

Inmunogenicidad humoral inducida por esquemas de vacunación homólogos y heterólogos contra SARS-CoV-2

Iván Lozada-Requena^{1,a}; Joel de León Delgado^{1,b}; Omar Neyra Colchado^{1,c}; Angela Vidal Riva^{1,d}; Lina Laymito Chumbimuni^{1,e}; Julio Luque Espino^{1,f}; Arturo Pareja Cruz^{1,g}

1 Universidad Peruana Cayetano Heredia, Laboratorio de Inmunología, Departamento de Ciencias Celulares y Moleculares. Lima, Perú.

2 Universidad de San Martín de Porres, Centro de Investigación de Virología. Lima, Perú.

^a Doctor en Ciencias de la Vida; ^b doctor en Ciencias Biológicas; ^c doctor en Salud Pública; ^d licenciada en Biología; ^e magíster en Inmunología; ^f magíster en Investigación Clínica; ^g doctor en Medicina

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la inmunogenicidad humoral inducida por esquemas de vacunación homólogos y heterólogos mediante la comparación de dos métodos de detección de anticuerpos IgG contra el virus SARS-CoV-2. **Materiales y métodos:** Se determinó la concentración de anticuerpos IgG específicos contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del virus SARS-CoV-2. Para ello se colectaron muestras de suero provenientes de 60 individuos que recibieron diferentes esquemas de vacunación contra este virus, establecidos por el sistema de salud peruano. En el estudio se incluyeron 20 sueros colectados antes de la pandemia, almacenados en una seroteca. Se utilizó un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA, considerado como prueba estándar para este tipo de determinación. Adicionalmente, se incluyó una prueba rápida de OJABIO (PRO) para la evaluación cualitativa de la respuesta de anticuerpos IgG. En el estudio se determinaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), el índice kappa y el índice Wilson-Brown de la PRO con respecto a aquellos obtenidos mediante ELISA. **Resultados:** Ambos ensayos, cualitativo (PRO) y cuantitativo (ELISA), demostraron la presencia de anticuerpos IgG específicos contra la proteína S en el suero de todos los individuos vacunados. El resultado obtenido mediante ELISA indicó que la concentración de IgG es independiente del esquema de vacunación y del tiempo transcurrido desde la última dosis. Tampoco se encontraron diferencias significativas al considerar como variable de análisis la infección previa con el virus. La caracterización de la PRO demostró una elevada sensibilidad y especificidad, así como VPP y VPN adecuados. **Conclusiones:** Los esquemas de vacunación homólogos y heterólogos contra el SARS-CoV-2 indujeron una concentración y un tiempo de permanencia en circulación similares de anticuerpos IgG con potencial capacidad neutralizante, lo cual fue confirmado mediante un ensayo cuantitativo y otro cualitativo de alto rendimiento. La posible influencia de los esquemas homólogo y heterólogo en la frecuencia de las diferentes subclases de anticuerpos IgG constituye un aspecto de interés a explorar.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Inmunidad Humoral; Inmunoglobulina G; Prueba de Diagnóstico Rápido; Vacunas (Fuente: DeCS Bireme).

Humoral immunogenicity induced by homologous and heterologous SARS-CoV-2 vaccination schedules

ABSTRACT

Objective: To evaluate the humoral immunogenicity induced by homologous and heterologous vaccination schedules through a comparison of two methods for detecting IgG antibodies against SARS-CoV-2. **Materials and methods:** Serum concentrations of specific IgG antibodies targeting the receptor-binding domain (RBD) of the SARS-CoV-2 spike protein were measured. Samples were collected from 60 individuals who received different COVID-19 vaccination schedules established by the Peruvian health system. Additionally, 20 pre-pandemic serum samples were retrieved from a serum bank. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), considered the reference standard test for such measurements, was used. Additionally, OJABIO rapid diagnostic test kit (PRO) was also employed to qualitatively assess the IgG response. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), Cohen's kappa and Wilson-Brown interval for the PRO tests were calculated and compared with those obtained for ELISA. **Results:** Both the qualitative (PRO) and quantitative (ELISA) tests detected specific IgG antibodies against the spike protein in all vaccinated individuals. ELISA results indicated that IgG concentrations were not affected by the

Correspondencia:

Arturo Pareja Cruz
aparejac@usmp.pe

Recibido: 10/12/2024

Evaluado: 27/2/2025

Aprobado: 24/3/2025



Esta obra tiene licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Copyright © 2025, Revista Horizonte Médico (Lima). Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

type of vaccination schedule or the time since the last dose. Prior SARS-CoV-2 infection also had no significant effect on antibody levels. The PRO test demonstrated high sensitivity and specificity, with adequate PPV and NPV. **Conclusions:** The homologous and heterologous SARS-CoV-2 vaccination schedules induced similar IgG antibody concentrations and half-life, with potential neutralizing capacity, as confirmed by both a quantitative assay and a high-performance qualitative assay. The potential impact of homologous and heterologous vaccination schedules on IgG antibody subclasses remains an area of interest for further research.

