

Anticuerpos Anti SARS-CoV-2, Post-vacunación en Cochabamba, Bolivia

Post-vaccination Anti SARS-CoV-2 Antibodies in Cochabamba, Bolivia

Jhonny Wilson Limachi Choque^{1,2,a}, Aleida Verduguez-Orellana^{2,3,b,c}

Resumen

Los anticuerpos neutralizantes (NABs) contra el SARS-CoV-2 están siendo evaluados en humanos. Las respuestas adaptativas específicas de los sujetos asintomáticos o sintomáticos contra el antígeno de SARS-CoV-2, presentan una correlación positiva con la respuesta inmunitaria humoral. **Objetivo:** evaluar la presencia de anticuerpos contra la proteína específica de la espiga (RBD, dominio de unión al receptor de la proteína de espícula) y NP (nucleoproteína) del virus SARS-CoV-2 en personas que recibieron vacunas anti COVID-19 empleadas en Bolivia. **Métodos:** durante el año 2021 entre los meses de julio y agosto, se realizó un estudio observacional de tipo transversal, en 150 personas de ambos sexos que fueron reclutadas en los Hospitales: Caja de Seguro Social Militar y Caja Nacional de Salud, para detectar anticuerpos específicos contra las proteínas NP y RBD del virus SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19, mediante una prueba inmunocromatográfica cualitativa. **Resultados:** la presencia de anticuerpos neutralizantes posterior a la aplicación de vacunas contra SARS-CoV-2, como esquema completo, primera dosis, y/o el antecedente de infección, se encontró en el 61 % de las personas agrupadas en la categoría "bajo riesgo laboral" de forma heterogénea en lo referente a anticuerpos RBD, NP o ambas juntas. **Conclusiones:** la producción de anticuerpos contra la proteína específica de la espiga RBD y NP del virus SARS-CoV-2 muestra una respuesta heterogénea por varios factores como ser, tipo de vacuna, número de dosis, infección por el COVID-19, disminución de anticuerpo a largo del tiempo, sensibilidad del test y las propiedades intrínsecas de la persona evaluada.

Palabras clave: SARS-CoV-2, anticuerpos, vacunas

Abstract

Neutralizing antibodies (NABs) against SARS-CoV-2 are being evaluated in humans. The specific adaptive responses of asymptomatic or symptomatic subjects against SARS-CoV-2 antigen show a positive correlation with the humoral immune response. **Objective:** To evaluate the presence of antibodies against spike specific protein (RBD, receptor binding domain of spike protein) and NP (nucleoprotein) of SARS-CoV-2 virus in people who received anti-COVID-19 vaccines used in Bolivia. **Methods:** During 2021 between July and August, a cross-sectional observational study was carried out in 150 persons of both sexes who were recruited in the Hospitals: Caja de Seguro Social Militar and Caja Nacional de Salud, to detect specific antibodies against the NP and RBD proteins of the SARS-CoV-2 virus responsible for COVID-19, by means of a qualitative immunochromatographic test. **Results:** The presence of neutralizing antibodies after the administration of vaccines against SARS-CoV-2, as complete scheme, first dose, and/or history of infection, was found in 61 % of the persons grouped in the category "low occupational risk" in a heterogeneous way regarding RBD antibodies, NP or both together. **Conclusions:** The production of antibodies against the specific protein of the RBD and NP spike of the SARS-CoV-2 virus shows a heterogeneous response due to several factors such as, type of vaccine, number of doses, infection by COVID-19, antibody decline over time, sensitivity of the test and intrinsic properties of the person evaluated.

