



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Vacunas

www.elsevier.es/vac



Original

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)



Ezequiel Cordova^{a,*}, M. Ines Lespada^a, Diego Cecchini^a, Fabiola Nieto^b, Susana Palonski^b, Mariana Badran^c, Silvina Bernasconi^c, Brenda Bacelar^a, Laura Morganti^a, Franco Garibaldi^a, Veronica Bermejo^a, Viviana Aguirre^c, Marcela Badia^b y Claudia G. Rodriguez^a

^aUnidad de Infectología, Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

^bLaboratorio Central, Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

^cUnidad de Protección y Promoción, Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de septiembre de 2021

Aceptado el 27 de enero de 2022

On-line el 14 de febrero de 2022

Palabras clave:

SARS-CoV-2

COVID-19

Vacunas

Pandemia

Vacuna Sputnik V

Personal de salud

RESUMEN

Introducción: La vacunación para la COVID-19 en el personal de salud (PDS) es fundamental para proteger a una de las poblaciones más expuestas a esta enfermedad. Sin embargo, los datos de la tasa de respuesta humoral a la vacuna y los factores asociados a la misma en esta población son limitados. Nuestros objetivos fueron evaluar la respuesta de los anticuerpos contra SARS-CoV-2 en el PDS con el esquema completo de la vacuna Sputnik V y los factores asociados con una mayor respuesta de los anticuerpos.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo de evaluación de la respuesta humoral anti-SARS-CoV-2 en el PDS con el esquema completo de la vacuna Sputnik V mediante el enzoinmunoanálisis COVIDAR IgG (abril-julio 2021). Se realizó una regresión logística para identificar los factores independientes asociados con una prueba de serología IgG positiva y con una respuesta elevada de anticuerpos.

Resultados: Se enrolaron 630 PDS. Mediana (RIC) de edad: 47 años (35-56). Sexo femenino: 462 (73,33%). COVID previo: 158 (25%). Mediana de tiempo entre las dosis de vacuna fue de 3 (3-4) semanas. Presentaron serología reactiva 607 (96,35%). En el análisis multivariado se identificó como variable independiente asociada a la serología positiva al antecedente de reactividad sistémica a la vacuna; y con una respuesta elevada de los anticuerpos al antecedente de reactividad sistémica a la vacuna, COVID-19 previo, intervalo entre dosis ≥ 4 semanas y tiempo a serología < 14 semanas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr_ecordova@hotmail.com (E. Cordova).

<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.01.008>

1576-9887/© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Este estudio proporciona datos de la respuesta humoral a la vacuna Sputnik V en un escenario de la vida real. Estos datos iniciales pueden contribuir al desarrollo de futuras estrategias de inmunización en el PDS.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Assessment of the humoral immunity induced by Sputnik V COVID-19 vaccine (Gam-COVID-Vac) in healthcare workers

A B S T R A C T

Keywords:
SARS-CoV-2
COVID-19
Vaccines
Pandemic
Sputnik V vaccine
Healthcare workers

Background: Vaccination for COVID-19 in healthcare workers (HCW) is essential to protect one of the populations most exposed to this disease. However, data on the humoral response rate to the vaccine and the factors associated with it in this population are limited. Therefore, we aimed to evaluate the antibody response against SARS-CoV-2 in HCWs with complete Sputnik V vaccine scheme and factors associated with an increased antibody response.

Material and methods: Prospective study to evaluate the anti-SARS-CoV-2 humoral response in HCWs vaccinated with two doses of the Sputnik V vaccine (April-July 2021). The assessment of anti-Spike IgG antibodies in plasma was performed using the COVIDAR IgG enzyme-linked immunosorbent assay. A logistic regression was performed to identify independent factors associated with a positive IgG serology test and an elevated antibody response.

Results: A total of 630 HCWs were enrolled. Median age (IQR): 47 years (35-56). Female sex: 462 (73.33%). Previous COVID-19: 158 (25%). The median interval time between vaccine doses was 3 (3-4) weeks. Positive serology was observed in 607 (96.35%) HCWs. In the multivariate analysis, a history of systemic reactivity was identified as an independent variable associated with a positive serology; and history of systemic reactivity, COVID-19, interval between doses ≥ 4 weeks and time to serology < 14 weeks were associated with an elevated antibody response.