Keywords: SARS-CoV-2; Immunity, Humoral; Immunoglobulin G; Rapid Diagnostic Tests; Vaccines (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En Perú se han aplicado, hasta la fecha de redactar este documento, más de 93 millones de dosis de vacunas contra el SARS-CoV-2 ⁽¹⁾. Este dato es coherente con la referencia mundial de que, en los países con ingresos medios, se han administrado poco más de dos dosis de vacuna por cada 100 habitantes ⁽²⁾. El sistema de salud peruano estableció protocolos de vacunación donde se incluyeron diversas plataformas vacunales y esquemas de vacunación, según la disponibilidad de vacunas, los grupos de riesgo y otros factores de relevancia epidemiológica durante el periodo de la pandemia ^(3,4). La actual disponibilidad de vacunas y la política del Ministerio de Salud (Minsa) mantiene activa la campaña de inmunización contra este virus, a pesar de que la situación epidemiológica actual permite considerar que la COVID-19 es una enfermedad bajo control, en Perú y en el mundo ^(5,6).

Sin dejar de lado el papel fundamental de la inmunidad celular, la respuesta inmune humoral mediada por los anticuerpos contribuye significativamente al control de las infecciones virales ^(7,8). La opsonización, y en especial la neutralización de los virus por la respuesta policlonal de anticuerpos, contribuye a limitar la capacidad infectiva y a reducir la carga viral ^(7,8). La inmunidad artificial inducida por las vacunas puede modificar la cantidad y, particularmente, la calidad y estabilidad de los anticuerpos específicos contra los virus, tema de particular relevancia para comprender la protección contra el SARS-CoV-2 ^(9,10). Estudios recientes revelan la cinética de los anticuerpos inducida por diferentes dosis de vacuna ARNm, en individuos previamente infectados o no con el SARS-CoV-2. Se demuestra que la infección previa con el virus modifica las características de la respuesta de anticuerpos inducida por la vacunación y confirma la estabilidad en el suero de los anticuerpos IgG, específicos contra la proteína S ^(11,12).

Sin embargo, no hay suficientes evidencias acerca de la estabilidad de la respuesta de los anticuerpos inducidos por los esquemas de vacunación aplicados contra el SARS-CoV-2 en Perú, si se considera que las vacunas desarrolladas ofrecen una inmunidad humoral transitoria. Monitorear la respuesta de anticuerpos posvacunación, a nivel individual y poblacional, contribuye al diseño eficaz de las campañas de vacunación que buscan el control epidemiológico de este virus. Para ello, es fundamental detectar anticuerpos con técnicas convencionales de alta sensibilidad y especificidad, como el ensayo inmunoenzimático tipo ELISA o mediante técnicas más simples, como la cromatografía de anticuerpos de flujo lateral. El objetivo de este estudio es comparar la permanencia en el suero de anticuerpos IgG específicos contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del virus SARS-

CoV-2 en pacientes vacunados con esquemas homólogos u heterólogos. Para ello, se utilizó una prueba rápida de OJABIO (PRO) de flujo lateral que utiliza oro coloidal ⁽¹³⁾ y la prueba de referencia basada en un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA. Adicionalmente, se comparó la especificidad, la sensibilidad, los valores predictivos positivo y negativo, y los índices kappa y de Wilson de estos ensayos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional analítico y transversal, donde se comparó la concentración de anticuerpos IgG (antiproteína S del SARS-COV-2) en sueros obtenidos de sujetos vacunados contra el SARS-CoV-2, y otros almacenados en una seroteca creada antes de la pandemia por la COVID-19. El tamaño muestral se determinó con el programa G*Power, considerando un $\alpha = 0,05$; un poder $(1-\beta) = 0,80$ y un tamaño del efecto de Cohen = 0,69. Como resultado, se obtuvo un tamaño muestral de 80, dividido en 20 sueros negativos y 60 participantes vacunados ⁽¹⁴⁾.

