

Vacunación contra la COVID-19 y dinámica de anticuerpos IgG e IgA en trabajadores sanitarios

- Autores:
 - Sabina Zurac
 - Luciana Nichita
 - Bogdan Mateescu
 - Cristian Mogodici
Alexandra
 - Bastian
Cristiana
 - Popp
 - Mirela Cioplea
 - Claudiu Socoliuc
Carolina
 - Constantin
Monica
 - Neagu
- [Ver afiliaciones](#)
- Publicado en línea el: 13 de junio de 2021 <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12217>
- Número de artículo: 578

- Derechos de autor: © Zurac et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative [Commons Attribution](#) License.

Métricas: Total de vistas: 0 (Publicaciones de Spandidos: | Estadísticas de PMC: 0)

Total de descargas en PDF: 0 (Publicaciones Spandidos: | Estadísticas de PMC: 0)

Citado por (CrossRef): 0 citas [Ver artículos](#)

3 Total citations

3 Recent citations

n/a Field Citation Ratio

n/a Relative Citation Ratio



[See more details](#)

Tweeted by 10

22 readers on Mendeley

Abstracto

Dado el brote actual de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el desarrollo e implementación de la vacunación masiva, los datos se están obteniendo mediante el análisis de las campañas de vacunación. En el presente estudio, 69 trabajadores de la salud que estuvieron expuestos a pacientes con síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 fueron monitoreados para niveles específicos de inmunoglobulina (Ig)G e IgA en diferentes períodos de tiempo. Antes de la vacunación, después de la primera ronda de vacunación a los 21 días (cuando se administró la segunda dosis de la vacuna) y 24 días después de la segunda ronda de vacunación, con una vacuna basada en ARNm. Los niveles basales de IgG e IgA en sujetos previamente infectados y sujetos no infectados difirieron notablemente. La

vacunación aumentó los niveles de IgG e IgA después de la primera dosis en la mayoría de los sujetos de ambos grupos, cuyos niveles aumentaron aún más después de la segunda ronda de vacunación. Las asociaciones entre los niveles de IgG e IgA después de la primera y segunda ronda de vacunación demostraron que en todo el grupo de vacunación, independientemente de la exposición previa al agente infeccioso, el incremento y los niveles de IgG e IgA fueron similares. Por lo tanto, los niveles en el momento de la vacunación fueron estadísticamente similares independientemente de la línea de base inicial antes de la vacunación. En el presente estudio, la seroconversión se logró en todos los sujetos después de la segunda ronda de vacunación, con niveles de anticuerpos similares.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) inducida por el coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha causado la actual pandemia mundial. En la búsqueda de combatir esta pandemia, nuevos fármacos y enfoques terapéuticos para casos difíciles, así como nuevas líneas generales para el manejo clínico han surgido a un ritmo acelerado. Se han probado diversas terapias ([1](#)); sin embargo, entre las herramientas que podrían detener esta pandemia está el logro de la inmunidad de rebaño. La inmunidad colectiva, también conocida como inmunidad comunitaria, se alcanza cuando una gran cantidad de la población dentro de una comunidad se vuelve inmune a una enfermedad específica y el agente infeccioso posteriormente deja de propagarse. Así, la población inmunizada como grupo total proporcionaría protección; no todos los individuos son inmunes a la infección, ya que también hay individuos no inmunizados junto con individuos inmunizados de forma natural o artificial ([2](#)). Entre los medios utilizados para obtener inmunidad colectiva, el desarrollo de vacunas efectivas y seguras es el más operativo. Reconociendo que la vacunación debe comenzar lo antes posible, en julio de 2020, el panel de vacunas contra el SARS-CoV-2 incluyó 158 vacunas candidatas, de las cuales aproximadamente 20 se encontraban en las etapas avanzadas de desarrollo, a saber, vacunas basadas en ARNm, vacunas basadas en adenovirus y vacunas específicas para patógenos ([3](#)). Las vacunas que, durante el verano de 2020, se encontraban en las etapas avanzadas de las pruebas clínicas se basaron en virus atenuados inactivados o vivos, subyecciones proteicas, partículas similares a virus, vectores virales (replicantes o no replicantes), ADN, ARN, nanopartículas, cada uno de estos tipos exhibe ventajas únicas ([4](#)). De todas las vacunas que estaban en línea para su aprobación durante el verano de 2020, solo unas pocas de ellas obtuvieron la aprobación de la FDA y la posterior de la UE. Por lo tanto, la primera vacuna basada en ARNm (Pfizer-BioNTech) fue aprobada por la FDA y la EMA ([5,6](#)). La

aprobación de la vacuna de Moderna el 18 de diciembre de 2020 contribuyó a la lista de vacunas aprobadas para COVID-19 (7). Por lo tanto, para el 18 de febrero de 2021, casi una docena de vacunas fueron autorizadas en todo el mundo y hasta la fecha de la publicación del presente estudio, aún más pueden ser aprobadas y muchas más estarán en proceso de desarrollo (8).

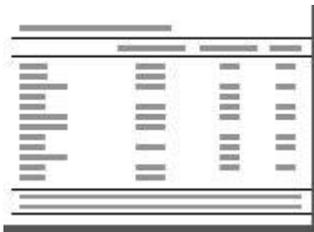
El encuentro de un organismo con el virus sars-CoV-2 desencadena la aparición de anticuerpos específicos, pero la dinámica de la seroconversión aún está bajo intensos estudios. Se demostró que los anticuerpos de inmunoglobulina (Ig)M son detectables alrededor del cuarto día de la infección, aumentando hasta el día 20 cuando alcanza su punto máximo, y luego se desvanece mientras que la IgG aparece alrededor de la primera semana de infección y alcanza su punto máximo alrededor del primer mes (9). Sin embargo, se demostró que tras la infección la seroconversión (anticuerpos IgG o IgM) tiene lugar simultáneamente y las concentraciones de los dos tipos de anticuerpos alcanzan un valor máximo que ya no varía (10). Además, en pacientes con formas leves y graves se informó que con el tiempo el título de IgM aumenta gradualmente (11). En pacientes oligosintomáticos, se detectaron títulos de anticuerpos más bajos en comparación con individuos sintomáticos en una proporción alta, 40,0% en comparación con solo 12,9% en pacientes sintomáticos (12). En la infección respiratoria, los isotipos IgM e IgG fueron las principales moléculas inmunes que caracterizan la inmunidad humoral, mientras que las respuestas inmunes mucosas y sistémicas basadas en IgA recibieron mucha menos atención (13).

Por lo tanto, la carrera de vacunación que comenzó con una velocidad sin pretensión todavía tiene que recopilar datos sobre la respuesta inmune específica planteada, tanto del brazo inmune humoral como del celular. Adquirir inmunidad específica tras la vacunación es el objetivo clave de una vacuna eficiente. Aunque durante el último año se han publicado un gran número de estudios sobre la inmunidad humoral y celular en pacientes con COVID-19, los datos sobre la inmunidad planteada por una vacuna específica son limitados. Por lo tanto, analizando la respuesta específica de los anticuerpos a la vacunación específica, el presente estudio tuvo como objetivo investigar la respuesta inmune humoral en un grupo homogéneo de proveedores de atención médica con contacto permanente con pacientes infectados y muestras con SARS-CoV-2 que fueron sometidos a vacunación en la primera línea de defensa en la población rumana.

Materiales y métodos

Temas

Se hizo un seguimiento de un total de 103 sujetos entre mayo de 2020 y febrero de 2021. El grupo representa a los trabajadores de la salud en contacto con pacientes infectados por SARS-Cov-2 durante la actual pandemia. De todo el grupo, 69 sujetos recibieron el protocolo de vacunación completo y fueron seguidos para las tres determinaciones: 1 día antes de la vacunación, 1 día antes de la segunda dosis y 24 días después de la segunda dosis. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Vacunación con ambas dosis los días 6 y 27 de enero de 2021 con la vacuna de Pfizer-BioNTech, ninguna prueba positiva para la infección por SARS-CoV-2 documentada por la prueba RT-qPCR, los tres análisis de sangre (1 día antes de la vacunación, 1 día antes de la segunda dosis y 24 días después de la segunda dosis), ninguna otra enfermedad o embarazo durante la prueba. Los criterios de exclusión del grupo analizado fueron los siguientes: Falta de vacunación en el grupo del 6 de enero de 2021, falta de una de las vacunas de vacunación, falta de una de las muestras de sangre de las tres determinaciones obligatorias, presencia de infección activa documentada por RT-qPCR estándar en la semana anterior a la primera muestra de sangre, embarazo, cualquier otra afección (gripe, condiciones inflamatorias y así sucesivamente). Las características de los sujetos matriculados, como la edad y el género se presentan en [la Tabla I](#).



Cuadro I.

Características demográficas de las asignaturas matriculadas.

Las comorbilidades asociadas de los sujetos se presentan en [la Tabla SI](#) (material complementario). El grupo de 69 sujetos fueron vacunados en enero de 2021 y se les hizo un seguimiento antes y después de la vacunación para medir los niveles de IgG e IgA séricas. Durante este año de seguimiento, todo el grupo fue sometido a pruebas regulares de hisopos nasofaríngeos del virus SARS-CoV-2 utilizando pruebas estándar de RT-qPCR aprobadas por la EMA y la FDA. Los sujetos fueron examinados regularmente y / o cuando se sospecha que están infectados con allplex™ 2019-nCoV Assay, (Seegene Inc.). En el momento de la vacunación, los sujetos que componían el grupo presentado tenían la enfermedad más reciente 8 semanas antes de la vacunación, mientras que la última

enfermedad documentada fue 8 meses antes del primer muestreo. Antes de la vacunación, de todo el grupo, el 23,18% de los sujetos habían pasado por COVID-19 documentado (infección por SARS-CoV-2 demostrada mediante pruebas rt-PCR).

Vacunación

Todos los sujetos recibieron la vacuna de Pfizer-BioNTech en el intervalo especificado de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Como todos los sujetos estaban en la primera línea de defensa en la pandemia actual, recibieron su primera vacuna el 6 de enero de 2021 y la segunda dosis el 27 de enero de 2021.

Dinámica del muestreo

Todos los sujetos fueron probados para detectar la presencia de anticuerpos específicos de IgA e IgG que reconocen el dominio S1 de la proteína espiga del SARS-Cov-2 a partir de mayo de 2020 para seguir su inmunidad en caso de infección accidental. Tras la aprobación de la vacunación de Pfizer-BioNTech, todos los sujetos recibieron la vacuna. Todos los sujetos fueron evaluados 1 día antes de la vacunación, 1 día antes de la segunda dosis y 24 días después de la segunda dosis.

Muestreo de sangre

Las muestras de sangre periférica de los sujetos que componen el grupo analizado se recogieron por venopunción durante las horas de la mañana en tubos activadores de coágulos sanguíneos (Vacutest Kima). La extracción de sangre se realizó en el Hospital Universitario Colentina. Las muestras de suero, separadas por centrifugación (1.500 × g, 10 min a temperatura ambiente) dentro de las 4 h de la recolección de sangre, se utilizaron para ELISA. Las muestras de suero se almacenaron a -80 ° C para pruebas concomitantes.