Conclusions: This study provides data on the humoral response to the Sputnik V vaccine in a real-life setting. These initial data can contribute to the development of future immunization strategies in HCWs.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus SARS-CoV-2, agente etiológico de la enfermedad COVID-19, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020. Hasta la fecha, más de 190 millones de seres humanos han sido infectados y alrededor de 4 millones han muerto debido al COVID-19¹. El personal de salud (PDS) es una población clave en esta enfermedad por su alto nivel de exposición, siendo uno de los grupos más afectados por la pandemia. Por lo tanto, la vacunación contra SARS-CoV-2 en el PDS es una estrategia prioritaria y fundamental para la prevención de la diseminación de esta nueva infección en las instituciones de salud y prevenir el colapso del sistema sanitario².

Hasta el momento, más de 10 vacunas contra la COVID-19 han sido aprobadas o autorizadas en diferentes partes del mundo³. La vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac) fue la primera en implementarse en nuestro país y la más utilizada en el PDS⁴. La campaña de vacunación para el PDS comenzó a fines de

diciembre 2020 y continúa hasta la actualidad; la mayoría completó el esquema en los primeros meses del 2021. El esquema de vacunación recomendado para esta vacuna es de 2 dosis con un intervalo de al menos 21 días entre ambas. La eficacia global reportada para prevenir la infección en un estudio fase 3 fue de 91,6% y se observó una tasa de seroconversión de más del 95%⁵. En la vida real, la efectividad reportada para evitar la muerte en personas mayores de 60 años en un estudio en terreno realizado en Argentina fue de 93%⁶. La tasa de seroconversión y la magnitud de la respuesta humoral observada en algunos estudios realizados en nuestro país fueron elevadas, especialmente en aquellos pacientes con un diagnóstico previo de COVID-19^{7,8}. Sin embargo, los factores asociados a una mayor respuesta humoral no han sido aún bien caracterizados y resultan de alta importancia a fines de aportar evidencia para fortalecer las estrategias de inmunización activa en esta población. Por todo lo anterior mente detallado, es importante evaluar la tasa de seroconversión y la magnitud de la respuesta humoral en el PDS vacunado contra la COVID-19, así como las variables asociadas a la misma.

Objetivos

Evaluar la respuesta de los anticuerpos contra SARS-CoV-2 en el PDS con el esquema completo de la vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac) en un escenario de la vida real.

Evaluar la relación entre la respuesta de los anticuerpos contra SARS-CoV-2 en relación a las siguientes variables: la edad, el sexo, la presencia de comorbilidades, los antecedentes de COVID-19, el intervalo entre las dosis, los eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización y el tiempo transcurrido entre la aplicación de las dosis.

Materiales y métodos

Es un estudio observacional, prospectivo de la evaluación de la respuesta humoral anti-SARS-CoV-2 en el PDS con un esquema completo de vacunación en un hospital de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (abril-julio 2021). Durante este período de tiempo se observó una alta circulación viral coincidente con la segunda ola de COVID-19 en Argentina.

Recopilación de datos

Se enrolaron en forma voluntaria y sin un cronograma preestablecido aquellos participantes que presentaban un esquema de vacunación completo con la vacuna Sputnik V y hubiesen transcurrido más de 4 semanas desde la segunda dosis de la vacuna. Se excluyeron aquellos participantes que presentaron COVID-19 entre la vacunación y la toma de la muestra para la serología.

Para capturar la información epidemiológica y clínica se utilizó un cuestionario autoadministrado, accesible a los participantes por medios electrónicos.

Determinación de la respuesta humoral

Se evaluó la presencia de los anticuerpos contra la proteína Spike (S) del SARS-CoV-2 en el plasma mediante enzimoimmunoanálisis COVIDAR® IgG. Mediante esta técnica, los anticuerpos presentes en la muestra son identificados mediante un sustrato cromogénico que da como resultado la aparición de un color cuya intensidad (densidad óptica) es proporcional a la concentración de los anticuerpos, proporcionando de esta forma resultados semicuantitativos⁹. Los resultados fueron expresados mediante la relación entre la señal obtenida (absorbancia) y el punto de corte (S/Co). Teniendo en cuenta que la absorbancia medida es directamente proporcional a la concentración de los anticuerpos, se consideró como una prueba positiva si la S/Co era mayor a 1. Una relación S/Co > 2 se correlaciona con títulos mayores a 1:800. Además, esta técnica serológica es adecuada para los estudios a gran escala como un subrogante de las técnicas de neutralización vírica, ya que se ha observado una buena correlación positiva entre los niveles detectados de los anticuerpos y el grado de neutralización de los mismos con

títulos > 1:200¹⁰. Se definió como una respuesta elevada de los anticuerpos a una relación S/Co mayor a la mediana observada en la población estudiada.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas se describieron mediante medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba U de Mann Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas o la prueba Chi cuadrado (χ^2) para las variables categóricas.