En el estudio se incluyeron personas de ambos sexos, mayores de edad, vacunados contra el SARS-COV-2, que firmaron voluntariamente un consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyeron a aquellas personas cuyas muestras de sangre resultaron hemolizadas, lipémicas o con volumen insuficiente para las pruebas.

Todos los participantes vacunados habían recibido alguna de las vacunas administradas por el Minsa de Perú: Sinopharm (BBIBP-CorV) ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, Pfizer (monovalente BNT162b2 y bivalente) ^(18,19) y Moderna (ARNm-1273) ^(19,20). La plataforma y el esquema de vacunación de cada individuo se corroboró con el carné de vacunación registrado en la página web del Minsa ⁽²¹⁾. Se seleccionó a los participantes mediante un muestreo aleatorio consecutivo. Se analizaron 60 sueros de individuos vacunados y, además, 20 sueros controles negativos de una seroteca creada en el año 2006, donados gentilmente por el Laboratorio de Inmunología #108, LID de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Variables y mediciones

A cada participante se le extrajo una muestra de 3 mL de sangre periférica, la cual se colocó en un tubo sin anticoagulante. Las muestras se dejaron reposar a temperatura ambiente por 15 minutos hasta asegurar la coagulación. Posteriormente, se centrifugaron a 1500 r. p. m. durante 10 minutos. Los sueros colectados se almacenaron a -20°C hasta su uso.

Se utilizó el ensayo ELISA comercial de Epitope Diagnostics (EDITM, marca registrada) (Ref./KT-1032, EE. UU.) para la

detección cuantitativa de anticuerpos IgG específicos contra la proteína S del SARS-COV-2, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El lector espectrofotométrico de microplacas ELx800 (BioTek Instruments Inc.) se usó para determinar la densidad óptica en todas las reacciones. El valor umbral de la prueba está fijado por el fabricante en 60 U/mL. Los datos obtenidos se analizaron con GraphPad Prism versión 9.0.

La prueba cromatográfica rápida para detectar anticuerpos específicos contra la proteína S del SARS-COV-2 (PRO) se adquirió de la empresa Wenzhou OJA Biotechnology CO. Ltd. (OJABIO, China). PRO se basa en una inmunocromatografía con oro coloidal que utiliza un ensayo tipo sándwich de doble antígeno para detectar los anticuerpos. Los anticuerpos que detecta esta prueba son específicos al RBD de la proteína S, lo cual sugiere su potencial acción neutralizante. Se siguieron estrictamente las indicaciones del fabricante. En este sistema, el resultado positivo se indica con dos líneas de color púrpura, una en la línea de control de calidad (C) y otra en la línea de detección (T); el resultado negativo se corresponde con una sola línea púrpura en la posición C, mientras que el resultado es inválido si no se observa ninguna línea.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de contingencia para el cálculo de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP)

y negativo (VPN). Se determinó el índice kappa y el índice e intervalo de confianza al 95 % (IC95 %) con el método de Wilson-Brown. La evaluación estadística se realizó con la prueba de Fisher, mediante el software GraphPad Prism versión 9, donde la significancia se fijó en $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres (Oficio N° 702-2022-CIEI-FMH-USMP), con fecha 5 de julio de 2022. Todos los participantes se enrolaron en el Centro de Investigación de Virología de la USMP.

RESULTADOS

Datos demográficos y vacunales de los participantes

En la Tabla 1 se incluyen los datos demográficos de los participantes: edad, sexo y plataforma vacunal, en esquema homólogo u heterólogo, que recibieron los participantes. Como puede observarse, todos los participantes recibieron alguna dosis de la plataforma de ARNm, ya sea con las vacunas Pfizer o Moderna. En el caso de la vacuna Sinopharm, en el Perú, su uso se priorizó para el personal de salud y los adultos mayores, en una primera etapa de la campaña de vacunación contra el SARS-COV-2.

Tabla 1. Datos demográficos e historial de vacunación contra SARS-CoV2 de los participantes incluidos en el estudio

Edad	Número de individuos	
	Masculino	Femenino
18-40	8	5
41-75	28	21
Sexo	36	24
Diagnóstico confirmado de COVID-19	20	10
Plataforma vacunal		
ARNm (esquema homólogo)		47
Virus inactivado + ARNm (esquema heterólogo)		13
Tiempo desde la última dosis (meses \pm desviación estándar)		10,4 \pm 5,8

Determinación cualitativa de anticuerpos IgG contra la proteína S

Al utilizar el ensayo PRO para determinar la presencia de anticuerpos IgG contra el dominio RBD de la proteína S del SARS-COV-2 en individuos vacunados, se encontró que 59 de las 60 muestras de los participantes vacunados resultaron positivas. Esta positividad fue independiente del esquema de vacunación y del tipo de vacuna que recibió el participante,

del tiempo transcurrido desde la última dosis y de haberse infectado o no previamente con el SARS-CoV-2. Esta prueba cualitativa discriminó adecuadamente a los participantes vacunados con respecto a los sueros negativos utilizados como control. Con respecto a los 20 sueros negativos, una muestra resultó positiva con la PRO, lo que correspondería posiblemente a un dato falso positivo (Figura 1).