ELISA

Se utilizaron kits ELISA (IgG e IgA) anti-SARS-CoV-2 para determinar los niveles séricos de IgG e IgA específicos (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG; código EI 2606-9601A para el kit igA, código EI 2606-9601G para el kit IgG). Los kits están disponibles comercialmente, EMA y FDA aprobados para pruebas de IVD en la infección por SARS-CoV-2. El protocolo utilizado fue según las instrucciones del fabricante. Brevemente, los kits están provistos de placas ELISA que están recubiertas con el dominio S1

recombinante de la proteína espiga del SARS-CoV-2 expresada en la línea celular humana, HEK 293. Todos los reactivos para el desarrollo del ELISA se proporcionan dentro del kit tales como: Calibrador (IgG humana, IgA, respectivamente), Control positivo (IgG humana, IgA, respectivamente), Control negativo (IgG humana, IgA respectivamente), Enzima conjugada peroxidasa anti-humana IgG/IgA, tampón de muestra, tampón de lavado, solución de cromógeno/sustrato TMB/H₂O₂, solución de parada 0,5 M de ácido sulfúrico, certificado de control de calidad.

De acuerdo con las recomendaciones del fabricante, la medición fotométrica se realizó a 450 nm con una longitud de onda de referencia a 620 y 650 nm, utilizando una plataforma multi lector (Varioskan Flash; Thermo Fisher Scientific). Los resultados se calcularon según lo indicado, a saber, la relación entre la extinción de la muestra de paciente y la extinción del calibrador. El fabricante recomienda los siguientes valores de corte: relación <0,8; relación límite $\geq 0,8$ a <1,1; ratio positivo $\geq 1,1$. Los resultados se presentan como índices, según lo recomendado por el proveedor de kits IgG e IgA. Cuando es apropiado, los datos se presentan como la media \pm desviación estándar (DE) de los datos individuales.

Análisis estadístico

Hemos realizado repetidas medidas ANOVA para todos los grupos probados. Aplicamos la prueba post hoc de Bonferroni para calcular los valores de P de acuerdo con el α ajustado por Bonferroni. Se utilizó GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc.) para el análisis de datos.

Resultados

Dinámica de los anticuerpos IgG e IgA antes de la vacunación

Entre mayo y septiembre de 2020, el grupo de estudio fue seguido por los niveles séricos de anticuerpos IgG e IgA específicos. En [la Fig. 1](#), presentamos la dinámica registrada para los meses mayo-julio, este ejemplo de instantánea indica que la mayoría de los sujetos tenían niveles negativos de IgG circulante y que durante el período registrado, los sujetos que estaban infectados exhibieron un marcado

aumento en los niveles de anticuerpos específicos. Los niveles en los trabajadores de la salud convalecientes disminuyeron durante este período de tiempo.

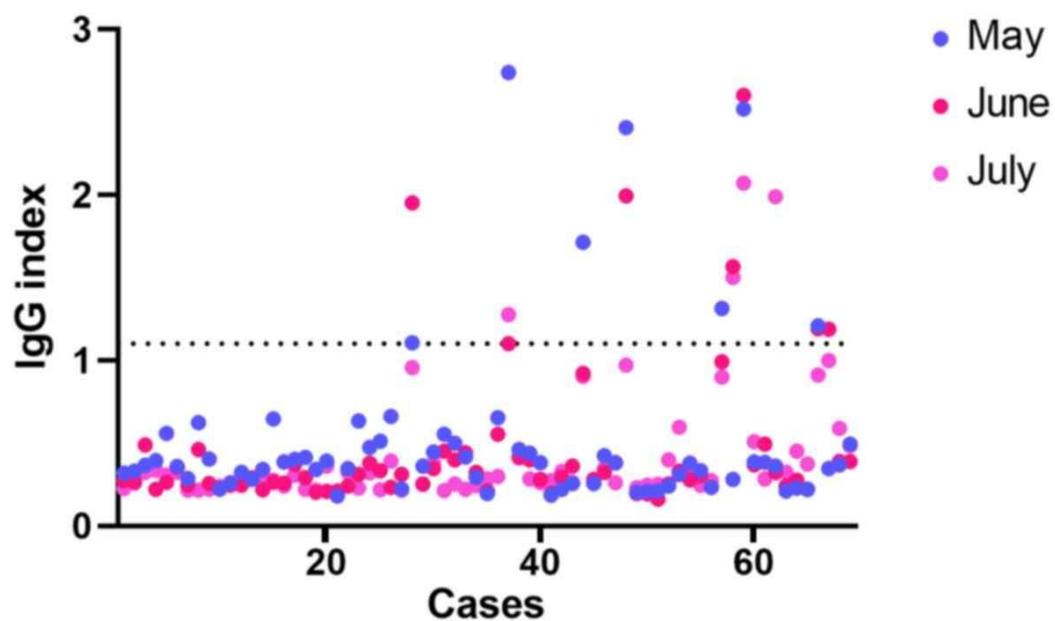


Figura 1.

Dinámica del índice IgG entre mayo-julio de 2020 en el grupo investigado. La línea punteada representa el índice IgG positivo.

Los niveles séricos de IgG analizados entre el período de mayo-septiembre revelaron los valores de los trabajadores de la salud infectados durante este seguimiento. El valor medio del índice IgG en sujetos no infectados e infectados fue constante durante este período de seguimiento y se mantuvo inalterado durante estos meses ([Fig. 2](#)).

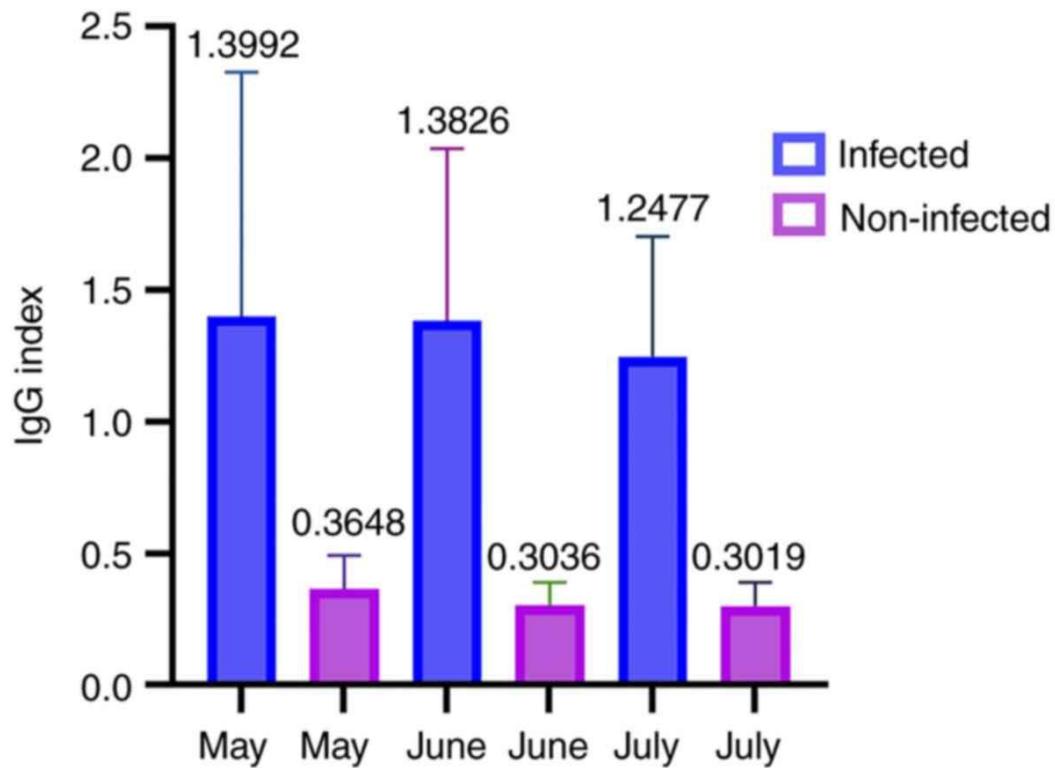


Figura 2.

Dinámica del índice IgG entre mayo-julio de 2020 en el grupo investigado (valor medio y desviación estándar).

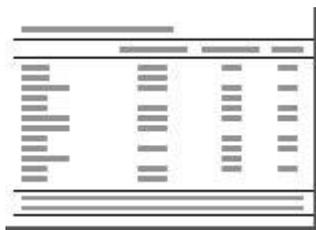
Parámetros de vacunación

Niveles de anticuerpos antes de la vacunación

De todo el grupo de estudio, >23% de los sujetos estaban previamente documentados de haber contraído la infección por SARS-CoV-2 durante esta pandemia y antes del momento de la vacunación.

Los valores de IgG e IgA específicas fueron significativamente más altos en comparación con los sujetos no infectados antes de la vacunación ([Tabla II](#)). En los sujetos no infectados, la SD de la media fue baja, mientras que fue mayor en los sujetos infectados. La mayor

SD de valor registrada para los niveles de anticuerpos en sujetos previamente infectados demuestra una mayor variabilidad de las respuestas del anticuerpo a la infección debido a una respuesta inmune específica / individual y, en consecuencia, debido al tiempo variable desde el inicio de la enfermedad. Debido a estas diferencias estadísticamente significativas, la dinámica posterior a la vacunación se presenta por separado para los sujetos previamente infectados y no infectados.



Cuadro II.

Índices de IgG e IgA antes y después de la vacunación.

Independientemente de estar en el grupo previamente infectado o no infectado, los niveles de IgG o IgA antes de la vacunación no se asociaron con la edad o el sexo. El nivel de IgG se elevó 7 veces en sujetos previamente infectados en comparación con sujetos no infectados, mientras que el nivel de IgA se elevó 5 veces en sujetos previamente infectados en comparación con sujetos no infectados([Tabla II](#)).

Efectos adversos durante la vacunación

La presencia de cualquier efecto adverso se determinó en la primera y segunda ronda de vacunación para cada sujeto. Los efectos adversos y el porcentaje de estos efectos adversos registrados dentro de ambos grupos se presenta en la [Fig. 3](#) para el primer disparo y en la [Fig. 4](#) para el segundo (ver también [Tabla SII](#)). Además, no se observó asociación entre la presencia de efectos adversos con la edad y el sexo.

