previa. En el grupo sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa, comparando la media de los títulos luego de la primera y segunda dosis fue de 244 y 2150 con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Pero en el grupo

Fig. 2.- Distribución de los 21 individuos que no relataron enfermedad previa por SARS-CoV-2 que presentaron títulos mayores a 10 000 AU/ml en la determinación de anticuerpos IgG para la proteína S de SARS-CoV-2



con enfermedad por SARS-CoV-2 previa, al comparar dichos valores, que fueron 9850 (IC95%, 8460-11 480) y 9590 (IC95%, 7410-12 408), las diferencias resultaron no significativas. El nivel de anticuerpos en aquellos con una sola dosis y enfermedad por SARS-CoV-2 previa es 4.5 veces superior a aquellos con 2 dosis y sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa.

Respuestas similares se observaron con las vacunas de Pfizer y Moderna, donde la respuesta humoral luego de una dosis en personas con enfermedad por SARS-CoV-2 previa es muy elevada, y no aparecen grandes ventajas con la segunda dosis¹⁴⁻¹⁸.

Un estudio en La Rioja⁹ con 169 trabajadores de la salud vacunados, indica que a los 21 días de la primera dosis de la vacuna Sputnik V, el 79% de los individuos analizados desarrolló anticuerpos IgG anti-Spike detectables, mientras que a los 21 días de la segunda dosis el 100% de los vacunados desarrolló estos anticuerpos Ig G. La respuesta humoral observada en individuos con infección previa alcanzó una mediana de títulos de 12 800. En comparación, los individuos sin infección previa después de la primera dosis mostraron títulos más bajos con una mediana de 400. Con la segunda dosis hubo franco aumento en el grupo sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa, y sin cambios en el grupo con enfermedad por SARS-CoV-2 previa.

En un estudio en San Carlos de Bariloche¹⁰, Rio Negro, en 2020 se midió seroprevalencia de anticuerpos IgG en personal de alto riesgo de exposición, que fue 2.7%, en tanto que con el antecedente de infección previa fue 31%. En 2021 estudiaron 366 personas vacunadas luego de 21 días de aplicación de la primera dosis de Sputnik-V y 44 personas no vacunadas. Todos eran miembros del

personal de salud de alta exposición. La seroprevalencia en personal vacunado fue 94% con infección previa reportada del 29%. En el personal no vacunado fue 22.5%, con una infección previa del 30%, y diferencias significativas para presencia de serología IgG positiva (OR de 53.16 y p valor $\chi^2 < 0.01$). El análisis multivariado asoció la IgG positiva con la presencia de infección previa (OR 2.32-IC 95 1.10 a 4.91; $p < 0.05$).

Un estudio en Córdoba¹¹ midió anticuerpos tipo IgG totales anti-S y anticuerpos neutralizantes (AcNT) a la vacuna Sputnik V en 285 personas en tres momentos: basal, a los 14 y 42 días de la primera dosis (con segunda dosis aplicada). La positividad fue 25.3, 85.5 y 99.7%, respectivamente. Hubo diferencias significativas de positividad entre los vacunados que presentaron enfermedad por SARS-CoV-2 previamente y los que no lo presentaron ($p < 0.001$), pero no a los 42 días ($p 0.5$). Los títulos de anticuerpos fueron más altos a los 14 y 42 días en aquellos que tuvieron enfermedad por SARS-CoV-2 previa ($p < 0.001$ en ambos momentos). A los 14 días tenía anticuerpos el 11.4% de aquellos sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa y el 91.3% de los expuestos previamente. Globalmente, a los 14 días el 85.5% tenía anticuerpos, y a los 42 días la cifra subió a 99.6%, resultando negativo solo un individuo (0.3%).

Si bien no hay estudios que comparen directamente vacunas, se realizó un metanálisis¹⁹ para comparar los niveles máximos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 en las vacunas candidatas (BBIBP-CorV, AZD1222, BNT162b2, New Crown COVID-19, y Sputnik V), hallando que todas indujeron niveles significativos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2.

Un estudio en la Universidad de Maryland con 3816 trabajadores de la salud²⁰ en 2020 consideró 3 grupos: sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa (SARS-CoV-2, anticuerpos IgG negativos), enfermedad por SARS-CoV-2 previa asintomática (IgG positivo) y enfermedad por SARS-CoV-2 previa sintomática (IgG positivo). De ese grupo, se estudiaron 210 participantes²¹ que fueron vacunados con la vacuna Pfizer-BioNTech o Moderna y se tomaron muestras basales, y a 7 y 14 días después de la vacunación. A los 0, 7 y 14 días, la mediana de los títulos fue mayor en cada uno de los grupos con enfermedad por SARS-CoV-2 previa asintomáticos y sintomáticos en comparación con el grupo sin enfermedad por SARS-CoV-2 previa ($p < 0.001$).