Para investigar el efecto de los diferentes factores independientes de serología positiva y la respuesta elevada de anticuerpos, se realizó un análisis transversal utilizando un modelo de regresión logística multivariable. Se investigaron variables que pueden afectar la respuesta serológica a la vacunación, incluida la edad (dicotomizada como menor o mayor a 60 años), el sexo (femenino o masculino), la presencia de comorbilidades (dicotomizada como «sí» o «no» según la presencia de cualquiera de las siguientes comorbilidades: hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar crónica no asma, asma, enfermedad cardíaca, obesidad, enfermedad renal crónica, SIDA/VIH, neoplasia sólida, inmunosupresión), presencia del antecedente de COVID-19 (sintomático o asintomático), el intervalo entre las dosis de la vacuna (dicotomizado como menor a 4 semanas o igual o mayor a 4 semanas, de acuerdo a la recomendación vigente en el momento de la vacunación del personal de salud, que consistía en aplicar las dosis con un intervalo de tiempo de 21 días), presencia de reactogenicidad sistémica (dicotomizada como «sí» o «no») según la aparición de cualquiera de los siguientes signos y/o síntomas: fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, diarrea, astenia posterior a la aplicación de cualquiera de las dosis de la vacuna y el tiempo transcurrido entre la aplicación de la segunda dosis y la realización de la serología (dicotomizada en el valor de la mediana observada para esta variable). Se llevó a cabo una selección del modelo paso a paso hacia atrás con un valor de $p = 0,05$. También se incluyeron en el modelo variables conocidas de estudios previos que estaban asociadas con la respuesta serológica, como la edad, el antecedente de COVID-19 y el tiempo transcurrido desde la vacunación hasta la serología. El análisis estadístico se realizó utilizando Epi Info (versión 7.2) y GraphPad Prism (versión 9.2.0).

Resultados

Se enrolaron un total de 630 PDS. La mediana (RIC) de edad fue de 47 años (38-56); 462 (73%) eran de sexo femenino y 174 (28%) tenían al menos una comorbilidad. El antecedente de COVID-19 estaba presente en 158 (25%) de los participantes, 28 (18%) y 130 (82%) habían tenido una infección asintomática o sintomática, respectivamente. La mediana de tiempo entre las dosis de vacuna fue 3 (3-4) semanas. Globalmente

Tabla 1 – Características de 630 trabajadores de la salud vacunados con el esquema completo de Sputnik V

Características	n (%)
Sexo femenino	462 (73)
Edad, mediana (RIC)	47 (38-56)
Presencia de comorbilidades	174 (28)
COVID-19 previo a la vacunación	158 (25)
COVID-19 previo sintomático / asintomático	130 (21) / 28 (4)
Tiempo entre COVID-19 y primera dosis de vacuna (semanas), mediana (RIC)	25 (19-30)
Intervalo de tiempo entre dosis de vacunas (semanas), mediana (RIC)	3 (3-4)
Reactogenicidad sistémica a la vacuna	371 (59%)
Tiempo entre esquema completo de vacuna y serología COVID-19 (semanas), mediana (RIC)	14 (11-17)

RIC: rango intercuartílico.

presentaron reactogenicidad sistémica a la vacuna (primera y/o segunda dosis) 371 (59%) sujetos, a la primera dosis 305 (48%), y a la segunda dosis 221 (35%) sujetos, sin diferencias significativas entre los participantes con o sin infección previa por SARS-CoV-2 (60 vs. 58%, $p = 0,77$). Entre los que tuvieron infección previa por COVID-19 tampoco hubo diferencias en el tiempo transcurrido hasta la vacunación entre los que presentaron o no reactogenicidad sistémica a la primera dosis (25 vs. 26 semanas, $p = 0,79$). El 48% de los participantes reportó haber consumido analgésicos para prevenir reactogenicidad. La mediana de tiempo desde la vacunación hasta la toma de muestra para la serología fue de 14 (11-17) semanas (tabla 1).

Presentaron serología reactiva 607 (96,35%) participantes. No hubo diferencias significativas entre aquellos con o sin

antecedente de COVID-19 previo a la vacunación. La mediana de S/Co fue de 7,81. En los participantes sin COVID-19 previo la mediana de S/Co fue de 5,96 (2,85-11,36), mientras que en aquellos con COVID-19 previo asintomático fue de 9,43 (6,36-17,3), $p = 0,02$, y en aquellos con COVID-19 previo sintomático 15,93 (10,4-18,68), $p = 0,0003$ (fig. 1).