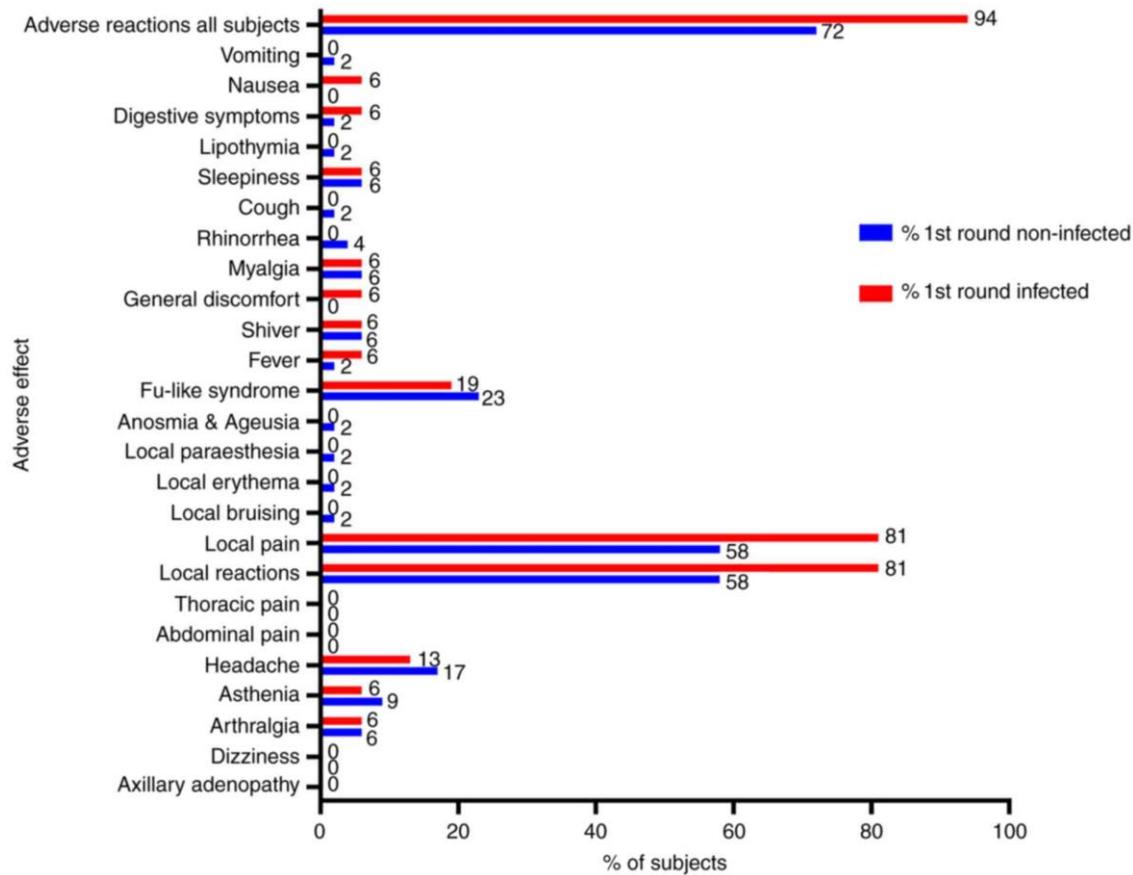


Figura 3.

Tipos de efectos adversos observados después de la primera ronda de vacunación en el grupo investigado. Los números en cada columna representan el porcentaje de individuos que informaron cada tipo de efecto adverso.

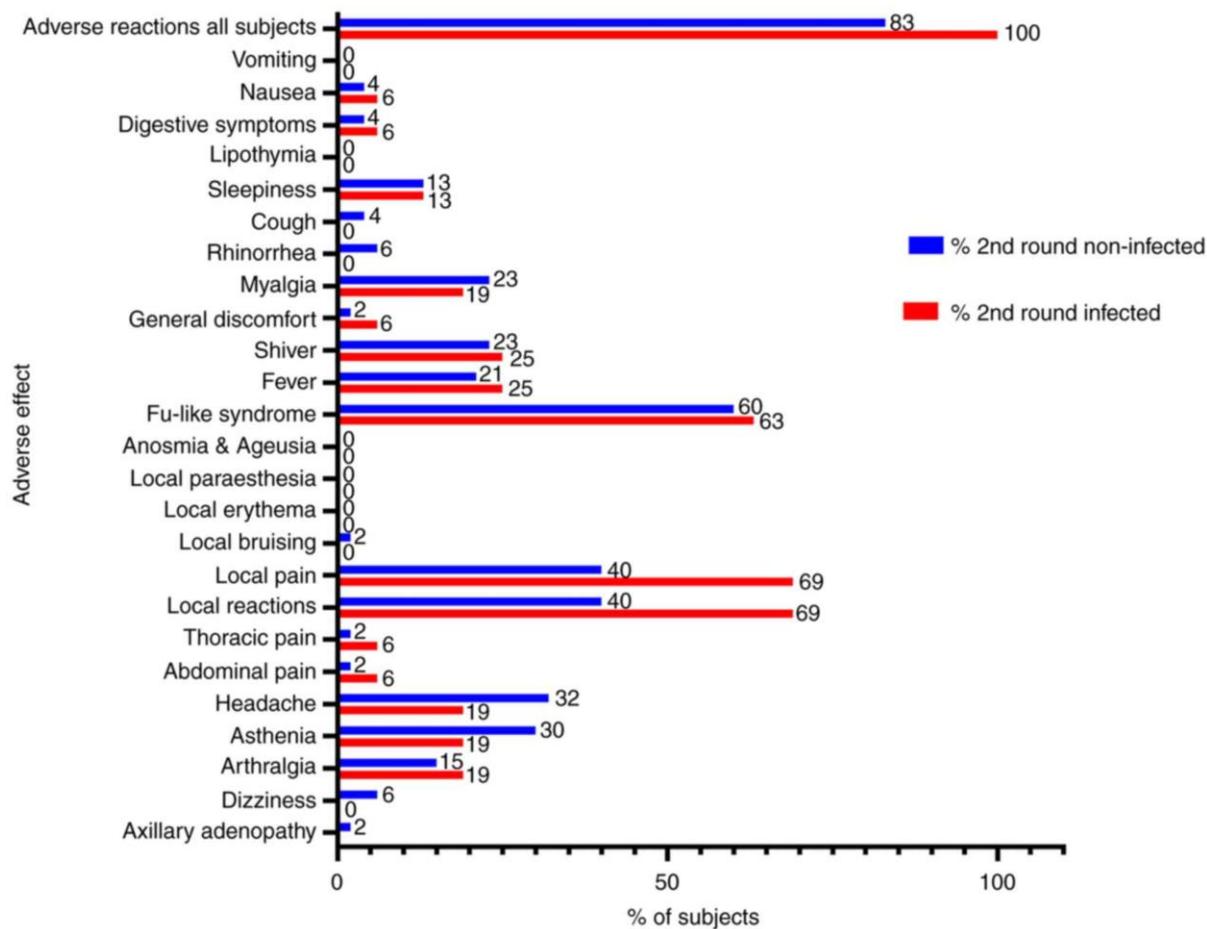


Figura 4.

Tipos de efectos adversos observados después de la segunda ronda de vacunación en el grupo investigado. Los números en cada columna representan el porcentaje de individuos que informaron cada tipo de efecto adverso.

De todos los efectos adversos, el dolor en el lugar de la inoculación estuvo presente en la mayoría de los pacientes en la primera ronda (58,49% en sujetos no infectados, 81,25% de los sujetos infectados) y en la segunda ronda de vacunación (39,62% en sujetos no infectados, 68,75% de sujetos infectados). Los segundos efectos adversos más comunes fueron los síntomas similares a la gripe

notificados en la primera (22,64% en sujetos no infectados, 18,75% de los sujetos infectados) y la segunda ronda de vacunación (60,38% en sujetos no infectados, 62,50% de sujetos infectados). Los efectos adversos más raros registrados fueron hematomas locales, eritema y parestesia (un caso), anosmia y ageusia, lipotimia, tos, náuseas, vómitos (un caso cada uno después de la primera inyección), y adenopatía axilar y hematomas locales (un caso cada uno después de la segunda inyección). Sin embargo, la vacunación impuso efectos adversos leves en todo el grupo de estudio, con un ligero aumento en el porcentaje de efectos adversos en sujetos previamente infectados. La afirmación fue verificada tanto en la primera como en la segunda ronda de vacunación. Sin embargo, las reacciones adversas después de la primera dosis de vacunación en sujetos previamente infectados no fueron similares en frecuencia con las observadas después de la segunda dosis de vacunación en sujetos no infectados, como era de esperar (es decir, la primera dosis de vacunación en sujetos previamente infectados con COVID-19 no actuó como un "refuerzo" en sujetos no infectados por SARS-Cov2 considerando la ocurrencia de reacciones adversas).

Niveles específicos de IgG tras la vacunación

El nivel basal de IgG se difirió significativamente entre los dos grupos analizados ([Tabla II](#)) y los niveles se elevaron >7 veces en sujetos previamente infectados en comparación con los no infectados. Este claro nivel positivo detectado en sujetos previamente infectados (índice medio >3) indicó que tras la vacunación, este grupo desarrolló anticuerpos IgG a través de la enfermedad y que la vacunación condujo a un aumento de los niveles ([Fig. 5](#)). Después de la primera dosis de vacunación, los niveles de IgG en sujetos no infectados mostraron un aumento de casi 12 veces en los hombres y un aumento de casi 11 veces en las mujeres. Después de la segunda ronda de vacunación, los niveles de IgG aumentaron 1,33 veces en los hombres y 2,11 veces en las mujeres, en comparación con la primera dosis. Aunque en varones parecía que la respuesta IgG a los 21 días era mayor en comparación con la de las mujeres, tras la segunda ronda de vacunación, el suero IgG pareció homogeneizarse en ambos grupos, demostrando que la respuesta inmune generada tiene una meseta que es alcanzada por todos los sujetos. El aumento registrado en el momento de la vacunación en el nivel de IgG es estadísticamente diferente cuando se evalúa antes de la vacunación frente a 21 días y los datos después de 21 días en comparación con los niveles registrados después de 45 días ([Tablas III y IV](#)). Aplicando medidas repetidas ANOVA en el grupo de sujetos ingenuos ha enfatizado los resultados que muestran que la vacuna condujo a diferencias estadísticamente significativas en el nivel de IgG [$F(2,104)=570.6139$,

P<0.05]. Aplicamos la prueba post hoc de Bonferroni y los resultados mostraron que todos los valores p son menores que el nivel alfa ajustado por Bonferroni ([Tabla IV](#)).