En la presente experiencia, el 20.7% del personal de salud testeado refirió enfermedad por SARS-CoV-2 previa, y si se suma a los asintomáticos detectados *a posteriori* por dosaje de anti proteína N, la cifra sube a 22.4%. Esta cifra es más elevada que en otro estudio argentino. De 11 657 trabajadores estudiados en un estudio piloto²², correspondientes a 40 establecimientos de salud estatales (entre agosto y noviembre de 2020), 1300 (11.2%) habían tenido un resultado positivo para anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2.

Es probable que los demás trabajadores con alta respuesta a la vacuna que no relataron enfermedad por SARS-CoV-2 previa y tuvieron anti N negativo, pudieran haber cursado el mismo y estuvieran en etapa de negativización de anticuerpos. Un estudio²³ mostró que las respuestas de anticuerpos contra las proteínas S y N virales en la fase aguda de la infección fueron igualmente sensibles, en tanto que en la fase posterior las respuestas contra N parecen disminuir y las respuestas contra la proteína S persisten con el tiempo.

Un estudio en trabajadores de la salud con enfermedad por SARS-CoV-2 (no hospitalizados) mostró una declinación importante de anticuerpos y que la protección de los mismos sería breve²⁴. En otro estudio se seleccionaron 388 trabajadores de la salud para evaluar la declinación de los anticuerpos post enfermedad por SARS-CoV-2²⁵, de los cuales el 90% mantenían anticuerpos entre 60 y 90 días luego de un primer resultado positivo, cayendo al 74% luego de los 90 días. No hubo diferencias en cuanto a la persistencia de anticuerpos en relación a la presencia de comorbilidades ni de síntomas de enfermedad por SARS-CoV-2, a pesar de que algunos trabajos muestran una relación entre persistencia de anticuerpos y gravedad de los síntomas, con rápida caída en la enfermedad leve²⁶.

En concordancia con otras investigaciones, nuestros hallazgos señalan que haber padecido enfermedad por SARS-CoV-2 previamente genera memoria inmune, y que ante la exposición a la vacuna se producen títulos superiores respecto a aquellos sin infección previa.

No obstante, la seroprevalencia es un desenlace subrogado de inmunidad. En el estudio de Fase 3 de Sputnik

V⁶ se midió la inmunidad celular en 44 pacientes, y todos tenían niveles elevados de interferón gamma a los 28 días de la primera dosis. Algunos trabajos avalan la protección por inmunidad por medio de linfocitos de memoria, que en presencia de un nuevo estímulo activan la protección²⁷⁻²⁹. Un estudio con 188 casos³⁰ en todo el rango de gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2, analizó la dinámica de las células B de memoria del SARS-CoV-2, las células T CD8 + y las células T CD4 + durante más de 6 meses después de la infección. Los diferentes tipos de memoria inmunitaria tenían cada uno una cinética distinta, lo que resulta en interrelaciones complejas entre la abundancia de memoria inmunitaria de células T, células B y anticuerpos a lo largo del tiempo. El 95% de los sujetos retuvieron la memoria inmunitaria al menos 6 meses después de la infección. Los títulos de anticuerpos circulantes no fueron predictivos de la memoria de las células T. Por lo tanto, las pruebas serológicas simples para los anticuerpos del SARS-CoV-2 no reflejan la riqueza y la durabilidad de la memoria inmunológica al SARS-CoV-2.

Agradecimientos: Agradecemos la colaboración de la Dra. María Rosa Polino por su gestión ante autoridades para que este trabajo se pueda realizar, al plantel del Laboratorio de Serología y a los Técnicos de Hemoterapia del Hospital Vélez Sarsfield, por realizar las extracciones de sangre.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements—United States, 2001–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 60: 619–23.
- Gavi. The Gavi COVAX AMC: An Investment Opportunity. En: <http://www.gavi.org/covax-facility>; consultado junio 2021.
- World Health Organization. Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines. En: http://www.dropbox.com/s/jiqqd196g7qf3f1/20210106NovelCoronavirus_Landscape_COVID.xlsx?dl=0; consultado junio 2021.
- Le TT, Cramer JP, Chen R, Mayhew S. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 667–8.
- Ministerio de salud de la Nación. Plan estratégico para la vacunación contra la COVID-19 en la República Argentina. 23 de diciembre 2020. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/coronavirus-vacuna-plan-estrategico-vacunacion-covid-19-diciembre-2020.pdf>; consultado abril 2021.
- Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, et al. 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.
- Bradley BT, Bryan A, Fink SL, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody levels measured by the Advise Dx SARS-CoV-2 assay are concordant with previously available serologic assays but are not fully predictive of sterilizing immunity. *J Clin Microbiol* 2021. JCM0098921.doi: 10.1128/JCM.00989-21. Online ahead of print.
- Rossi A, Ojeda D, Sanchez L, et al. Informe Final I (Ene-