Keywords: SARS-CoV-2, antibodies, vaccines

El SARS-CoV-2 es un miembro de la familia de coronavirus que en la superficie exterior contiene las proteínas de espiga (S), matriz (M) y envoltura (E). La proteína S desempeña un papel en la variedad de huéspedes virales y la infectividad, que es fundamental para la inducción de anticuerpos, en particular anticuerpos neutralizantes (NABs) específicos contra el SARS-CoV-2¹. La proteína M es la proteína más abundante en la superficie viral y está involucrada en la gemación viral desde

la membrana de la célula huésped. La proteína E es la proteína más pequeña y se cree que desempeña un papel en el tráfico intracelular viral y el ensamblaje de proteínas^{2,3}. El núcleo viral contiene la proteína de la nucleocápside (NP), dado que la NP está "protegida" por membranas virales o celulares, y es menos probable que los anticuerpos contra la NP neutralicen directamente el SARS-CoV-2³.

No obstante, los anticuerpos neutralizantes (NABs) contra el SARS-CoV-2 protegen contra la infección en modelos animales y están siendo evaluados para la profilaxis y como tratamientos en humanos^{4,5}. Estos anticuerpos se dirigen al trímero de la espiga (S) del SARS-CoV-2, una glicoproteína viral que media la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)^{5,6}. El trímero S comprende tres copias de una subunidad S1 que contiene el dominio de unión al receptor (RBD) y tres copias de S2, que incluye el péptido de fusión y las regiones transmembrana⁴.

¹Unidad de Epidemiología, Corporación del Seguro Social Militar (COSSMIL). Cochabamba, Bolivia.

²Centro Universitario de Medicina Tropical (CUMETROP), Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

³Centro de Medicina Nuclear (CMN) Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia. ^aMédico, Master en Salud Pública y Salud Internacional, <https://orcid.org/0000-0002-1869-2362>. ^bBioquímica, Mgr. en Inmunohematología,

^cMSc. en Epidemiología Clínica. <https://orcid.org/0000-0001-7896-9952>.

*Correspondencia a: Jhonny Wilson Limachi Choque
Correo electrónico: jhonny.wilson.limachi.choque@gmail.com

Recibido el 24 de marzo de 2022. Aceptado el 15 de mayo de 2022.

Empero, el SARS-CoV-2 es una enfermedad sin tratamiento farmacológico específico y con unos mecanismos de transmisibilidad y letalidad poco conocidos⁷. Es debido a ello que el COVID-19 muestra un amplio espectro de presentaciones clínicas que van desde leves a graves. Si la respuesta inmunitaria temprana del huésped no puede eliminar y controlar el virus, la enfermedad avanzará hacia una fase secundaria, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria descontrolada del huésped. Esto puede provocar daños en los órganos diana⁸. Se han informado respuestas inmunitarias adaptativas específicas de antígeno en pacientes con SARS-CoV-2 tanto asintomáticos como sintomáticos, con una correlación positiva entre la respuesta inmunitaria humoral y, en algunos estudios, pero no en todos, la memoria inmunitaria de células T y la gravedad de la enfermedad⁹.

A pesar de ello, es conocido que hay en investigación un gran número de vacunas en todo el mundo, hasta el punto de que realizar un seguimiento exacto de todas ellas es complicado¹⁰. La OMS dispone de una página web en la que se resumen las vacunas conocidas, su estado de investigación y autorización como en el caso de las vacunas Moderna, Pfizer, Jansen, AstraZeneca, Sinovac¹¹. Llegando todas esas vacunas autorizadas a Bolivia¹², además de la Vacuna Sputnik V que actualmente no es autorizada por la OMS¹³.

El objetivo del estudio es “Evaluar la presencia de anticuerpos contra la proteína específica de la espiga RBD y NP del virus SARS-CoV-2 en personas que recibieron las vacunas anti COVID-19 empleadas en Bolivia”.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional y de tipo transversal. Se incluyeron 150 personas de ambos sexos y se detectaron anticuerpos específicos contra las proteínas NP y RBD de SARS-CoV-2, mediante una prueba inmunocromatográfica en nitrocelulosa de valoración cualitativa; siguiendo las instrucciones del fabricante. AutoTest COVID-19 Sero NP/RBD, Coris BioConcept. Belgium; Lote #: 45246E2111.