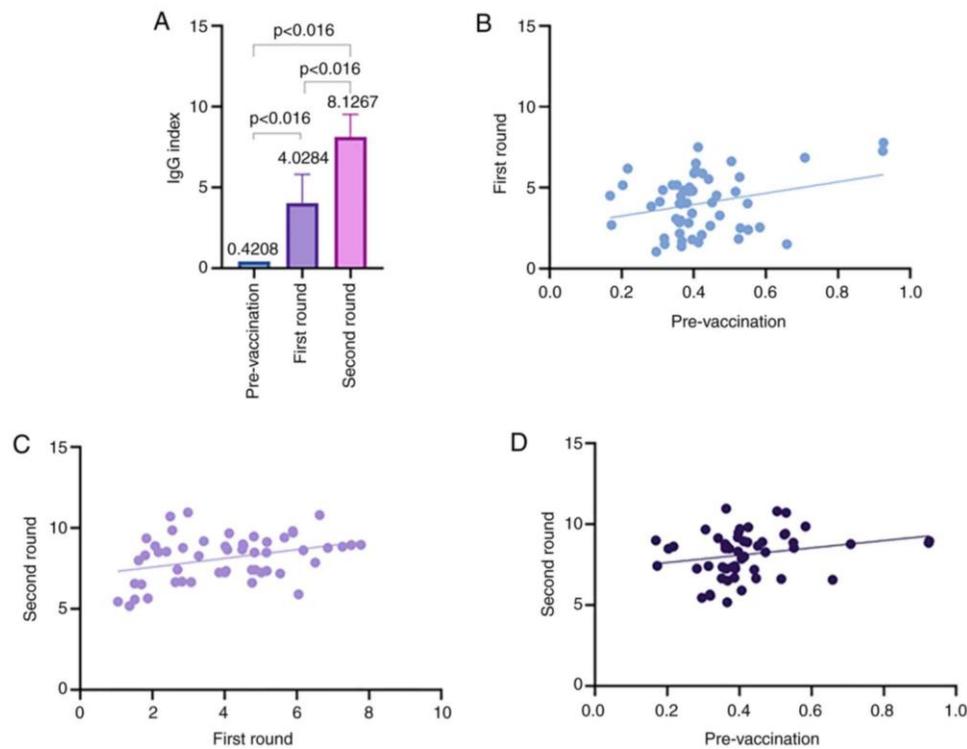
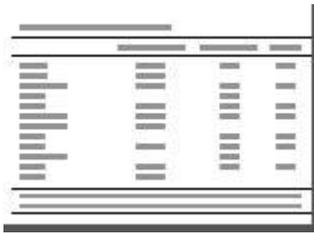


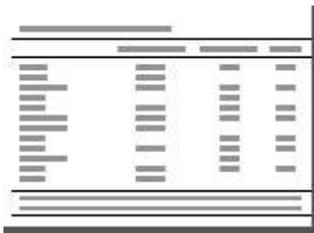
Figura 5.

Índice IgG en sujetos no infectados. (A) Índice de IgG en sujetos no infectados después de la primera y segunda ronda de vacunación. (B) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos no infectados de pre-vacunación y después de la primera ronda de vacunación (21 días). (C) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos no infectados después de la primera (21 días) y la segunda (45 días) rondas de vacunación. (D) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos no infectados de pre-vacunación y después de la segunda ronda de vacunación (45 días).



Cuadro III.

Líneas estadísticas de medidas repetidas ANOVA.



Cuadro IV.

Prueba post hoc de Bonferroni (Bonferroni corregida) 0.0166667 análisis de las medidas repetidas resultados de ANOVA.

En sujetos previamente infectados sometidos a vacunación ([Fig. 6](#)) hemos registrado después de la primera dosis de vacunación, un aumento de 2,47 veces en los hombres y de 2,25 veces en las mujeres. Después de la segunda dosis, se observó un aumento de 1,82 veces en los hombres y uno de 1,33 veces en las mujeres. El procedimiento general de vacunación pareció aumentar los niveles de IgG tanto en hombres como en mujeres en sujetos previamente infectados en comparación con sujetos no infectados. El aumento registrado en el momento de la vacunación en los sujetos infectados anteriores en el nivel de IgG es estadísticamente diferente cuando se evalúan los niveles previos a la vacunación frente a los niveles después de 21 días y los niveles de IgG después de 21 días en comparación con los niveles registrados de 45 días ([Fig. 6](#)). Los datos de los grupos provienen de los mismos individuos seguidos como se indicó anteriormente y la dispersión de los índices igG individuales para cada sujeto en momentos de pre-vacunación, después de 21 días y 45 días se presenta en [la Fig. 7](#). En el grupo infectado, aplicando medidas repetidas ANOVA ha demostrado que la vacuna indujo diferencias estadísticamente significativas en el nivel de IgG [$F(1,15)=29.91563$, $P<0.05$] y la prueba post hoc de Bonferroni enfatizó todos los valores de p como menores que el nivel alfa ajustado por Bonferroni ([Tabla IV](#)).

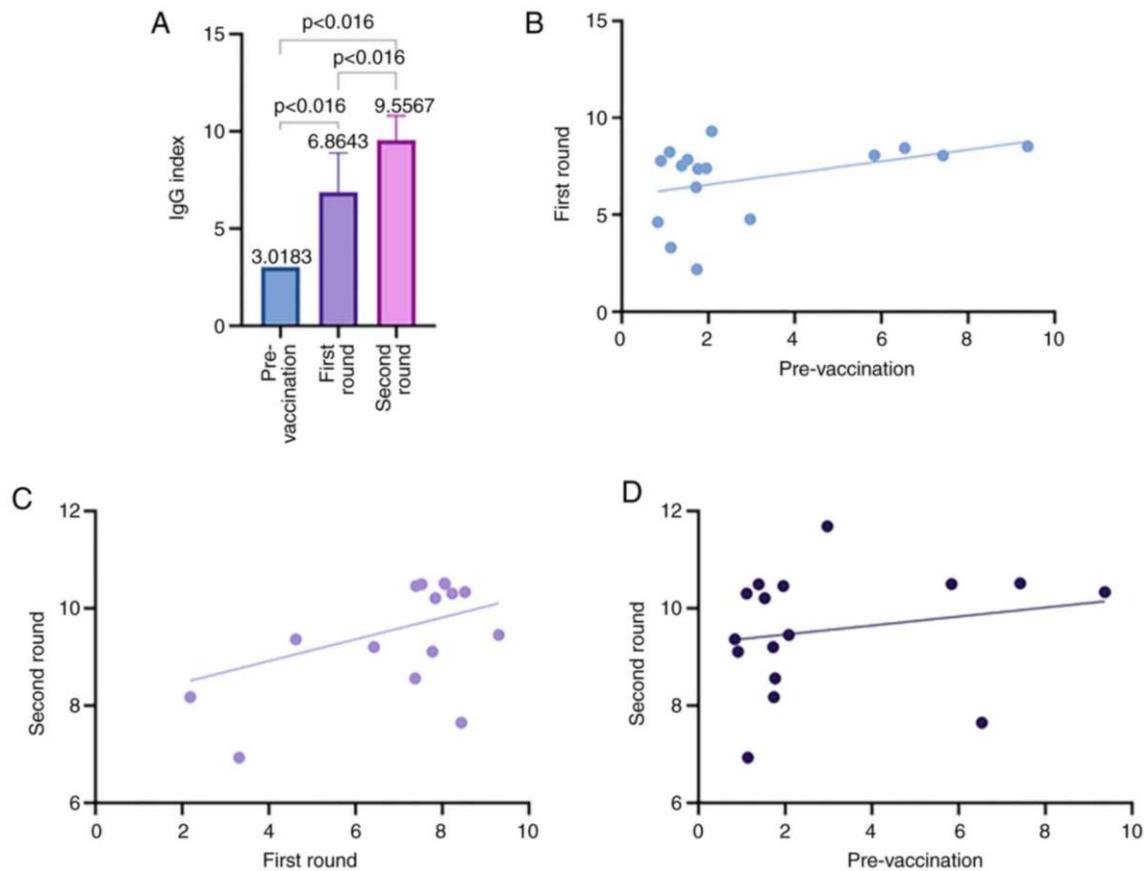


Figura 6.

Índice IgG en el grupo previamente infectado. (A) Índice de IgG en sujetos previamente infectados después de la primera y segunda ronda de vacunación. (B) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos previamente infectados de pre-vacunación y después de la primera ronda de vacunación (21 días). (C) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos previamente infectados después de la primera (21 días) y la segunda (45 días) rondas de vacunación. (D) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos previamente infectados de pre-vacunación y después de la segunda ronda de vacunación (45 días).

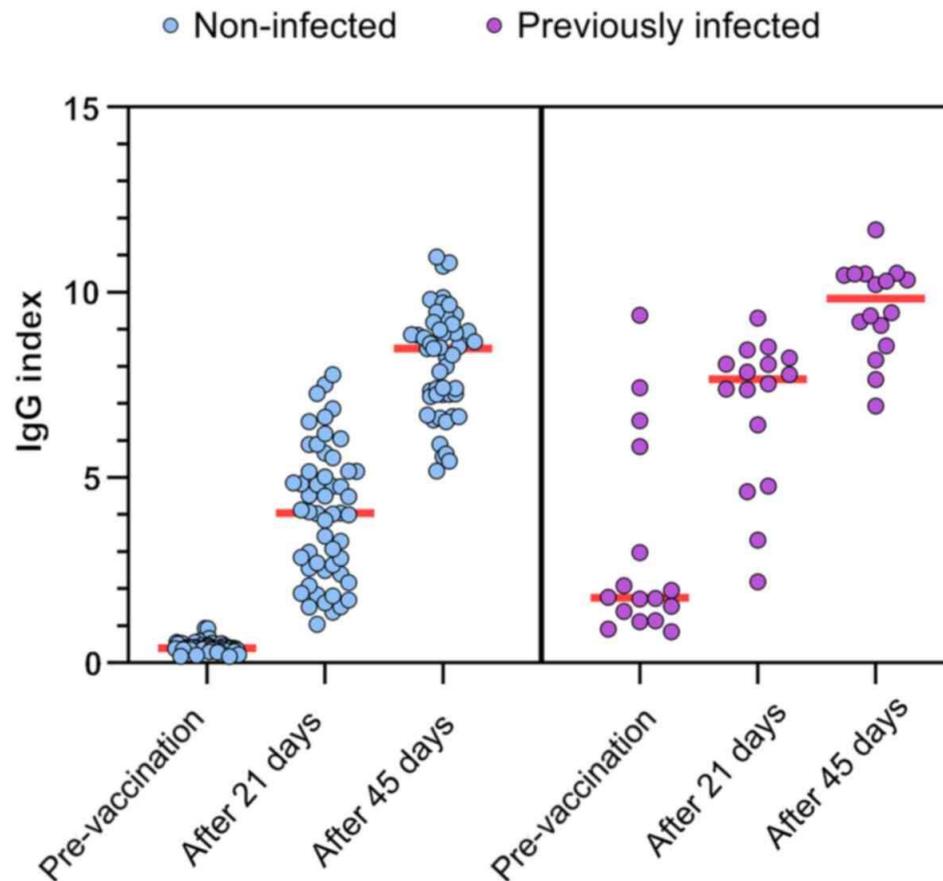


Figura 7.

Dispersión de índices igG individuales en tres períodos diferentes (pre-vacunación, después de 21 días y después de 45 días) en sujetos ingenuos y previamente infectados. La línea roja representa el valor medio.