Al evaluar el intervalo de tiempo entre las dosis de vacuna, observamos un mayor nivel de anticuerpos en aquellos participantes que habían recibido ambas dosis con un intervalo mayor a 4 semanas. En esos casos la mediana de S/Co fue de 11,48 (5,23-17,01) vs. 7,6 en aquellos con un intervalo de 3-4 semanas (3,52-14), $p = 0,02$ (fig. 2). Al evaluar el tiempo transcurrido desde la segunda dosis de la vacuna hasta la realización de la serología, se observó que en aquellos casos que habían transcurrido menos de 14 semanas la mediana de S/Co fue 8,75 (4,61-16) vs. 6,98 (2,91-13,02) cuando habían transcurrido 14 semanas o más, $p = 0,001$ (fig. 3), sin diferencias significativas si los participantes presentaban el antecedente de infección por SARS-CoV-2.

En el análisis multivariado el único factor que se asoció de forma independiente con tener serología positiva fue el antecedente de reactogenicidad sistémica. Mientras que los factores asociados de forma independiente con una respuesta elevada de anticuerpos ($S/Co > 8$) fueron el antecedente de reactogenicidad sistémica, COVID-19 previo, un intervalo entre dosis ≥ 4 semanas y un tiempo entre la segunda dosis y la serología < 14 semanas (tablas 2 y 3).

Discusión

En este estudio prospectivo de la vida real, analizamos la respuesta humoral a la vacuna Sputnik V en más de 600

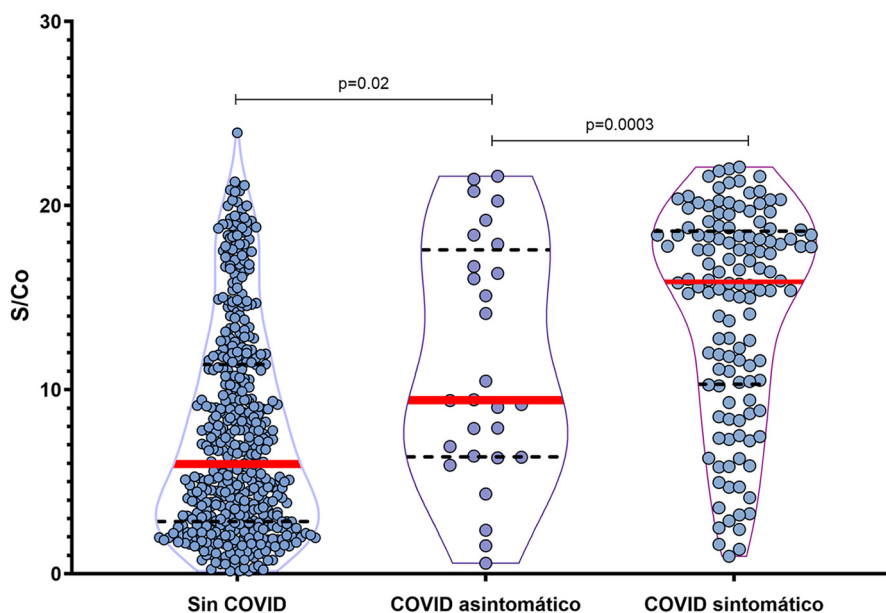


Figura 1 – Nivel de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 detectados en 630 trabajadores de la salud vacunados con 2 dosis de Sputnik V con o sin COVID-19 previo. Ref. S/Co: relación entre la señal obtenida (absorbancia) y el punto de corte. La línea roja corresponde a la mediana. Las líneas negras punteadas corresponden al rango intercuartílico.

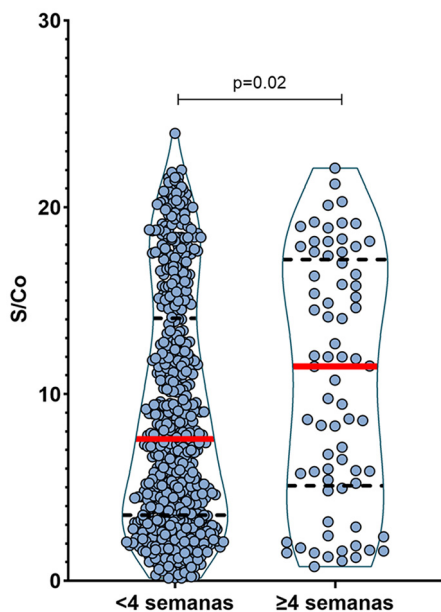


Figura 2 – Nivel de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 detectados en 630 trabajadores de la salud vacunados con 2 dosis de Sputnik V de acuerdo al intervalo de tiempo transcurrido entre ambas dosis de vacuna. Ref. S/Co: relación entre la señal obtenida (absorbancia) y el punto de corte. La línea roja corresponde a la mediana. Las líneas negras punteadas corresponden al rango intercuartílico.