Las personas reclutadas aleatoriamente correspondían a personal de salud que recibieron una de las siguientes vacunas: AstraZeneca, Sinopharm y Sputnik. Las personas participantes del estudio, fueron agrupadas en la categoría de alto riesgo laboral (personal de primera línea en la atención de pacientes con COVID-19) y bajo riesgo laboral (personas con actividad laboral en otras áreas distintas a la de salud)

Criterios de inclusión

Se incluyó a todas las personas adultas de ambos sexos que hubieran recibido una de las vacunas aplicadas en Bolivia (AstraZeneca, Sinopharm y Sputnik), que cuenten con una certificación de haber contraído la COVID-19 y al menos un mes antes de la realización del estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a aquellas personas que estuviesen en fase de convalecencia temprana después de superar la COVID-19.

Recolección de datos

Toda la información demográfica, clínica y resultados de la prueba inmunocromatográfica se obtuvo entre el personal sanitario, administrativo, personal de apoyo logístico y asegurados de la Corporación del Seguro Social Militar y Caja Nacional de Salud, regionales Cochabamba.

Identificación de anticuerpos específicos

Se recolectó una gota de sangre capilar (aprox. 30 uL) por punción dactilar y se depositó en la celdilla destinada a este fin en el cassette, después de esperar 10 segundos para que la sangre difunda sobre la tira de nitrocelulosa, se agregaron cuatro gotas del reactivo tampón diluyente y a los 15 minutos se evidenció la reacción. Los resultados se interpretaron como: Negativo, presencia de una línea roja en la ventana de lectura en la sección de la celdilla de lectura identificada como “C” (control); Positivo, presencia de dos líneas de color rojo: una en la sección “C” y una segunda línea inmediatamente después visible en una o ambas secciones de prueba (NP y/o RBD); No valido, ausencia de la línea en la sección de la celdilla correspondiente a “C”.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Hospital de Corporación del Seguro Social Militar, Regional Cochabamba (# 002). Todos los participantes del estudio dieron su consentimiento voluntario, por escrito, aceptando participar en el estudio.

Resultados

La información demográfica y clínica de los participantes se resume en la Tabla 1. Del total de participantes, el 65% (97/150) afirmó no haber cursado la COVID-19 ni antes ni después de su vacunación contra COVID-19; en cambio el 35% (53/150) de los encuestados, manifestaron haber desarrollado COVID-19 antes de recibir la vacuna y el intervalo de tiempo que transcurrió entre la enfermedad y la vacunación estuvo entre uno y siete meses.

De los 150 participantes que fueron parte del estudio, el 79% (119/150) no presentaban una enfermedad crónica identificada, el 21% (32/150) de los participantes tenía al menos una enfermedad crónica, como ser: asma, lupus, síndrome Sjögren, Hipotiroidismo, Chagas, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial, Obesidad y Sobrepeso (Figura 1).

Del total de personas encuestadas, agrupadas de acuerdo a su riesgo de exposición a COVID-19 por su actividad laboral, agrupando al personal de salud por mayor exposición en la categoría “Alto riesgo laboral”, el 82% de los encuestados, contaba con su esquema de vacunación completa, en cambio aquellos fuera del área de salud en la categoría “bajo riesgo laboral”, 74% de los encuestados alcanzaron el esquema completo de vacunación (Figura 2).

Respecto a la correlación positiva de anticuerpos neutralizantes posterior a la aplicación de vacunas contra SARS-CoV-2, ya sea como esquema completo y/o primera