Niveles específicos de IgA tras la vacunación

Al igual que los niveles séricos registrados para IgG, los niveles registrados para IgA difirieron entre los dos grupos. Estos niveles se elevaron >5 veces en sujetos previamente infectados en comparación con los ingenuos (Tabla II). En los sujetos no infectados (ingenuos), en la primera dosis de vacunación, el nivel de IgA (Fig. 8) pareció ser menor en comparación con el nivel de IgG en los mismos sujetos. Al

aplicar estadísticas en sujetos ingenuos para los niveles de IgA, se encontraron diferencias similares en comparación con los niveles de IgG. Por lo tanto, las medidas repetidas ANOVA han demostrado que la vacuna indujo diferencias estadísticamente significativas en el nivel de IgA [$F(2,104)=172.5605$, $P<0.05$] y la prueba post hoc de Bonferroni enfatizó todos los valores p como menores que el nivel alfa ajustado por Bonferroni (Tablas III y IV).

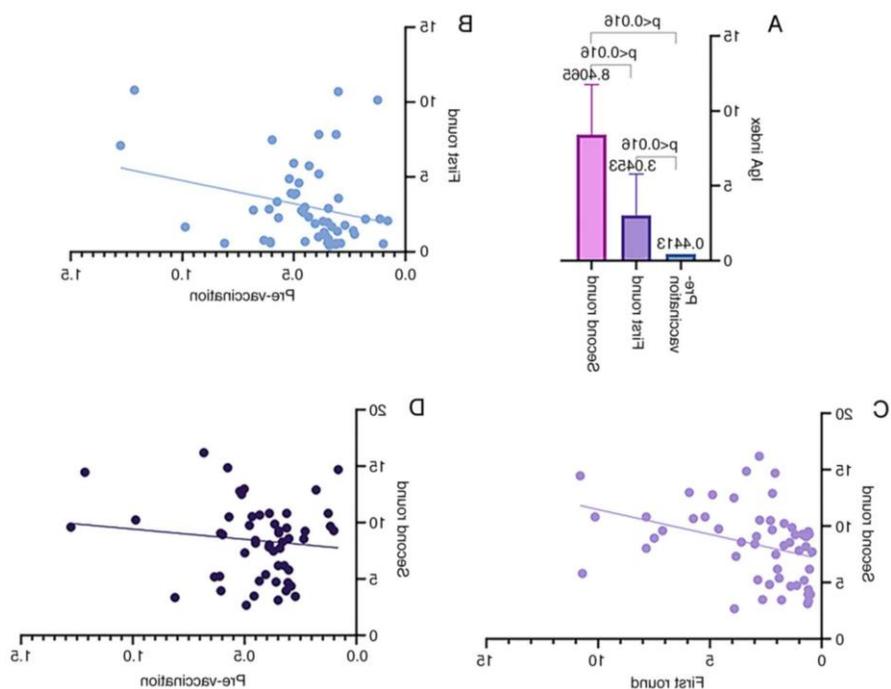


Figura 8.

Índice de IgA en sujetos no infectados. (A) Índice de IgA en sujetos no infectados después de la primera y segunda ronda de vacunación. (B) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos no infectados de pre-vacunación y después de la primera ronda de vacunación (21 días). (C) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos no infectados después de la primera (21 días) y la segunda (45 días) rondas de vacunación. (D) Diagrama de dispersión para el índice de IgG en sujetos no infectados de pre-vacunación y después de la segunda ronda de vacunación (45 días).

En el grupo previamente infectado, la primera dosis de vacunación indujo un mayor nivel de IgA en comparación con el nivel de IgG en los mismos sujetos. En el grupo no infectado, después de la segunda dosis de vacunación, los niveles de IgA aumentaron en comparación con los niveles de IgG.

Mientras que en los sujetos no infectados las mujeres y los hombres parecen tener un aumento similar de IgA, después de la segunda ronda de vacunación, el valor medio obtenido en los sujetos masculinos aumenta en comparación con las mujeres. En el grupo infectado anterior, la primera dosis aumenta el nivel de IgA similar en mujeres y hombres (3,19 veces en mujeres y 3,21 veces en hombres, respectivamente). La segunda dosis induce los niveles más altos registrados tanto en hombres como en mujeres en niveles similares ([Fig. 9](#)). Similar a los niveles de IgG, en el caso de IgA se presenta en la [Fig. 10](#) la dispersión de la distribución individual de los índices de IgA para cada sujeto en momentos de pre-vacunación, después de 21 días y 45 días. En sujetos previamente infectados, ANOVA ha demostrado que la vacuna indujo diferencias estadísticamente significativas en el nivel de IgA [$F(1,15)=21.91483$, $P<0.05$] y la prueba post hoc de Bonferroni enfatizó todos los valores de P como menores que el nivel alfa ajustado por Bonferroni ([Tablas III y IV](#)).



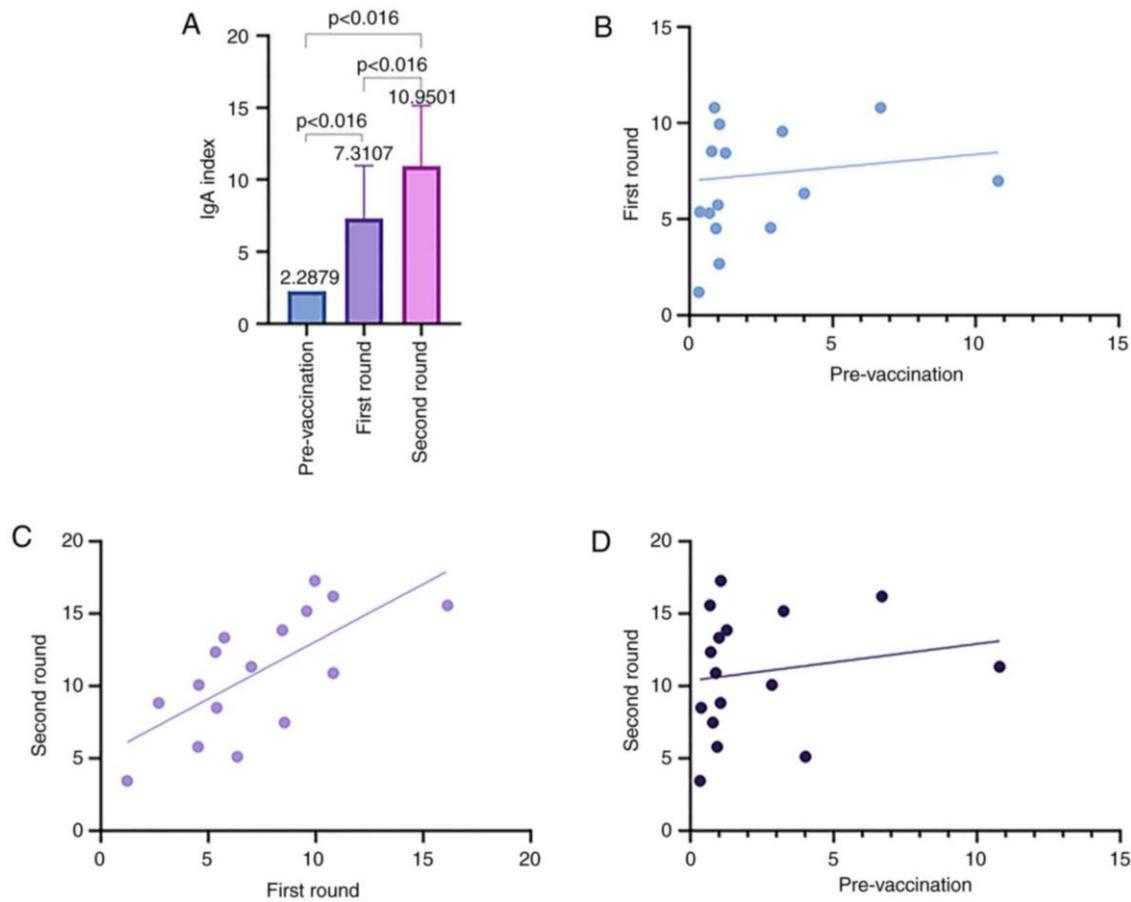


Figura 9.

Índice IgA en el grupo previamente infectado. (A) Índice de IgA en sujetos previamente infectados después de la primera y segunda ronda de vacunación. (B) Diagrama de dispersión para el índice de IgA en sujetos previamente infectados de pre-vacunación y después de la primera ronda de vacunación (21 días). (C) Diagrama de dispersión para el índice de IgA en sujetos previamente infectados después de la primera (21 días) y la segunda (45 días) rondas de vacunación. (D) Diagrama de dispersión para el índice de IgA en sujetos previamente infectados de pre-vacunación y después de la segunda ronda de vacunación (45 días).

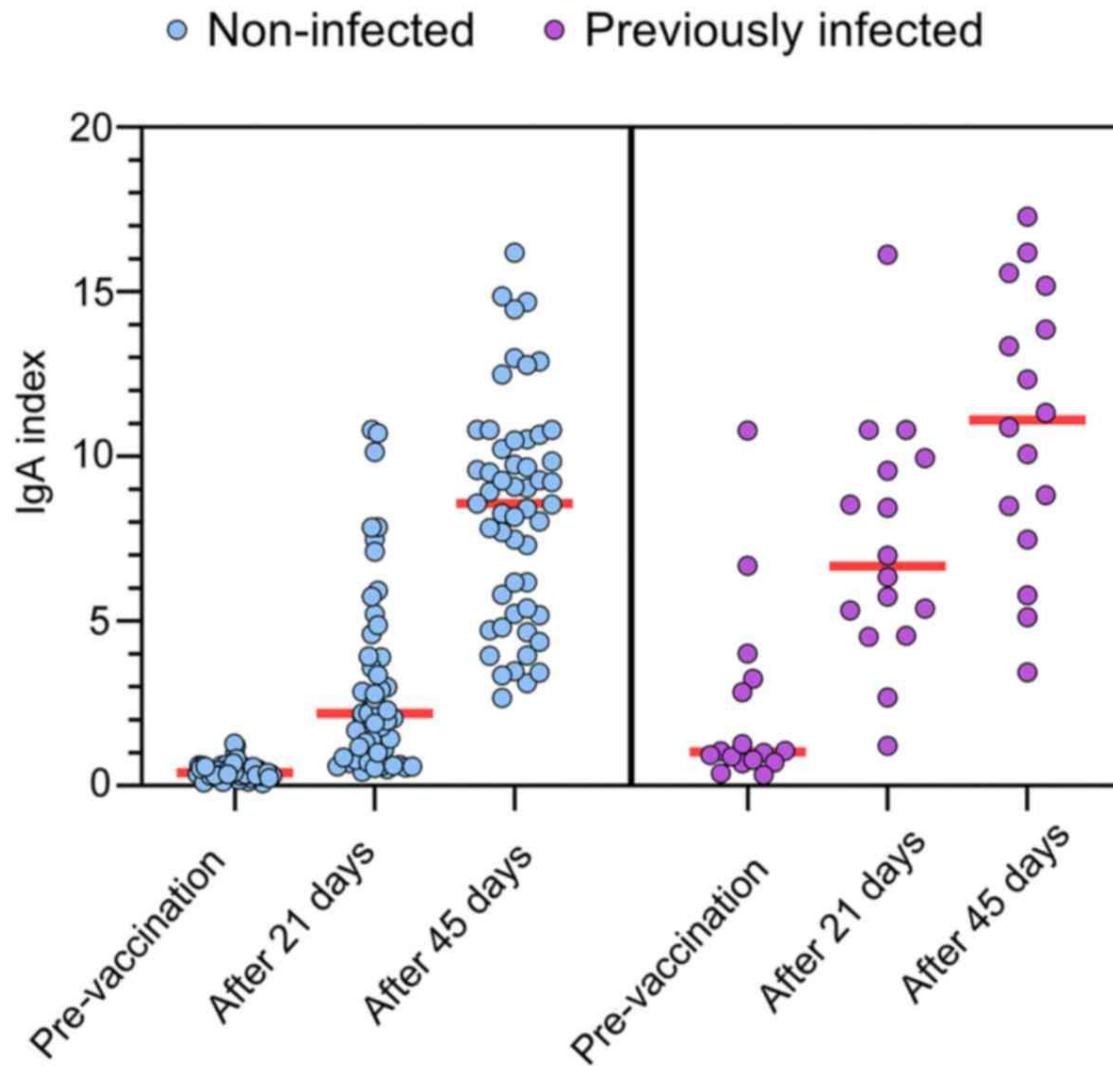


Figura 10.