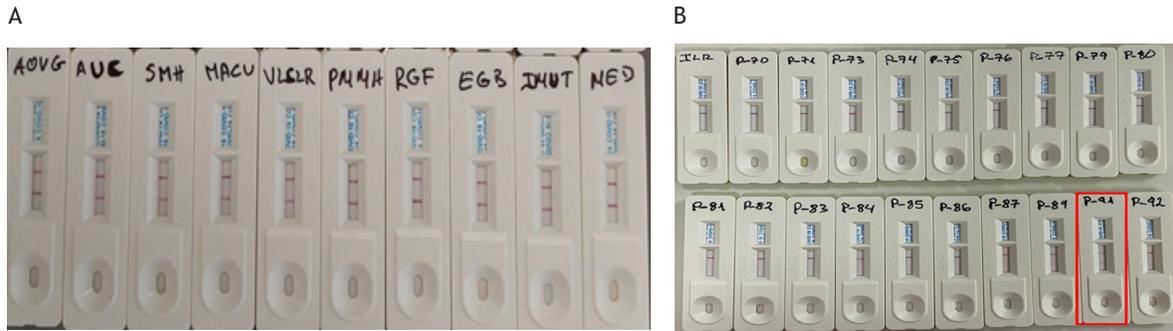


Figura 1. Determinación cualitativa de anticuerpos IgG contra la proteína S de SARS-COV-2 mediante la PRO

En cada caso se muestra la imagen de la prueba realizada a un grupo representativo de los participantes (10 sueros; panel A) y los sueros utilizados como controles negativos (20 sueros; panel B). El cartucho resaltado corresponde al potencial falso positivo identificado entre los sueros control. Los códigos que se observan corresponden a la identificación asignada a cada muestra.

Quantificación de anticuerpos contra la proteína S utilizando el ELISA

Cuando los sueros de vacunados y controles se evaluaron por la técnica de ELISA, se cuantificaron concentraciones de IgG

específica para la proteína S del SARS-COV-2 superiores a 60 U/mL, en las 60 muestras analizadas (Figura 2A). Este dato indica que todos los sueros resultaron positivos a la dilución de trabajo 1:100 recomendada por el fabricante. Vale destacar que no se detectaron diferencias significativas entre los valores de concentración de IgG, independientemente de haber recibido un esquema de vacunación homólogo o heterólogo, o del tiempo transcurrido desde la última dosis (Figura 2A y 2B). A diferencia de la PRO, con el ensayo ELISA no se detectó ningún falso positivo entre los sueros control (Figura 2C).