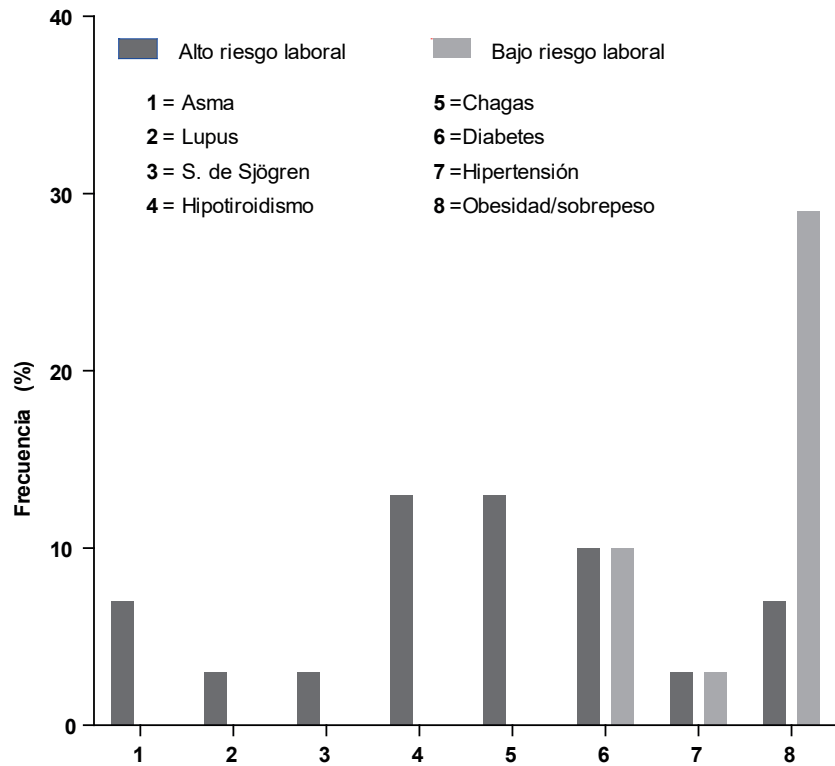


Figura 1. Frecuencia en porcentaje del tipo de enfermedad de base que presentaban los Participantes según su riesgo de exposición laboral para COVID-19.

dosis, se encontró que los agrupados en la categoría “Alto riesgo laboral” (que contaban con el esquema completo de vacunación), la presencia de anticuerpos neutralizantes en el 40% de los encuestados; en cambio entre los agrupados en la categoría “bajo riesgo laboral” que igualmente contaban con el

esquema completo de vacunación, el porcentaje de personas que desarrollo este tipo de anticuerpos fue de 61 % (Tabla 2).

De igual manera se encontró altos porcentajes de personas con anticuerpos neutralizantes en aquellos que recibieron la primera dosis de vacunación independientemente de la

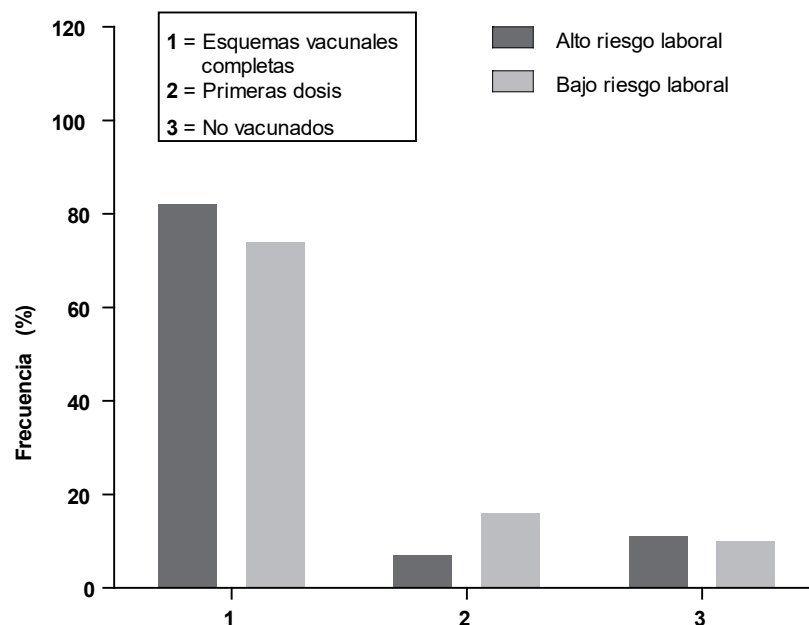


Figura 2: Frecuencia en porcentaje de la situación de vacunal que presentaban los participantes según su riesgo de exposición laboral para COVID-19.