Dispersión de índices individuales de IgA en tres períodos diferentes (prevacunación, 21 días y 45 días) en sujetos no infectados y previamente infectados. La línea roja representa el valor medio.

Las asociaciones entre los niveles de IgG e IgA en la primera y segunda dosis de vacunación indicaron que en todo el grupo de vacunación, independientemente de la exposición previa al agente infeccioso, el incremento y los niveles de IgG e IgA fueron similares (Fig. 11). Por lo tanto, los niveles en el momento de la vacunación fueron estadísticamente similares independientemente de la línea de base inicial antes de la vacunación (Tablas III y IV).

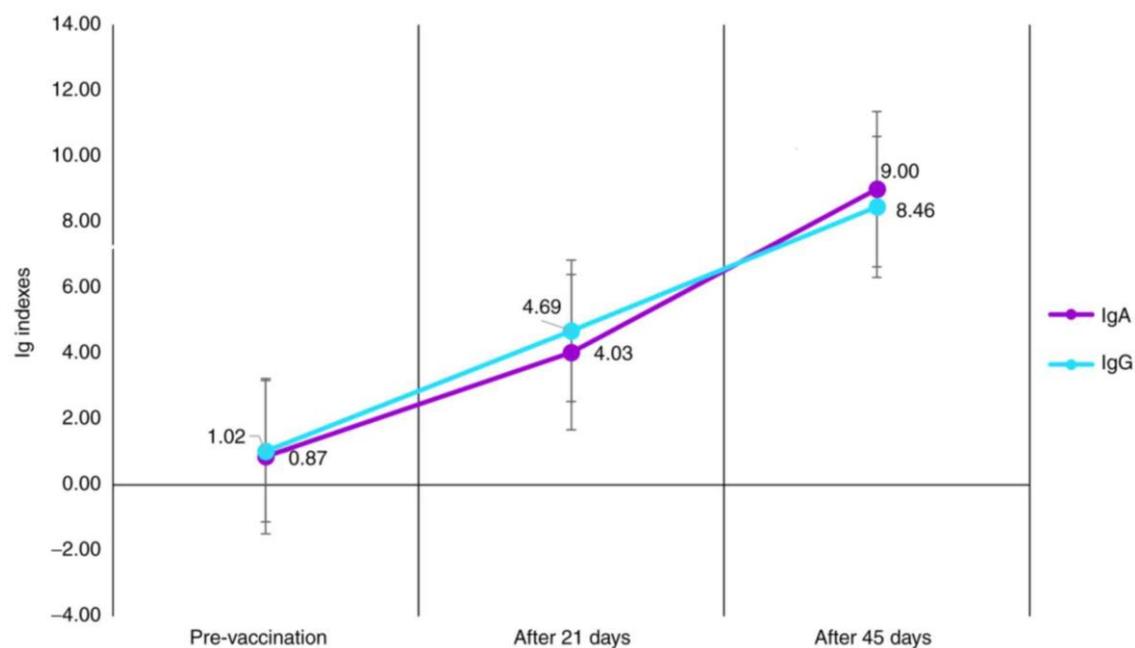


Figura 11.

Niveles índices medios y desviación estándar registrados para IgG e IgA en comparación con todo el grupo de estudio antes y después de la primera ronda (21 días) y después de la segunda ronda (45 días) de vacunación.

Al analizar todas las asociaciones posibles, la más significativa fue el índice de IgG después de la primera dosis que indujo una respuesta de anticuerpos en sujetos ingenuos (no infectados) <28% en mujeres en comparación con hombres (Fig. 12). Una posible explicación de esta diferencia, como ya demostramos nosotros (14) y otros grupos (15), es la respuesta inmune dependiente de hormonas que induce

diferentes dinámicas de anticuerpos. Además, incluso el resultado clínico de COVID-19 se informó recientemente como correlacionado con el género (16).

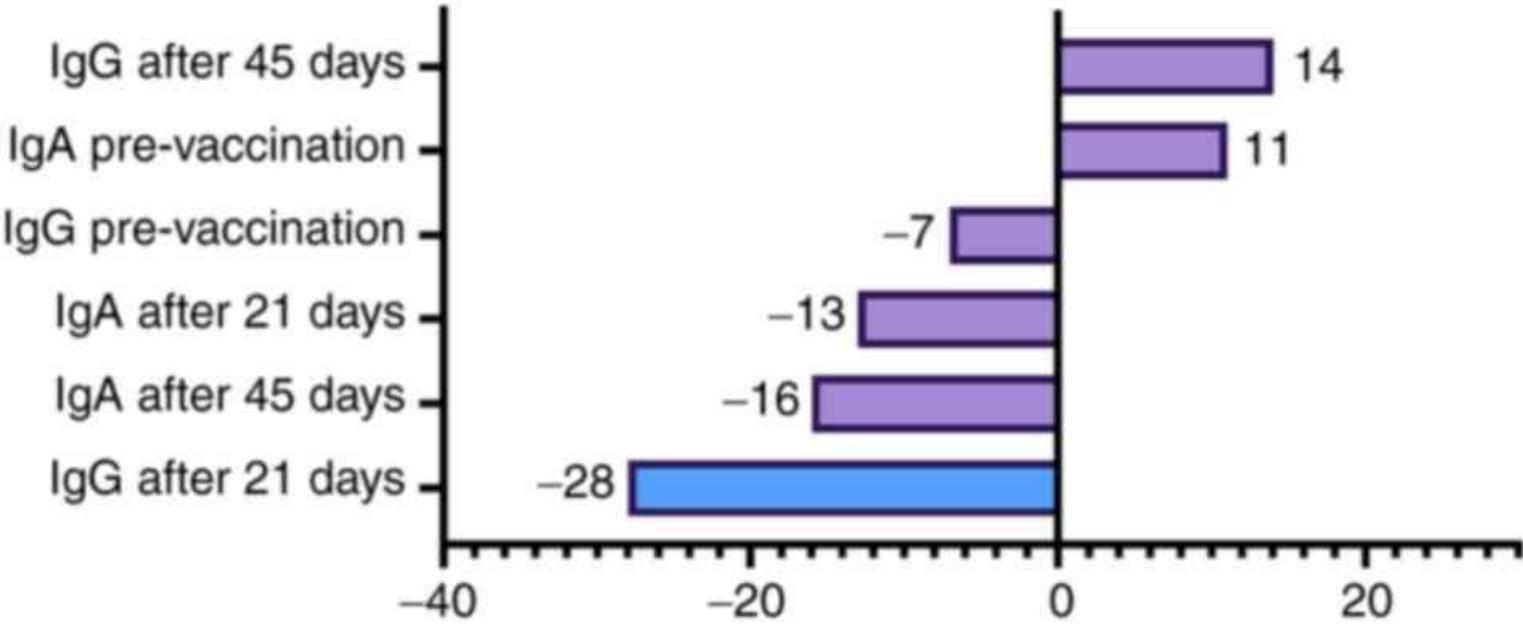


Figura 12.
Evolución de los niveles de anticuerpos (IgG e IgA) inducidos por la primera y segunda ronda de vacunación en mujeres vs. hombres. Las mujeres no infectadas desarrollaron una respuesta de anticuerpos <28% en comparación con los hombres.

En el presente estudio, la seroconversión se logró en el 98,5% de los sujetos después de la primera dosis para IgG y el 81% para IgA, y en el 100% de todo el grupo después de la segunda dosis con niveles de anticuerpos muy similares.

Discusión

Hasta la fecha hay varias vacunas aprobadas que ya se aplican en los protocolos de vacunación junto con la que se analizó aquí. Otra vacuna basada en ARNm desarrollada por Moderna ha demostrado en las pruebas del ensayo NCT04470427 que es capaz de desarrollar anticuerpos específicos ([17,18](#)). Otro tipo de vacuna que también se aplica a gran escala (AZD1222) tiene un diseño diferente al de las vacunas basadas en ARNm. AZD1222 se basa en el vector de adenovirus de simios deficiente en replicación ChAdOx1, que contiene el gen de la glicoproteína S. Se demostró que esta vacuna induce anticuerpos en sujetos vacunados ([19](#)). Por lo tanto, las vacunas COVID-19 que se están aplicando a gran escala en todo el mundo parecen inducir la respuesta inmune específica prevista. Quedan preguntas por responder sobre cuánto tiempo ofrecerá protección esta inmunidad y si las nuevas variantes que están apareciendo serían neutralizadas por los anticuerpos elevados a estas plataformas de vacunación. Parece que, al menos por el momento, los datos indican que estas vacunas inducen un aumento significativo de los anticuerpos de unión a la proteína espiga del SARS-CoV-1, MERS, y a los cuatro coronavirus comunes, que circulan actualmente en el Reino Unido. Por lo tanto, hay buenas noticias en términos de la respuesta inmune específica que puede combatir también otras variantes virales y posiblemente las recién emergentes ([20](#)).