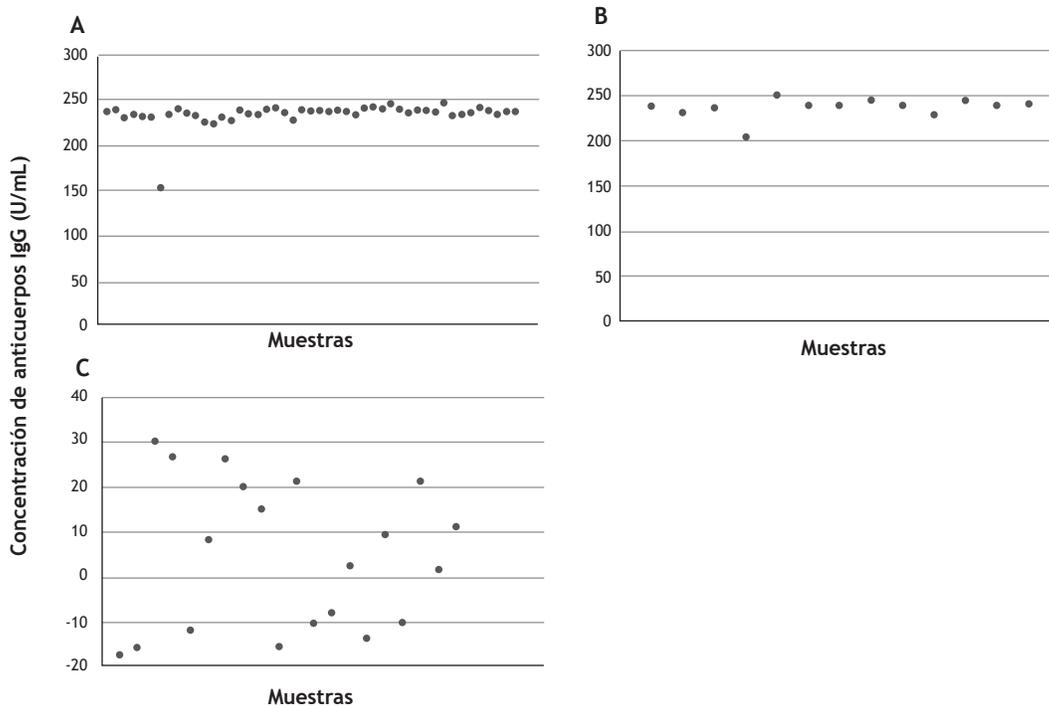


Figura 2. Quantificación de la concentración de anticuerpos IgG específicos contra la proteína S del SARS-COV-2 mediante ELISA

Se muestran los datos correspondientes a las muestras de los participantes que recibieron vacunación homóloga (ARNm; panel A), heteróloga (virus inactivado + ARNm; panel B) y los sueros controles (panel C). En cada caso, los puntos corresponden a una muestra individual evaluada, diluida 1:100. La concentración umbral de IgG indicada por el fabricante es de 60 U/mL.

Determinación del rendimiento de la PRO con respecto al ensayo estándar de ELISA

Los cálculos realizados en base a la tabla de contingencia (Tabla 2) permitieron determinar que, en comparación con el

ELISA, utilizado como estándar, la PRO presentó los siguientes valores: sensibilidad 98,3 %, especificidad 95,0 %, VPP 98,3 %, VPN 95,0 % y eficiencia 97,5 %. El índice de concordancia Kappa fue de 0,93. Los índices de Wilson y los intervalos de confianza al 95,0% para la sensibilidad y el VPP fueron 0,9833 (0,9114 - 0,9991), y para la especificidad y el VPN fueron 0,9500 (0,7639 - 0,9974). El análisis de contingencia fue estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).

Tabla 2. Tabla de contingencia de la prueba cualitativa (PRO) y cuantitativa (ELISA)

		Prueba de referencia ELISA (EDI™)		
		Positivo	Negativo	Total
PRO	Positivo	59	1	60
	Negativo	1	19	20
	Total	60	20	N = 80

PRO: prueba rápida de OJABIO; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

DISCUSIÓN

Dar seguimiento a la inmunogenicidad inducida por las vacunas aplicadas contra el virus SARS-COV-2, así como a la presencia de anticuerpos con potencial acción neutralizante en el suero, es una prioridad dentro de las estrategias de vigilancia epidemiológica pospandemia por la COVID-19^(22,23). En Perú, la primera vacuna aplicada a individuos con alto riesgo, incluidos los profesionales de la salud y los adultos mayores, fue la vacuna desarrollada por la empresa Sinopharm^(2,3). Nuestro grupo ha explorado la inmunogenicidad de esta y otras vacunas anti-SARS-CoV2 aplicadas en Perú^(4,16,19). En esta oportunidad, se evaluó la concentración de IgG específica contra el dominio RBD de la proteína S del virus, en individuos que recibieron un esquema de vacunación con plataformas homólogas, es decir, Pfizer (monovalente BNT162b2 y bivalente) y Moderna (ARNm-1273), o plataformas heterólogas, donde se combinaron Sinopharm (BBIBP-CorV) y vacunas ARNm.

La utilización de la PRO diseñada por OJABIO detectó la presencia de anticuerpos IgG anti-RBD en el suero de pacientes vacunados, independientemente del esquema de vacunación, homólogo o heterólogo, y del tiempo transcurrido desde la última dosis. El uso de esta prueba permitió identificar un suero falso positivo entre los vacunados, y un falso negativo entre los sueros provenientes de un seroteca creada antes de la circulación del SARS-CoV-2. El ELISA cuantitativo tampoco discriminó a los individuos vacunados. Solo en uno de los sueros se detectó una menor concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, pero con un valor de concentración 2,5 veces mayor que el umbral decretado por el fabricante.