Tabla 1. Datos demográfico-clínicos de los usuarios a los que se les realizó prueba rápida para detección de anticuerpos neutralizantes anti COVID-19 en el Hospital COSSMIL y en la Caja Nacional de Salud durante los meses de julio hasta agosto del 2021.

Valor de n=150

Características Demográfico-clínicas		Estadísticos
Segmentos etáreos ^a	Menores a 40 años	32 (18 – 40)
	Entre 41 y 60 años	48 (41 – 60)
	61 y más años	66 (61 – 81)
Género ^b	Femenino	101 (67)
	Masculino	49 (33)
Riesgo ocupacional para COVID-19 ^b	Alto	112 (75)
	Bajo	38 (25)
Condición clínica de base ^b	ECI	4 (3)
	ECIM	4 (3)
	ECM	24 (16)
	Sin enfermedad	119 (79)
Situación Vacunal ^b	Dosis completa	120 (80)
	Primera dosis	14 (9)
	Sin vacunación	16 (11)
Intervalo de tiempo entre dosis aplicadas (semanas) ^c		2,90 (2,45)

^aPromedio (Rango en años); ^bFrecuencia (%); ^cPromedio (SD).

ECM=Enfermedad Crónica Metabólica; ECI=Enfermedad Crónica Infecciosa; ECIM: Enfermedad Crónica Inmunológica

categoría en la que fueron agrupados (Tabla 2). Además, de ver la diferencia entre los vacunados infectados y no infectados, y comparar con los resultados de los anticuerpos anti-RBD, anti-NP, anti-RBD con anti-NP y aquellas negativas; siendo aquellos vacunados e infectados los que más desarrollan anticuerpos neutralizantes (Tabla 3).

El análisis respecto a la presencia de anticuerpos neutralizantes generados por las diferentes vacunas contra COVID-19 separados sobre la base de la dosis y grupos de riesgo, identificando a la Vacuna Sinopharm con dosis completas como aquella que produce más anticuerpos neutralizantes en una proporción variable de encuestados (Tabla 4).

Discusión

La pandemia de COVID-19, ha motivado a diferentes equipos de investigación a desarrollar vacunas contra el agente causante de esta enfermedad, para ello, se utilizaron virus vivos atenuados, virus inactivados, vectores virales, así como también tecnologías en base a ácidos nucleicos y proteínas virales^{11,14}. Estas vacunas mostraron una alta eficacia, aunque con rango variable entre ellas según el tipo de vacuna para la generación de anticuerpos¹⁵.

De manera similar ocurre en la infección natural padecida por los pacientes¹⁶, donde la producción de anticuerpos varía sobre su tipo de presentación, sintomática y asintomática^{1,2} viéndose esta última en una parte del grupo de reclutados del estudio que no estaban vacunados, sin antecedente de infección y mismo así llegaron a producir algún tipo de anticuerpo neutralizante, probablemente por la presentación asintomática.

Los resultados encontrados en el presente estudio, reflejó también que en algunos encuestados que aun cuando recibieron el esquema completo de inmunización independientemente del tipo de vacuna, no se pudo encontrar la presencia de anticuerpos en la encuesta serológica realizada. Tal situación responde probablemente a particularidades individuales lo cual debería entenderse como una necesidad de dosis de "refuerzo" para actualizar la protección lograda con la vacunación después de que esta hubiera disminuido¹⁷, ya que en muchos de ellos el tiempo transcurrido entre la vacunación y la encuesta serológica fue mayor a los meses meses. Diversos estudios previos, han demostrado que la vacunación contra la COVID-19 puede inducir una respuesta inmunitaria sólida contra la proteína de espícula del SARS-CoV-2 con la generación de respuestas de anticuerpos^{16,17}. Sin embargo, aún se desconoce la duración de esta respuesta inmunitaria y no está claro si una evidente disminución de los niveles de anticuerpos neutralizantes, se produce alrededor de seis meses o mucho más después como en el caso de infección natural por COVID-19¹⁸.