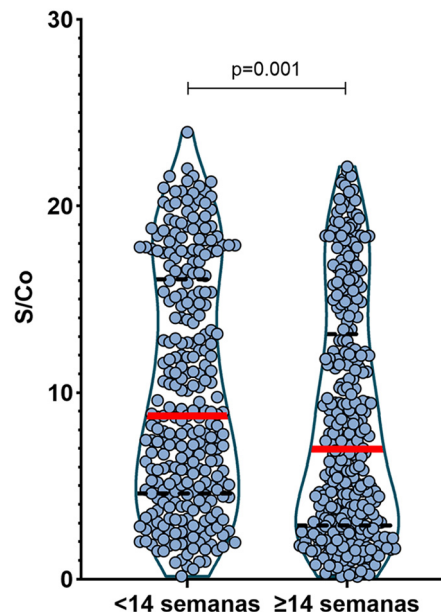


Figura 3 – Nivel de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 detectados en 630 trabajadores de la salud vacunados con 2 dosis de Sputnik V de acuerdo con el tiempo transcurrido hasta la realización de la serología. Ref. S/Co: relación entre la señal obtenida (absorbancia) y el punto de corte. La línea roja corresponde a la mediana. Las líneas negras punteadas corresponden al rango intercuartílico.

trabajadores de la salud. Este extenso y detallado análisis proporciona varios hallazgos importantes que permiten un mejor entendimiento de la respuesta inmunológica a la vacunación para la COVID-19.

En primer lugar, la tasa de seropositividad observada en los participantes vacunados con el esquema completo de Sputnik V fue mayor al 95%. Esta tasa no varió significativamente de acuerdo con el sexo, la edad, la exposición previa al SARS-CoV-2, el intervalo entre las dosis de la vacuna y el tiempo transcurrido hasta la serología de los participantes.

En segundo lugar, observamos una importante respuesta humoral, similar a lo reportado en los estudios previos^{5,7,8}. Si bien se desconoce el título óptimo de los anticuerpos para una adecuada neutralización del virus, se ha observado que a mayor nivel de anticuerpos, mayor es la actividad de neutralización de los mismos^{10,11}.

Algunos factores evaluados en nuestro estudio se asociaron independientemente con un mayor nivel de anticuerpos. Los participantes que tuvieron COVID-19 previo a la vacunación, principalmente aquellos sintomáticos, tuvieron casi 3 veces más anticuerpos que los no expuestos al virus previamente. Esta observación es similar a lo reportado por varios estudios donde se evaluó la respuesta humoral de diferentes vacunas^{7,8,12}. Incluso una sola dosis de vacuna en aquellos con COVID-19 previo generó la misma o una mayor respuesta humoral que aquellos sin diagnóstico previo de COVID-19 y 2 dosis de vacuna. Con base en estos resultados, pensamos que, en escenarios de baja disponibilidad de vacunas sería indicado utilizar una sola dosis en las personas con diagnóstico previo

de COVID-19, y en el escenario contrario, realizar una tercera dosis en aquellos sin el antecedente de COVID-19.

Más de la mitad de los participantes reportaron haber presentado signos o síntomas de reactividad sistémica. Eso es similar a lo observado en la etapa de desarrollo de la vacuna Sputnik V y en un estudio de vigilancia realizado en un hospital de Argentina^{5,13}. Algunos estudios basados en las vacunas de ARNm encontraron una mayor frecuencia de aparición de reactividad sistémica en aquellos sujetos con antecedente de exposición al SARS-CoV-2¹⁴. En nuestro estudio no observamos que el antecedente de COVID-19 ni el tiempo transcurrido hasta la vacunación estén asociados a un mayor riesgo de reactividad sistémica. Si bien la reactividad de una vacuna representa la manifestación física de la respuesta inflamatoria al antígeno vacunal, no está claro si una mayor reactividad provoca una mayor respuesta inmunológica¹⁵. La información disponible sobre este tema con las vacunas de COVID-19 es muy limitada. En nuestro estudio la presencia de reactividad a la vacuna Sputnik V fue asociada con un mayor nivel de producción de anticuerpos. Esta misma observación fue descrita por un estudio que evaluó a las vacunas basadas en ARN mensajero¹⁶. Por el contrario, en otra investigación recientemente publicada no hubo relación entre reactividad y respuesta humoral con las vacunas ChAdOx1 (AstraZeneca) y BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)¹⁷. Hasta donde sabemos, esta asociación hallada en nuestra casuística no ha sido reportada previamente para la