A diferencia de la PRO, en el ELISA no se encontraron sueros falso negativo o falso positivo. Con estos resultados y los cálculos realizados, se determinó que la PRO posee valores de sensibilidad y especificidad, que confirman un alto rendimiento, los que superan el 95,0 % mínimo esperado para este tipo de pruebas⁽²⁴⁾. El índice kappa fue de 0,93, lo que indica un excelente nivel de concordancia con la prueba de referencia, según Vizcaíno-Salazar GJ, 2017⁽²⁴⁾. Por su parte, los valores predictivos (VPP y VPN) calculados corresponden con una prueba con alta seguridad diagnóstica, y extienden el alcance de esta prueba a la detección de pacientes con probabilidad de tener COVID-19. Estos valores predictivos dependen del medio y varían según la prevalencia de la enfermedad en la población. Un resultado negativo determinado con la PRO permitirá descartar la enfermedad con una seguridad razonable, en nuestro caso con una probabilidad de 95,0 % (especificidad), con un índice de Wilson-Brown entre 76,4 % - 99,7 %. En base a la sensibilidad calculada para la PRO (98,0 %), se podría inferir que esta prueba tiene la probabilidad de detectar a un positivo con un nivel de confianza entre 91,1 - 99,9 %. En el caso del intervalo de confianza del índice de Wilson-Brown, el límite inferior no supera el 95 % (mínimo requerido), por lo que se debe poner atención a este dato.

Los resultados obtenidos por ambos métodos sugieren que la presencia estable de anticuerpos IgG anti-RBD en el suero, con potencial capacidad neutralizante, es independiente del esquema de vacunación, del tipo de vacuna, del tiempo transcurrido desde la última dosis y de haber sido infectado o no previamente con el virus. Debe tenerse en cuenta que, salvo un donante con dos dosis, el resto de los participantes recibió al menos tres dosis de la vacuna. La presencia a largo plazo de anticuerpos IgG contra la proteína S del virus se ha

demostrado en vacunas de la plataforma ARNm, según un estudio que incluyó aproximadamente 500 donantes evaluados durante tres años, a lo largo de las diferentes etapas del esquema de vacunación ⁽¹¹⁾. Este dato es fundamental para reinterpretar el diseño de los esquemas de vacunación, valorar la inmunidad poblacional frente a este virus e incluso predecir su evolución bajo la presión selectiva ejercida por la respuesta inmune ^(25,26).

Una publicación del año 2022 explora la seropositividad de individuos peruanos vacunados con la estrategia homóloga, basada en la vacuna Sinopharm (BBIBP-CorV) ⁽²⁷⁾. El resultado obtenido indica que, tres meses después de la segunda dosis, la respuesta de anticuerpos IgG detectada por ELISA disminuye significativamente. En este estudio, a diferencia de nuestra investigación, se evaluó un esquema homólogo basado en la vacunación con virus inactivado. Además, los anticuerpos IgG detectados no son específicos contra la proteína S del virus, sino contra antígenos aislados del cultivo de células Vero-81 infectadas con la variante de Wuhan o con la variante Lambda. La disminución significativa de anticuerpos en el suero de individuos que recibieron este esquema de vacunación se ha evidenciado en varios estudios, dentro y fuera de Perú ⁽²⁸⁻³¹⁾. Estos resultados contrastan con la estabilidad de anticuerpos IgG anti-RBD que se detectó en la vacunación heteróloga o la homóloga basada en ARNm.

En la presente investigación solo se evaluó la seropositividad utilizando una dilución de cada suero en la prueba ELISA, según indicaciones del fabricante. Esto constituye una limitación del estudio, ya que evaluar diferentes diluciones del suero permitiría develar diferencias en el título de anticuerpos. Estas diferencias en el título podrían correlacionarse con variables como esquema de vacunación, tiempo desde la última dosis recibida e infección previa con el SARS-CoV-2. Adicionalmente, las evidencias publicadas por otros grupos de investigación sugieren que la determinación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 no debe limitarse a la evaluación del IgG total, sino que se deben explorar los subtipos de anticuerpos IgG inducidos por las vacunas, especialmente discriminar la proporción de las subclases IgG1 e IgG4 ^(32,33). Lo anterior constituye otra limitación de nuestro estudio. En este sentido, las vacunas anti-SARS-CoV2 basadas en ARNm han mostrado una tendencia a incrementar la frecuencia del isotipo antiinflamatorio IgG4, asociado al incremento a la susceptibilidad a otras patologías y una respuesta pobre a infecciones ⁽³⁴⁾. No obstante, este no es un fenómeno exclusivo de este tipo de vacunas, sino que se ha evidenciado en vacunas contra otros patógenos que requieren dosis repetitivas ⁽³⁵⁾. Por último, cabe resaltar que los anticuerpos IgG anti-RBD detectados solo pueden considerarse potencialmente neutralizantes, ya que se requieren otras pruebas funcionales con el fin de evidenciar y cuantificar su capacidad para neutralizar la infectividad del virus.