- ro-Marzo 2021). Empleo de la vacuna Sputnik V en Argentina: Evaluación de respuesta humoral frente a la vacuna. Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación, Instituto Leloir - CONICET-INBIRS-UNLP. En: https://www.conicet.gov.ar/wp-content/uploads/Informe-Sputnik_Buenos-Aires-13.04.2021..pdf consultado mayo 2021.
9. Ridao FE, Molina LB, Caviglia AL, et al. Estudio clínico de evaluación humoral con el empleo de la vacuna Sputnik en La Rioja: informe parcial. En: <http://www.colfarlar.com.ar/imagenesdin/noticiasArch/452.pdf> ; consultado junio 2021
 10. Tortosa F, Parodi V, Carrasco G, et al. Estudio de seroprevalencia en personal sanitario: Relación de la vacunación con la presencia de infección previa por SARS-COV-2 en el contexto de la campaña nacional de vacunación por coronavirus tras la primera dosis de la vacuna Gam-COVID-VAc (Sputnik -V). SciELO Preprint 2021. En: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1790>; consultado mayo 2021
 11. Pizzi R, Gallego S, Blanco S, et al. 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. Universidad Nacional de Córdoba, Ministerio de Salud de Córdoba. En: <https://static.poder360.com.br/2021/05/Estudo-Argentina.pdf>; consultado mayo 2021
 12. Abbott Laboratories. AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II ARCHITECT CoV-2 IgG II H18575R01. Febrero 2021. En: <https://www.fda.gov/media/146371/download>; consultado julio 2021.
 13. Bryan A, Pepper G, Wener MH, et al. Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e00941-20.
 14. Krammer F, Srivastava K, Paris Team P, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactivity in seropositive individuals after a 1 single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *medRxiv Prepr* 2021. doi:10.1101/2021.01.29.21250653
 15. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, 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-surveillance* 2021; 26: 1-5.
 16. Samanovic MI, Cornelius AR, Wilson JP, et al. Poor antigen specific responses to the second BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2-experienced individuals. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* 2021. doi:10.1101/2021.02.07.21251311.
 17. Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. *medRxiv* 2021; 2021.01.30.21250843.doi:10.1101/2021.01.30.21250843.
 18. Levi R, Azzolini E, Pozzi C, et al. A cautionary note on recall vaccination in ex-COVID-19 subjects. *medRxiv* 2021; 4. doi:10.1101/2021.02.01.21250923
 19. Rogliani P, Chetta A, Cazzola M, Calzetta L. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies: A Network Meta-Analysis across Vaccines. *Vaccines* 2021, 9, 227. En: <https://doi.org/10.3390/vaccines9030227>; consultado junio 2021
 20. Mullins KE, Merrill V, Ward M, et al. Validation of COVID-19 serologic tests and large scale screening of asymptomatic healthcare workers. *Clin Biochem* 2021; S0009-9120(21)00005-9.
 21. Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in Health Care Workers previously infected with SARS-CoV-2. *JAMA* 2021; 325:1467-9.
 22. Silva A, Aguirre M, Ballejo C, et al. Seroprevalencia de infección por SARS-COV-2 en personal de salud de la Región Sanitaria VIII, Provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Argentina Salud Pública* 2020; Supl COVID-19: e14.
 23. Fenwick C, Croxatto A, Costre AT et al. Changes in SARS-CoV-2 Spike versus nucleoprotein antibody responses impact the estimates of infections in population-based seroprevalence studies. *J Virol* 2021; 95:e01828-20.
 24. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During exposures to a hospitalized patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:472-6.
 25. Pifano M, Fischerman L, Ercole R, et al. Persistencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV2 en personal de salud - provincia de Buenos Aires. Preprint SCIELO. En: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1634> ; consultado junio 2021.
 26. Ibarondo F, Fulcher J, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 1085-7.
 27. Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 581-2.
 28. Vaisman-Mentesh A, Dror Y, Tur-Kaspa R, et al. SARS-CoV-2 specific memory B cells frequency in recovered patient remains stable while antibodies decay over time. *medRxiv* 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.08.23.20179796>.
 29. Rodda L, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell* 2021; 184:169-183.e17.
 30. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021;371(6529): eabf4063.