Tabla 2 – Análisis multivariado de los factores asociados con la detección de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en 630 trabajadores de la salud vacunados con Sputnik V

	Odds ratio (95% IC)	p	Odds ratio ajustado (95% IC)	p
Sexo femenino	1,81 (0,77-4,27)	0,17		
Edad > 60	0,49 (0,19-1,28)	0,15	0,58 (0,21-1,60)	0,29
Comorbilidades	0,58 (0,25-1,37)	0,21		
Reactogenicidad sistémica	2,79 (1,16-6,68)	0,02	2,54 (1,03-6,26)	0,04
COVID-19 previo	3,62 (0,84-15,61)	0,08	3,20 (0,73-13,94)	0,12
Analgésicos ^a	1,46 (0,62-3,43)	0,38		
Intervalo dosis vacuna > 4 semanas	2,96 (0,39-22,24)	0,29		
Tiempo entre vacuna y serología ≥ 14 semanas	0,43 (0,17-1,18)	0,08	0,41 (0,15-1,07)	0,07

^aAnalgésicos administrados para prevenir reactogenicidad.

vacuna Sputnik V. Sin embargo, se necesitan más estudios específicamente diseñados para confirmar esta observación.

Es bien conocido que a medida que pasa el tiempo desde la vacunación, el nivel de protección conferido por una vacuna puede ir disminuyendo. Las vacunas contra la COVID-19 no serían la excepción^{18,19}. En nuestro estudio, si bien no se realizó un seguimiento longitudinal de la serología de los participantes, observamos que aquellos participantes con más de 14 semanas desde la vacunación tenían menores niveles de anticuerpos. Esto fue observado principalmente en aquellos participantes sin infección previa por SARS-CoV-2. Es importante aclarar que el nivel de respuesta inmune de los anticuerpos IgG contra la proteína Spike no es el único correlato de protección. También se debe evaluar la capacidad de neutralización de estos anticuerpos y la respuesta celular inmune.

La mayoría del PDS incluido en nuestro estudio recibió las 2 dosis de la vacuna Sputnik V con un intervalo de 3 semanas, de acuerdo a lo recomendado inicialmente por las autoridades sanitarias de Argentina⁴. Al analizar la influencia del intervalo de dosis de la vacuna con la respuesta humoral, observamos un mayor nivel de anticuerpos en aquellos participantes que recibieron la segunda dosis luego de 4 o más semanas. Estos resultados están en línea con lo observado para la vacuna ChAdOx1 (AstraZeneca), donde se observó mayor inmunogenicidad y eficacia si la segunda dosis era aplicada luego de 3 meses y no a los 21 días²⁰. Todo esto sugeriría que es el intervalo de tiempo y no la dosis de la vacuna lo que tiene el mayor impacto en la inmunogenicidad de la misma. Similares resultados fueron obtenidos para otras vacunas como la de la influenza y la del ebola²¹. Recientemente el Instituto Gamaleya

(Rusia) y las autoridades sanitarias de Argentina recomendaron ampliar el intervalo de tiempo hasta 90 días para recibir la segunda dosis de la vacuna Sputnik V²². Hasta el momento no hay publicaciones donde se haya evaluado el nivel de anticuerpos en relación con el intervalo de dosis de esta vacuna.

Por último, es importante recordar que la efectividad de una vacuna no depende únicamente de la respuesta humoral. Existen otros mecanismos inmunitarios implicados como la respuesta innata, la respuesta celular T CD4+ o CD8+, la respuesta de memoria de las células B, entre otros²³. Por lo tanto, no está aún establecido si existe una correlación entre el nivel de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 generados por la vacuna y el grado de efectividad de la misma. Sin embargo, observaciones recientes sugieren que la inmunidad mediada por anticuerpos sería el principal mecanismo para evitar la infección por el SARS-CoV-2 y sus respectivas variantes²⁴. Además, hay evidencia creciente de que aquellas personas con títulos más elevados de anticuerpos posvacunación tendrían un menor riesgo de infección sintomática por SARS-CoV-2, y en caso de infección, una menor infectividad (carga vírica)^{20,25-28}.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones importantes. En primer lugar, no se pudo realizar la titulación ni evaluar la actividad neutralizante de los anticuerpos detectados en los participantes. Sin embargo, los resultados obtenidos con la técnica serológica utilizada expresados como S/Co tienen una muy buena correlación, por un lado, con la titulación de los anticuerpos y por el otro, con la actividad neutralizante de los mismos. Además, los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a otros en los que utilizaron técnicas cuantitativas^{7,8}. En segundo lugar, no se realizó serología