Los resultados de este estudio exponen el estado de inmunidad contra el SARS-COV-2 en pobladores de la ciudad de Lima, Perú, como consecuencia de la combinación entre la infección natural con el virus y la vacunación. El análisis

realizado permite concluir que los individuos vacunados, con esquemas homólogo o heterólogo, infectados previamente o no con el SARS-CoV-2, mantienen en circulación anticuerpos IgG específicos para el dominio RBD de la proteína S. Estos anticuerpos, con potencial capacidad neutralizante, se detectaron tanto en un ensayo cuantitativo tipo ELISA como en una prueba rápida cualitativa, cuyo elevado rendimiento quedó demostrado en esta investigación.

Agradecimiento: A los participantes en este estudio, así como al personal técnico y administrativo que contribuyó a la coordinación y ejecución de las actividades de esta investigación.

Contribución de autoría: ILR, ONC y APC diseñaron el estudio; ILR, JLD, AVR y LLC desarrollaron la investigación; ILR, JLD, JLE y APC participaron en la concepción del artículo y realizaron la búsqueda bibliográfica; ILR, JLD y JLE redactaron el artículo; APC revisó el artículo.

Fuentes de financiamiento: El Centro de Investigación de Virología de la Universidad de San Martín de Porres financió el presente estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Vacuna COVID-19 en el Perú [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2022. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/vacunas-covid19.asp>
2. Ministerio de Salud del Perú. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19 [Internet]. Perú: Ministerio de Salud del Perú; 2025. Disponible en: <https://www.gob.pe/pongoelhombro>
3. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) vaccinations [Internet]. Oxford: Global Change Data Lab; 2025. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
4. Pareja A, Luque JC, Bonifacio N, Neyra O, de León J. Vacuna SINOPHARM... tres años después. Horiz Med [Internet]. 2024;24(3):e2390. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2024.v24n3.00%20>
5. Instituto Nacional de Salud. Sala situacional COVID-19 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2025. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus030624.pdf>
6. World Health Organization. COVID-19 dashboard: cases worldwide [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1055457>
7. Abebe EC, Dejenie TA. Protective roles and protective mechanisms of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 infection and their potential clinical implications. Front Immunol [Internet]. 2023;14:1055457. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1055457>
8. Chen Y, Zhao X, Zhou H, Zhu H, Jiang S, Wang P. Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. Nat Rev Immunol [Internet]. 2023;23:189-99. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41577-022-00784-3>
9. Pooley N, Abdool SS, Combadière B, Ooi EE, Harris RC, El Guerche C, et al. Durability of vaccine-induced and natural immunity against COVID-19: a narrative review. Infect Dis Ther [Internet]. 2023;12(2):367-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00753-2>
10. Flor N, García MI, Molineri A, Bottasso O, Diez C, Veaute C. Antibodies to SARS-CoV-2 induced by vaccination and infection correlate with protection against the infection. Vaccine [Internet]. 2023;41(48):7206-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.10.038>

Inmunogenicidad humoral inducida por esquemas de vacunación homólogos y heterólogos contra SARS-CoV-2