La presencia de personas inmunocomprometidas entre los participantes de la encuesta serológica, en ambas categorías de riesgo laboral en la que se los agrupó, refuerza lo ya señalado anteriormente sobre la necesidad de dosis "adicionales", sobre

Tabla 2. Presencia de anticuerpos neutralizantes (RBD y/o NP) anti COVID-19 en función de la situación vacunal contra COVID-19 de las personas encuestadas según su riesgo de exposición laboral en Hospital COSSMIL y en la Caja Nacional de Salud durante los meses de julio hasta agosto del 2021. Valor de n=150.

Riesgo de exposición laboral frente a COVID-19	Situación vacunal	Resultados [Frecuencia y (%)]	
		Positivo	Negativo
Alto riesgo de exposición laboral	Esquemas completos	37 (40)	55 (60)
	Primeras dosis	6 (75)	2 (25)
	No vacunados	6 (50)	6 (50)
Bajo riesgo de exposición laboral	Esquemas completos	17 (61)	11 (39)
	Primeras dosis	6 (100)	-
	No vacunados	1 (25)	3 (75)

Tabla 3: Presencia de anticuerpos anti-NP y/o anti-RBD en función de la situación vacunal y/o COVID-19 en el Hospital COSSMIL y Caja Nacional de Salud durante los meses de julio hasta agosto del 2021. Valor de n=150

Antecedentes de COVID-19 antes o después de la vacunación	Situación Vacunal	POSITIVO [Frecuencia y (%)]			NEGATIVO [Frecuencia y (%)]	TOTAL [Frecuencia]
		NP	RBD	RBD-NP	No reactivo	
Con COVID-19	Esquemas completos	5 (14)	10 (27)	13 (35)	9 (24)	37
	Primeras dosis	1 (11)	4 (44)	4 (44)	↯	9
	No vacunados	2 (29)	↯	2 (29)	3 (43)	7
Sin COVID-19	Esquemas completos	5 (6)	9 (11)	13 (16)	56 (67)	83
	Primeras dosis	↯	2 (40)	1 (20)	2 (40)	5
	No vacunados	3 (33)	↯	↯	6 (67)	9

todo para estas personas por su condición, debido a que la eficacia de las vacunas contra la COVID-19 tienen un rango variable con disminución de anticuerpos en algunos casos a partir de los tres meses¹⁹ hasta más allá de los cinco meses en otros casos^{20,21}, sin embargo, en estos dos últimos ensayos no se informa sobre la efectividad de la vacuna.

En el presente estudio, entre los encuestados mayores de 60 años, se vio una respuesta heterogénea a las pruebas

de búsqueda de anticuerpos realizada; se asume que tal comportamiento puede estar relacionado con la capacidad funcional del sistema inmune de estas personas, ya que como señala un estudio reciente que comparó los niveles de anticuerpos entre grupos de edad se presenta niveles más bajos de anticuerpos específicos de pico, y especialmente neutralizantes, en los adultos mayores en comparación con las personas más jóvenes después de la vacunación²². Esto

Tabla 4. Datos en frecuencia absoluta de presencia de anticuerpos por tipo de vacuna aplicada (Esquemas completos /primera dosis) y riesgo de ocupación. Valor de n=150