Tabla 3 – Análisis multivariado de los factores asociados con una respuesta elevada de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (S/Co > 8) en 630 trabajadores de la salud vacunados con Sputnik V

	Odds ratio (95% IC)	p	Odds ratio ajustado (95% IC)	p
Sexo femenino	0,99 (0,70-1,42)	0,98		
Edad > 60	0,87 (0,56-1,34)	0,53	1,15 (0,71-1,87)	0,55
Comorbilidades	0,98 (0,69-1,38)	0,88		
Reactogenicidad sistémica	1,49 (1,09-2,06)	0,01	1,60 (1,13-2,27)	0,009
COVID-19 previo	5,76 (3,78-8,79)	< 0,00001	5,91 (3,84-9,08)	< 0,00001
Analgésicos ^a	1,12 (0,82-1,53)	0,48		
Intervalo dosis vacuna > 4 semanas	1,81 (1,10-2,98)	0,02	1,85 (1,08-3,16)	0,02
Tiempo entre vacuna y serología ≥ 14 semanas	0,71 (0,51-0,97)	0,03	0,70 (0,50-0,99)	0,04

^aAnalgésicos administrados para prevenir reactogenicidad.

basal en el momento de la vacunación para detectar casos de COVID-19 no diagnosticados previamente. Sin embargo, el PDS de nuestro hospital se realizaba rutinariamente pruebas serológicas rápidas e hisopados nasofaríngeos en caso de una exposición de riesgo con un caso de COVID-19. Por lo tanto, creemos que la posibilidad de que un trabajador de la salud haya tenido una infección por SARS-CoV-2 asintomática no diagnosticada previamente, es baja. En tercer lugar, no se realizó un seguimiento longitudinal de los participantes, por lo que no es posible evaluar la persistencia de los anticuerpos en el tiempo, y el número de muestras evaluadas en las que presentaron más de 14 semanas desde la aplicación de la segunda dosis hasta la realización del estudio serológico fue bajo.

Por último, la evaluación de la respuesta humoral no se realizó con base en una agenda preestablecida, sino que los participantes acudían voluntariamente a realizarla. Por este motivo, tanto las características basales de los participantes, como el intervalo de tiempo entre la vacunación y la toma de la muestra, son heterogéneas. Estas características hacen que este estudio aporte valiosos datos de un escenario de la vida real.

Es importante recordar que la mejor manera de evaluar la protección de las vacunas frente a la COVID-19 es acompañar un estudio que evalúe la respuesta inmune de los sujetos con un estudio de efectividad en la vida real.

Conclusiones

La presente investigación reporta datos muy relevantes sobre la respuesta humoral y las variables asociadas a la misma en el PDS vacunado contra la COVID-19. Estos datos iniciales pueden contribuir al desarrollo de futuras estrategias de inmunización en una de las poblaciones más expuestas a esta enfermedad.

Agradecimientos

A Miguel Machuca, Ángel Álvarez y Claudio Scobio por la colaboración en el estudio. A todo el personal de salud del hospital que participó en el estudio.