11. Srivastava K, Carreño JM, Gleason C, Monahan B, Singh G, Abbad A, et al. SARS-CoV-2 responses are long lasting with an initial waning phase followed by a stabilization phase. *Immunity* [Internet]. 2024;57(3):587-99.e4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.01.017>
12. Yorsaeng R, Atsawaranunt K, Suntronwong N, Kanokudom S, Chansaenroj J, Assawakosri S, et al. SARS-CoV-2 antibody dynamics after COVID-19 vaccination and infection: a real-world cross-sectional analysis. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023;11(7):1184. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines11071184>
13. Tuells J, Parra-Grande M, Santos-Calle FJ, Montagud AC, Egoavil CM, García-Rivera C, et al. Detection of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 post-vaccination in health care workers of a large tertiary hospital in Spain by using a rapid test LFIC and sVNT-ELISA. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2022;10(4):510. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines10040510>
14. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* [Internet]. 2007;39(2):175-91. Disponible en: <https://doi.org/10.3758/bf03193146>
15. World Health Organization. The Sinopharm COVID-19 vaccine: what you need to know [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: <http://who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
16. Pareja A, de León J, Navarrete PJ, Luque JC, Gonzáles JD. Detección de anticuerpos neutralizantes en profesionales de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2. *Horiz Med* [Internet]. 2021;21(3):e1543. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n3.02>
17. Silva-Valencia J, Soto-Becerra P, Escobar-Agreda S, Fernandez-Navarro M, Moscoso-Porras M, Solari L, et al. Effectiveness of the BBIBP-CorV vaccine in preventing infection and death in health care workers in Peru, 2021. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2023;53:102565. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102565>
18. World Health Organization. The Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 vaccine: what you need to know [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>
19. Pareja A, Luque JC, Navarrete PJ, de León J, Gonzáles JD. Respuesta inmune humoral a cuatro vacunas contra el SARS-CoV-2 en profesionales de la salud. *Horiz Med* [Internet]. 2022;22(2):e1937. Disponible en: <https://doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n2.06>
20. World Health Organization. The Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine: what you need to know [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>
21. Ministerio de Salud del Perú. Carnet de vacunación contra la COVID-19 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2025. Disponible en: <https://carnetvacunacion.minsa.gob.pe/>
22. Hajissa K, Mussa A, Karobari MI, Abbas MA, Ibrahim IK, Assiry AA, et al. The SARS-CoV-2 antibodies, their diagnostic utility, and their potential for vaccine development. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2022;10(8):1346. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines10081346>
23. Movsisyan M, Truzyan N, Kasparova I, Chopikyan A, Sawaqed R, Bedross A, et al. Tracking the evolution of anti-SARS-CoV-2 antibodies and long-term humoral immunity within 2 years after COVID-19 infection. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14:13417. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64414-9>
24. Vizcaino-Salazar GJ. Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina y Laboratorio* [Internet]. 2017;23(7-8):365-86. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2017/myl177-8e.pdf>
25. Meijers M, Ruchnewitz D, Eberhardt J, Luksza M, Lässig M. Population immunity predicts evolutionary trajectories of SARS-CoV-2. *Cell* [Internet]. 2023;186(23):5151-64.e13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.022>
26. Raharinirina NA, Gubela N, Börnigen D, Smith MR, Oh D-Y, Budt M, et al. SARS-CoV-2 evolution on a dynamic immune landscape. *Nature* [Internet]. 2025;639:196-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08477-8>
27. García-Mendoza M, Merino-Sarmiento N, De Lucio-Burga G, Fernández-Navarro MG, Pampa-Espinoza L, Solís-Sánchez G, et al. Anticuerpos IgG determinados mediante ELISA desarrollados con antígenos de linajes Wuhan y Lambda en trabajadores de salud vacunados con BBIBP-CORV. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2022;39(3):267-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2022.393.10875>
28. Jeewandara C, Aberathna IS, Pushpakumara PD, Kamaladasa A, Guruge D, Wijesinghe A, et al. Persistence of immune responses to the Sinopharm/BBIBP-CorV vaccine. *Immun Inflamm Dis* [Internet]. 2022;10(6):e621. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/iid3.621>
29. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(24):e84. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114583>
30. Doria-Rose N, Suthar M, Makowski M, O'Connell S, McDermott A, Flach B, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(23):2259-61. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2103916>
31. Gómez JC, Cáceres-DelAguila JA, Muro-Rojo C, De La Cruz-Escurra N, Copaja-Corzo C, et al. Humoral immune response induced by the BBIBP-CorV vaccine (Sinopharm) in healthcare workers: a cohort study. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. 2022;7(5):66. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7050066>
32. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol* [Internet]. 2023;8(79):eade2798. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.ade2798>
33. Buhre JS, Pongracz T, Künsting I, Lixenfeld AS, Wang W, Nouta J, et al. mRNA vaccines against SARS-CoV-2 induce comparably low long-term IgG Fc galactosylation and sialylation levels but increasing long-term IgG4 responses compared to an adenovirus-based vaccine. *Front Immunol* [Internet]. 2023;13:1020844. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1020844>
34. Uversky VN, Redwan EM, Makis W, Rubio-Casillas A. IgG4 antibodies induced by repeated vaccination may generate immune tolerance to the SARS-CoV-2 spike protein. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023;11(5):991. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines11050991>
35. Marchese AM, Fries L, Beyhaghi H, Vadivale M, Zhu M, Cloney-Clark S, et al. Mechanisms and implications of IgG4 responses to SARS-CoV-2 and other repeatedly administered vaccines. *J Infect* [Internet]. 2024;89(6):106317. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106317>