Durante el año pasado, casi 300 estudios han estado disponibles en la base de datos PubMed centrándose en la inmunidad humoral y celular en pacientes con COVID-19; sin embargo, hasta donde sabemos, hay un puñado de informes que se centran en el escenario de caso real tras la vacunación. Hemos aprendido algunas lecciones de la investigación de la inmunidad de los pacientes infectados. Por lo tanto, sobre la enfermedad se informaron títulos altos de niveles específicos de IgG con potencia viral neutralizante del suero en un ensayo de entrada de pseudo-tipo ([21](#)). Además, se encontró una fuerte correlación entre los títulos de anticuerpos y el porcentaje de células T específicas del virus ([22](#)). La investigación sobre la seroprevalencia ha revelado que se encontraron muestras seropositivas ya a mediados de febrero, y nuestros resultados obtenidos durante el verano de 2020 han demostrado que la seroprevalencia es estable, lo que sugiere niveles séricos de anticuerpos duraderos en sujetos obtenidos por otro grupo ([23](#)). Hemos elegido las pruebas ELISA porque la mayoría de los estudios serológicos adoptan la plataforma elisa cuantitativa ([24](#)). La prueba ELISA que hemos utilizado (EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA Assay) fue evaluada, validada y está comprendida en las listas recomendadas por la FDA de inmunoensayos para ser utilizados en la pandemia actual. Este tipo de análisis ha demostrado tener una buena sensibilidad para la detección de IgA y una excelente sensibilidad para la detección de IgG, ya ≥ 4 días después del diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR, sin reactividad cruzada a la

infección común por coronavirus humanos, tipos NL63 y OC43 (25). En el presente estudio, la seroconversión se logró en el 98,5% de los sujetos después de la primera dosis para IgG y el 81% para IgA, y en el 100% del grupo después de la segunda dosis, con niveles de anticuerpos muy similares; estos resultados fueron similares a los de un informe reciente sobre un pequeño grupo vacunado de pacientes oncológicos (26).

El hecho de que el nivel específico de IgG siguiera el nivel de IgA es una prueba de que la respuesta inmune generada tras la vacunación estimula múltiples clones de linfocitos B. Además, los sujetos previamente infectados exhibieron niveles de IgG e IgA, detectables incluso después de 8 meses después de la infección, como evidenciamos en el presente grupo de estudio con un caso que exhibió niveles positivos de anticuerpos después de 8 meses. Nuestros resultados están de acuerdo con la respuesta inmune humoral reportada a la infección por SARS-CoV-2 que muestra una respuesta temprana de IgA, en lugar de IgM (27).

La asociación de género con el nivel posterior a la vacunación no reveló asociación, ya que no se observaron asociaciones con el grado de efectos adversos y encuentros previos con el agente viral. A pesar de que la presencia de efectos adversos parecía un poco mayor en los sujetos que experimentaron la enfermedad en comparación con los sujetos ingenuos. No descartamos que un grupo más grande de sujetos hubiera revelado diferencias estadísticas asociadas con la edad y el género. Resultados similares mostraron que en una cohorte de los mismos receptores de la vacuna los síntomas posteriores a la vacuna fueron más prominentes para los sujetos infectados anteriormente después de la primera dosis, pero la sintomatología general fue similar entre los grupos después de la segunda dosis (28). Para los sujetos que todavía tenían niveles positivos de IgG e IgA que ocurrían después de la infección, los niveles en la primera dosis y la segunda dosis aumentaron ligeramente en comparación con los registrados en sujetos no infectados. Los resultados reportados en abril de 2021 han demostrado que los niveles específicos de anticuerpos IgG provocados por una sola dosis de vacuna en sujetos infectados anteriores por SARS-CoV-2 fueron similares a los observados después de dos dosis de vacuna en individuos sin infección previa (28). En un análisis de casos y controles anidado dentro de *COVIDsortium* (51 participantes), un estudio realizado en trabajadores de la salud mostró que después de la primera dosis de la vacuna de Pfizer-BioNTech, la vacunación previa de los sujetos infectados aumentó los anticuerpos totales más de 140 veces en comparación con sus niveles previos a la vacuna (29).

Aunque el panel de anticuerpos más probado en la enfermedad COVID-19 está representado por el par de IgG e IgM, la evaluación de los niveles circulantes de IgA podría proporcionar información útil sobre el curso de inmunidad humoral desarrollado tanto en pacientes que estaban previamente infectados como en aquellos que fueron vacunados. La IgA representa la clase de anticuerpos más abundante producida en humanos, siendo crítica en la primera línea de defensa antimicrobiana, al neutralizar patógenos dirigidos al límite de la mucosa (30). La IgA comprende diferentes subclases (IgA1/IgA2) y/o isoformas (monomérica, dimérica/secretora). Mientras que la forma circulante de IgA es predominantemente IgA1 monomérica (85%) y se considera como un isotipo antiinflamatorio, la IgA dimérica/secretora exhibe acciones proinflamatorias y antiinflamatorias (31).

Tanto los niveles circulantes como los secretores de IgA presentan ciertas características distintivas; por lo tanto, la IgA del suero /plasma se origina principalmente en células plasmáticas derivadas de la médula ósea y típicamente incluye la forma monomérica, a saber, IgA1. Por el contrario, la IgA localizada en la mucosa comprende ambas isoformas, siendo IgA1 e IgA2 producidas por células plasmáticas situadas en la lámina propia de las superficies mucosas (32).

A pesar de que la IgA delinea el perfil de inmunidad humoral a nivel de la mucosa, no se explota lo suficiente para delinear completamente la respuesta inmune en el contexto de la enfermedad COVID-19 y casi se ignora en los estudios posteriores a la vacunación. La prueba de anticuerpos séricos específicos de IgA tanto en sujetos infectados como, por lo tanto, vacunados es de particular interés ya que el papel y la función de IgA en la infección por SARS-CoV-2 sigue siendo incierto. Además, se han registrado respuestas de anticuerpos IgA tanto séricos como salivales a los antígenos espiga del SARS-CoV-2 (33).

La evaluación de los anticuerpos IgA circulantes en COVID-19 es de igual importancia que las pruebas de IgG, con el fin de aclarar principalmente los casos asintomáticos y leves que típicamente representan infecciones por COVID-19 (32).

Hasta la fecha, hasta donde sabemos, no se dispone de datos sobre los niveles circulantes de IgA en sujetos vacunados, y muy pocos en diferentes formas de COVID-19 (27). La experiencia obtenida de un año de la pandemia de COVID-19 ha revelado que la aparición de IgA en sangre de SARS-CoV-2 requiere un período de seroconversión promedio de 2 a 5 días después del inicio de los síntomas (34), y se atribuye a una acción temprana en la infección por SARS-CoV-2, siendo incluso más potente que IgG en la neutralización del SARS-CoV-2 (35). Con respecto a la remanencia de IgA en sangre, un estudio reciente sugirió que la durabilidad de la IgA anti-pico circulante fue

incluso de hasta 8 meses después de la infección por SARS-CoV-2 (36). Los autores también observaron, en el sujeto infectado más antiguo, que los niveles de IgG e IgA circulatoria mantuvieron su positividad.

Recientemente se informó que la potencia de la IgA sérica versus IgG en la infección por SARS-Cov-2 se asoció con el estado monomérico/dimérico de la IgA. Es decir, la IgA monomérica sérica es típicamente dos veces menos efectiva que la IgG, mientras que la IgA dimérica del nivel de la mucosa es significativamente más potente que la IgA monómera para neutralizar el SARS-CoV-2 (37). Al analizar los datos de los índices de IgG en sujetos con una infección previa por SARS-Cov-2 versus sujetos sin COVID, han surgido varias hipótesis. La vacunación induce niveles más altos de IgG después de la primera dosis de vacunación en sujetos no infectados (índice medio de IgG, 4,03) en comparación con los niveles básicos obtenidos por los sujetos a través de la inmunización natural (índice medio de IgG, 3,02). Se debe recomendar la vacunación de individuos con COVID-19 antes de la inmunización, ya que el aumento de los niveles de IgG es un 33% mayor en sujetos 'no COVID' en comparación con los niveles de IgG obtenidos por inmunización natural. La vacunación de sujetos previamente infectados con la primera dosis induce respuestas de anticuerpos ligeramente inferiores (índice medio de IgG, 6,86) que las registradas después de la segunda dosis de vacuna en sujetos "no COVID" (índice medio de IgG, 8,13). Los sujetos no infectados tienen índices de IgG con un 21,13% más alto después de la segunda inyección en comparación con los sujetos previamente infectados después de la primera inyección. La vacunación de los sujetos que han experimentado la enfermedad con la segunda dosis aumenta aún más sus niveles de IgG (índice medio de IgG, 9,56) hasta en un 40% (39,35% en comparación con los niveles de IgG después de la primera dosis) y en un 17,58% en comparación con los niveles de IgG después de la segunda dosis en sujetos ingenuos. Sobre la base de este hallazgo, la necesidad de una segunda inyección de la vacuna se puede debatir en sujetos infectados con COVID-19 antes de la vacunación. La respuesta inmune humoral con la capacidad de proteger contra la enfermedad obtenida después de la primera inyección de vacunación en estos sujetos es excelente, sin embargo, una segunda inyección tiene la capacidad de aumentarla. Quizás, teniendo en cuenta estos hallazgos, en el contexto de la falta de dosis suficientes de vacuna en todo el mundo, se podría considerar una extensión del período de tiempo entre la primera y la segunda dosis de la vacuna para sujetos con infección previa por SARS-CoV-2.

Del mismo modo, como en el caso de las discusiones sobre los niveles de IgG, los hallazgos para los niveles de IgA pueden tener algunos puntos originales que deben ser esbozados. Dado que la IgA está involucrada principalmente en la protección local, sus niveles pueden estar asociados con la capacidad de transmisión. La vacunación también indujo niveles más altos de IgA después de la primera dosis en sujetos ingenuos (índice medio de IgA, 3,05) que los niveles basales obtenidos en sujetos previamente infectados (índice medio de IgA 2,29). Cabe señalar que los niveles basales de IgA de sujetos previamente infectados son altos, aunque, como se mencionó, en este subgrupo de sujetos tenemos individuos que se recuperaron de la enfermedad incluso hace 8 meses. El aumento de los niveles de IgA en sujetos no infectados fue un 33,18% superior a los niveles obtenidos por inmunización natural. La vacunación con la primera dosis en sujetos previamente infectados indujo una respuesta de IgA ligeramente inferior (índice medio de IgA, 7,31) que las registradas después de la segunda dosis de vacunación en sujetos ingenuos para IgG (índice medio de IgG, 8,41). Sin embargo, el aumento de los niveles de IgA en sujetos no infectados después de la segunda inyección frente a sujetos con infección previa después de la primera inyección fue menor que el de IgG (con 15,04%). La vacunación de sujetos previamente infectados con la segunda dosis aumentó notablemente los niveles de IgA (índice medio de IgA, 10,95) en casi la mitad (aumento con 49,79%) en comparación con los niveles de IgA después de la primera dosis y en un 30,20% en comparación con los niveles de IgA en sujetos ingenuos después de la segunda dosis. Teniendo en cuenta el riesgo de desarrollar COVID-19 después de la vacunación completa con dos inyecciones e implícitamente el riesgo de una mayor diseminación de la infección, la segunda vacunación en sujetos previamente infectados indujo una potente respuesta de IgA que puede proporcionar protección suplementaria contra la transmisión.