Consentimiento informado

La publicación del presente manuscrito está autorizada por todos los autores y las autoridades responsables de la institución en la que se llevó a cabo el presente trabajo.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Cosme Argerich (Registro PRIISA #4200). Los sujetos fueron enrolados luego de un consentimiento informado.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses relevantes con este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization, (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 27 July 2021 [Internet]. [Consultado 24 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-27-july-2021>.
2. Cordova E, Bacelar B, Nieto F, Garibaldi F, Aguirre V, Machuca M, et al. SARS-CoV-2 IgG response in symptomatic and asymptomatic COVID-19-infected healthcare workers. *Occup Med*. 2021 May 19;71(45):215-8. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab061>.
3. Covid-19 Vaccine Tracker: Updated Aug. 26, 2021 - The New York Times [Internet]. [Consultado 18 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html#gamaleya>.
4. Ministerio de Salud de Argentina. Plan Estratégico para la vacunación contra la COVID-19 en Argentina 2020 [Internet]. [consultada el 18 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/coronavirus-vacuna-plan-estrategico-vacunacion-covid-19-diciembre-2020.pdf>; 2020.
5. Logunov DY, Dolzhevikova IV, Shcheblyakov DV, Tikhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, 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 Feb 20;397(10275):671-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
6. Ministerio de Salud de Argentina. Estudio de efectividad de campaña nacional de vacunación en reducción de la mortalidad de COVID-19 en personas de 60 años y mayores en Argentina [Internet]. 2021 [consultado 27 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/04/2021-06-30-efectividad-para-prevenir-mortalidad-vacuna-covid19-mayores-60.pdf>.
7. Rossi AH, Ojeda DS, Varese A, Sanchez L, Gonzalez Lopez Ledesma MM, Mazzitelli I, et al. Sputnik V Vaccine Elicits Seroconversion and Neutralizing Capacity to SARS CoV-2 after a Single Dose. *Cell Reports Med*. 2021 Jul;2(8):100359. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100359>.
8. Chahla RE, Tomas-Grau RH, Cazorla SI, et al. Long-term analysis of antibodies elicited by SPUTNIK V: A prospective cohort study in Tucumán, Argentina. *Lancet Reg Health Am*. 2022;6:100123. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100123>.
9. Laboratorio Lemos. COVID AR IgG. Enzimoinmunoensayo (elisa) para la detección de anticuerpos igg específicos contra el virus sars-cov-2 en suero o plasma humano [Internet]. [Consultado 27 Ago 2021]. Disponible en: <https://portal-coronavirus.gba.gob.ar/sites/default/files/Inserto%20KIT%20COVID%20AR%20IgG.pdf>.

10. Ojeda DS, Gozalez Lopez Ledesma MM, Pallarés HM, Costa Navarro GS, Sanchez L, Perazzi B, et al. Emergency response for evaluating SARS-CoV-2 immune status, seroprevalence and convalescent plasma in Argentina. *PLoS Pathog.* 2021 Jan 14;17(1). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009161> e1009161.
11. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, Cohen C, Fluss R, Olmer L, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med.* 2021;9(9):99–109. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00220-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00220-4).
12. Krammer F, Srivastava K, Simon V, Alshammary H, Amoako A, Awawda M, et al. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a 1 single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv. 2021 <https://doi.org/10.1101/2021.01.29.21250653> preprint.
13. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Díaz M, Braguinsky Golde N, González MI, et al. Active monitoring of early safety of Sputnik V vaccine in Buenos Aires. *Argentina Med (B Aires).* 2021;81(3):408–14.
14. 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 Apr 1;27(6):981–4. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01325-6>.
15. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines.* 2019 Sep 24;4:39. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0132-6>.
16. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals after mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2021 Apr 15;6(58):1–19. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950>.
17. Hwang YH, Song K-H, Choi Y, Go S, Choi S-J, Jung J, et al. Can reactogenicity predict immunogenicity after COVID-19 vaccination? *Korean J Intern Med.* 28 May 2021 <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.210> [Internet].
18. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. medRxiv. 2021 <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159>.
19. Shrotri M, Navaratnam AMD, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet.* 2021 Jul 31;398(10298):385–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01642-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01642-1).
20. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Parvinder KA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):881–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3).
21. Wise J. Covid-19: New data on Oxford AstraZeneca vaccine backs 12 week dosing interval. *BMJ.* 2021 Feb 3:372 <https://doi.org/10.1136/bmj.n326>.
22. The Gamaleya Center statement on increasing the interval between first and second Sputnik V vaccine shots | Official website vaccine against COVID-19 Sputnik V. [Internet]. [consultado 23 Ago 2021]. Disponible en: <https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/the-gamaleya-center-statement-on-increasing-the-interval-between-first-and-second-sputnik-v-vaccine/>
23. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol.* 2021 Aug;21(8):475–84. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>.
24. Israelow B, Mao T, Klein J, Song E, Menasche B, Omer SB, et al. Adaptive immune determinants of viral clearance and protection in mouse models of SARS-CoV-2. *Sci Immunol.* 2021;6(64), eabl4509. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4509>.
25. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine.* 2021 Jul 22;39(32):4423–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.063>.
26. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1205–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.
27. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med.* 28 Jul 2021 [en línea]. doi:101056/NEJMoa2109072. (preprint).
28. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(11):2032–40. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>.