Situación vacunal	Tipo de Vacuna	Resultados [Frecuencia]			Negativo
		RBD	NP	RBD-NP	
Alto riesgo de exposición laboral frente a COVID-19					
Esquemas completos	AstraZeneca	1		1	↯
	Sinopharm	4	6	11	34
	Sputnik	12	1	2	21
Primeras dosis	AstraZeneca	↯	↯	↯	↯
	Sinopharm	↯	↯	1	↯
	Sputnik	3	↯	2	2
No vacunados		↯	4	↯	6
Bajo riesgo de exposición laboral frente a COVID-19					
Esquemas completos	AstraZeneca	2	1	2	1
	Sinopharm	↯	1	10	10
	Sputnik	↯	1	↯	↯
Primeras dosis	AstraZeneca	↯	↯	↯	↯
	Sinopharm	1	1	↯	↯
	Sputnik	3	↯	2	↯
No vacunados		↯	1	↯	3

sugiere que algunos de los adultos mayores pueden tener una disminución de anticuerpos más acelerada, que muestra una tasa sustancialmente más baja de anticuerpos IgG en personas de 65 años o más. en comparación con personas en rangos de edad de 18 a 45 años, a los seis meses después de completar los respectivos esquemas de vacunación²³.

No obstante, se debe tener en cuenta también, que las pruebas de detección de anticuerpos, varían en cuanto su capacidad de detección, tal situación depende de factores que influyen sobre su sensibilidad, la misma que varía entre el 50% hasta 96% en función de los fragmentos empleados como antígenos y el sistema de detección de los mismos^{24,25}; por otra parte, también es probable que el aumento de los títulos de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 se correlacione con una COVID-19 más grave, y que el aumento de la edad se correlacione con una enfermedad más grave y un peor resultado^{26,27}.

Empero, el grupo étnico también se asoció de forma independiente con una mayor cantidad de IgG e IgM dirigidas contra la glicoproteína del pico del SARS-CoV-2²⁸, ya que los inmunofenotipos periféricos de los individuos sanos difieren según la etnia²⁹.

En este estudio, se evaluó la presencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 con una prueba inmunocromatográfica a personas agrupadas en función de su nivel de riesgo laboral frente a COVID-19 y la evidencia científica sugiere que la especificidad general de los ensayos serológicos que usan solo la proteína de la nucleocápside es baja, mientras que los ensayos basados en la proteína de la espiga son más específicos (son específicos de infección, pero no se usan anticuerpos NP para vacunados)³⁰.

El presente estudio tiene dos limitaciones como ser la sensibilidad de los test de inmunocromatografía y que el personal de salud fue el primer grupo en ser vacunado a comparación de otras áreas.

Conclusiones

Este estudio basado en la producción de anticuerpos contra la proteína específica de la espiga RBD y NP del virus SARS-CoV-2 muestra una respuesta heterogénea por varios factores como ser, tipo de vacuna, número de dosis, infección por el COVID-19, disminución de anticuerpo a largo del tiempo y sensibilidad del test; así como las propiedades intrínsecas de la persona evaluada.

Sin embargo, estas pruebas serológicas son herramientas útiles para activar la vigilancia serológica a las personas que ya han tenido contacto con el virus y/o han sido vacunados, y este es un papel esencial en las pruebas a gran escala para evaluar la inmunidad de las personas contra el SARS-CoV2.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

El estudio contó con la donación de las pruebas inmunocromatográficas, por parte del Prof. Dr. Jean Jaque Letteson y su autorización para presentación de los resultados. Los autores expresan su agradecimiento al Cnl. DAEN Pedro Wilson Guevara León (Agente de la Macro Regional COSSMIL Cochabamba) por viabilizar la realización del estudio y potenciar la actividad científica, así como también al personal de salud de la Corporación del Seguro Social Militar y Caja Nacional de Salud. Expresan igualmente sus agradecimientos al Dr. Miguel Guzmán-Rivero por su detallada revisión del manuscrito y sus sugerencias que contribuyeron a mejorar la redacción del mismo.

Referencias bibliográficas

- Batra M, Tian R, Zhang C, et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID19 clinical outcomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):3455. Citado 13 de abril de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83108-0>.
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 2020;370(6521):1227–30. Citado 13 de abril de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83108-0>.
- Rogers TF, Zhao F, Huang D, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science*. 2020;369(6506):956–963. Citado 13 de abril de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abc7520>.
- Lilly E. A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV016) in Preventing SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Nursing Home Residents and. 2020. Citado 13 de abril de 2022. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/ictrp-NCT04497987>.
- Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020;370(6520):1110–1115. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abe2402>.
- Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*. 2020 Dec 24 [cited 2022 Apr 14];588(7839):682. Citado 14 de abril de 2022. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8092461/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348092461/)
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. Citado 14 de abril de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
- Mazzoni A, Maggi L, Capone M, et al. Cell-mediated and humoral adaptive immune responses to SARS-CoV-2 are lower in asymptomatic than symptomatic COVID-19 patients. *Eur J Immunol*. 2020;50(12):2013–24. Citado 13 de marzo de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/eji.202048915>.
- Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861. Citado 13 de marzo de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
- Picazo JJ. Vacuna frente al COVID-19. *Rev Española Quimioter*. 2021;34(6):569. Citado 13 de marzo de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
- Vacunas contra la COVID-19. Citado 13 de marzo de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>.
- Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia - Conozca las características de las vacunas que llegan a Bolivia para luchar contra la COVID-19. Citado 13 de marzo de 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/5492-conozca-las-caracteristicas-de-las-vacunas-que-llegan-a-bolivia-para-luchar-contra-la-covid-19>.
- Sputnik V: ¿por qué la OMS no ha autorizado aún su uso de emergencia?. Citado 13 de marzo de 2022. Disponible en: <https://cnnespanol.cnn.com/2021/10/22/sputnik-v-vacuna-lista-uso-de-emergencia-oms-razones-orix/>.
- Soto A, Charca-Rodríguez FDM, Pareja-Medina M, et al. Evaluación de la respuesta

- humoral inducida por la vacuna BBIBP-CorV mediante la determinación de anticuerpos neutralizantes en personal sanitario peruano. *Rev Per Med Exp Sal Púb.* 2021;38(4):493–500. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9244>.
15. Gaus D. COVID-19: vacunas. *Práctica Fam Rural.* 2021;6(1). Citado 13 de marzo de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.23936/pfr.v6i1.196>.
16. Cairoli E, Espinosa G. Autoimmune diseases and vaccines against COVID-19. Decision making in uncertain scenarios. *Med Clin (Barc).* 2021 Sep 10;157(5):247–252. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fj.medcli.2021.05.008>.
17. Loubet P, Laureillard D, Martin A. Why promoting a COVID-19 vaccine booster dose? *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021;40(6):100967. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fj.accpm.2021.100967>.
18. Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(1):80–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmc2032195>.
19. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2259–61. Citado 29 de marzo de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmc2103916>.
20. Favresse J, Bayart JL, Mullier F, et al. Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):1495–8. Citado 5 de abril de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1953403>.
21. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1774–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2113017>.
22. Müller L, André M, Moskorz W, et al. Clinical Infectious Diseases Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):2065–72. Citado 9 de abril de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab381>.
23. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med.* 2021;385(24):e84. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2114583>.
24. Lara-Sanjuan F, Parra-Ortega I, Sánchez Pérez S, et al. Evaluación de una prueba rápida versus un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas para la detección de anticuerpos contra SARS-CoV-2. *Rev Mex Patol Clínica y Med Lab.* 2021;68(2):45–50. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/103338>.
25. Mekonnen D, Mengist HM, Derbie A, et al. Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(3):e2181. Citado 6 de abril de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.2181>.
26. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054–62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).
27. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 15;71(16):2027–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
28. Kopel J, Perisetti A, Roghani A, et al. Racial and Gender-Based Differences in COVID-19. *Front Public Heal.* 2020;8:418. Disponible en: <https://doi.org/10.3389%2Ffpubh.2020.00418>.
29. Yi JS, Rosa-Bray M, Staats J, et al. Establishment of normative ranges of the healthy human immune system with comprehensive polychromatic flow cytometry profiling. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225512. Citado 5 de abril de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225512>.
30. Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Sci Immunol.* 2020 Jun 11;5(48). Disponible en: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc8413>.