Estamos señalando que las pruebas serológicas son importantes antes de la vacunación para analizar rápidamente el estado inmune humoral del sujeto, de modo que se pueda adaptar el siguiente protocolo de vacunación. La misma conclusión fue publicada en marzo de 2021 por Manisty *et al*, afirmando que esta prueba puede inducir un uso de priorización de las dosis de refuerzo de Pfizer para individuos que no experimentaron la enfermedad. Este enfoque podría acelerar la vacunación y, frente a las nuevas variantes del virus (Reino Unido, Sudáfrica, Brasil), lograr la inmunidad colectiva rápidamente, detener la propagación y obstaculizar la aparición de nuevas variantes ([38](#)).

El presente estudio tiene algunas limitaciones con respecto a la respuesta específica monitoreada. Aunque se siguió la inmunidad mediada por anticuerpos, la comprensión de la inmunidad celular tras la vacunación en este grupo podría haber revelado aspectos adicionales. Los estudios publicados a finales de 2020 han demostrado que en el ensayo de fase I / II en adultos sanos que recibieron este tipo de vacuna después de dos dosis provocaron respuestas robustas de células T CD4⁺ y CD8⁺ en correlación con fuertes respuestas de IgG, los niveles que se encontraron aumentaron en comparación con los individuos post-COVID-19 ([39](#)). Por lo tanto, en nuestro estudio, un enfoque en la inmunidad celular, es decir, las células B y T de memoria, habría ampliado la investigación con respecto al resultado de la vacunación. Otra limitación de nuestro estudio es que los anticuerpos neutralizantes directos habrían señalado la eficacia real de la vacunación. Cabe destacar que durante el período de seguimiento en el presente estudio, los sujetos inmunizados no se volvieron a infectar, aunque en algunos casos, los familiares cercanos no vacunados desarrollaron la infección. En un estudio preliminar publicado en marzo de 2021 sobre anticuerpos neutralizantes inducidos por la misma vacuna se ha demostrado que las concentraciones de anticuerpos neutralizantes post-vacunación son superiores a las observadas entre el suero convaleciente humano de COVID-19 ([40](#)). Otra limitación del estudio es el bajo número de participantes. Esta limitación se ve superada por el hecho de que el grupo es investigado y monitoreado a fondo a lo largo de esta pandemia con respecto a las comorbilidades, los efectos secundarios de la vacunación y la evolución general de su salud durante una posible infección y post-infección. Todos estos datos clínicos son algo difíciles de obtener de grandes bases de datos.

El presente estudio tuvo como objetivo analizar los perfiles y la dinámica de la inmunización planteada a través de la vacunación entre un grupo homogéneo de trabajadores de la salud, y así crear una herramienta clara que pueda usarse para evaluar la intensidad y la duración de la inmunidad humoral que comprende anticuerpos específicos (IgG e IgA) a proteínas clave del SARS-CoV-2 (por ejemplo, proteína Spike). Los autores tienen como objetivo realizar más estudios, analizando la persistencia de anticuerpos y la presencia de poblaciones de células inmunes de memoria. De hecho, la imagen completa de la inmunidad anti-SARS-Cov-2, y el estado posterior a la vacunación en particular, debe abarcar parámetros corroborados de inmunidad humoral y celular. Sin embargo, aún no se han determinado los métodos a través de los cuales estas cifras de inmunidad humoral podrían extrapolarse para evaluar la infección "imitada" por la vacunación.

En conclusión, lejos de ser un estudio exhaustivo sobre la vacunación, el presente estudio ha evaluado, en un grupo homogéneo de trabajadores sanitarios, los niveles de anticuerpos previos y posteriores a la vacunación. Se demostró que la vacuna indujo altos niveles de IgG e IgA específicos en todos los sujetos probados. La vacuna indujo niveles de anticuerpos que fueron estadísticamente equivalentes independientemente de la infección previa. En el presente estudio, la seroconversión se logró en el 100% del grupo para ambos anticuerpos probados después de la finalización del protocolo de vacunación con niveles de anticuerpos muy similares.

Material complementario

Datos de apoyo

Agradecimientos

No procede.

Financiación

El presente estudio contó con el apoyo de la Agencia Ejecutiva de Educación Superior, Investigación, Desarrollo e Innovación (UEFISCDI; subvención no. PN-III-P1-1.2-PCCDI-2017-341/2018) y el Programa Básico, con el apoyo de NASR, proyecto PN nº 19/29.01.01.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos utilizados y / o analizados durante el estudio actual están disponibles del autor correspondiente a petición razonable.

Contribuciones de los autores

SZ, LN, CM, CC y MN contribuyeron al diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis estadístico, la interpretación de datos y la preparación de manuscritos. MC y CP contribuyeron a la recopilación de datos y al análisis estadístico. AB, BM y CS contribuyeron a la

recopilación de datos, el análisis estadístico y la preparación de manuscritos. SZ, LN, BM, CS y MN confirmaron la autenticidad de todos los datos en bruto. Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito final.

Referencias

- 1 Constantin C, Neagu M, Diana Supeanu T, Chiurciu V and A Spandidos D: IgY - turning the page toward passive immunization in COVID-19 infection (Review). *Exp Ther Med.* 20:151–158. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 2 Neagu M: The bumpy road to achieve herd immunity in COVID-19. *J Immunoassay Immunochem.* 41:928–945. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 3 World Health Organization (WHO), . COVID-19 vaccine tracker and landscape. WHO; Geneva: 2020, <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> June 8–2021
- 4 Kaur SP and Gupta V: COVID-19 vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 288:1981142020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 5 Tauzin A, Nayrac M, Benlarbi M, Gong SY, Gasser R, Beaudoin-Bussièrès G, Brassard N, Laumaea A, Vézina D, Prévost J, et al: A single BNT162b2 mRNA dose elicits antibodies with Fc-mediated effector functions and boost pre-existing humoral and T cell responses. *bioRxiv.* doi: 10.1101/2021.03.18.435972 (Preprint).
- 6 Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, McClung N, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Mbaeyi S, et al: The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccin

e - United States, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 69:1922–1924. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

- 7 Deva Priya SA, Kavitha S, Venugopal P, Sriram DK and George M: Can mRNA vaccines turn the tables during the COVID-19 pandemic? Current status and challenges. Clin Drug Investig. Mar 23–2021.(Epub ahead of print).
- 8 Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS and Klonoff DC: COVID-19 vaccines: Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 25:1663–1669. 2021.[PubMed/NCBI](#)
- 9 Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y and Hu CH: Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 9:1269–1274. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 10 Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, Liao P, Qiu JF, Lin Y, Cai XF, et al: Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med. 26:845–848. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 11 Shen L, Wang C, Zhao J, Tang X, Shen Y, Lu M, Ding Z, Huang C, Zhang J, Li S, et al: Delayed specific IgM antibody responses observed among COVID-19 patients with severe progression. Emerg Microbes Infect. 9:1096–1101. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 12 Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, Hu JL, Xu W, Zhang Y, Lv FJ, et al: Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med. 26:1200–1204. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 13 Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, Yu F, Ge SX, Zou QD, Yuan Q, et al: Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. Eur Respir J. 56:20007632020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

- 14 Surcel M, Constantin C, Caruntu C, Zurac S and Neagu M: Inflammatory cytokine pattern is sex-dependent in mouse cutaneous melanoma experimental model. *J Immunol Res.* 2017:92121342017. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 15 Bellenghi M, Puglisi R, Pontecorvi G, De Feo A, Carè A and Mattia G: Sex and gender disparities in melanoma. *Cancers (Basel).* 12:18192020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 16 Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R and Klein SL: Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 11:292020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 17 Ledford H: Moderna COVID vaccine becomes second to get US authorization. *Nature.* Dec 18–2020.(Epub ahead of print). [View Article](#) : [Google Scholar](#)
- 18 Prüß BM: Current state of the first COVID-19 vaccines. *Vaccines (Basel).* 9:302021. [View Article](#) : [Google Scholar](#)
- 19 Khani E, Khiali S and Entezari-Maleki T: Potential COVID-19 therapeutic agents and vaccines: an evidence-based review. *J Clin Pharmacol.* 61:429–460. 2021. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 20 Skelly DT, Harding AC, Gilbert-Jaramillo J, Knight ML, Longet S, Brown A, Adele S, Adland E, Brown H; Medawar Laboratory Team, ; Tipton T, Stafford L, Johnson SA, Amini A; OPTIC Clinical Group, ; Tan TK, Schimanski L, Huang KYA, Rijal P, et al: Vaccine-induced immunity provides more robust heterotypic immunity than natural infection to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Research Square.* doi: 10.21203/rs.3.rs-226857/v1 (Preprint).
- 21 Hyseni I, Molesti E, Benincasa L, Piu P, Casa E, Temperton NJ, Manenti A and Montomoli E: Characterisation of SARS-CoV-2 lentiviral pseudotypes and correlation between pseudotype-based neutralisation assays and live virus-based micro neutralisation assays. *Viruses.* 12:10112020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

- 22 Ni L, Ye F, Cheng M-L, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, Wei P, Ge J, Gou M, Li X, et al: Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 52:971–977.e3. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 23 Stadlbauer D, Tan J, Jiang K, Hernandez MM, Fabre S, Amanat F, Teo C, Arunkumar GA, McMahon M, Capuano C, et al: Repeated cross-sectional sero-monitoring of SARS-CoV-2 in New York City. *Nature*. 590:146–150. 2021. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 24 Neagu M, Calina D, Docea AO, Constantin C, Filippini T, Vinceti M, Drakoulis N, Poulas K, Nikolouzakis TK, Spandidos DA, et al: Back to basics in COVID-19: Antigens and antibodies-Completing the puzzle. *J Cell Mol Med*. 25:4523–4533. 2021. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 25 Beavis KG, Matushek SM, Abeleda APF, Bethel C, Hunt C, Gillen S, Moran A and Tesic V: Evaluation of the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA Assay for detection of IgA and IgG antibodies. *J Clin Virol*. 129:1044682020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 26 Thakkar A, Pradhan K, Jindal S, Cui Z, Rockwell B, Shah AP, Packer SR, Sica RA, Sparano JD, Goldstein DY, et al: Patterns of seroconversion for SARS-CoV-2 IgG in patients with malignant disease and association with anticancer therapy. *Nat Cancer*. 2:392–399. 2021. [View Article](#) : [Google Scholar](#)
- 27 Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, Zhao JC, Liu XY, Li YM, Sun XZ, Liang HF, Zhong B, Huang ZF, et al: Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 56:20015262020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

- 28 Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, Frias EC, Stewart JL, Van Eyk JE, Braun JG, et al: Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med.* Apr 1–2021.(Epub ahead of print). [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 29 Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Mulligan MJ, Bailey R, et al: Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. *N Engl J Med.* 383:2439–2450. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 30 Mkaddem SB, Christou I, Rossato E, Berthelot L, Lehuen A and Monteiro RC: IgA, IgA receptors, and their anti-inflammatory properties. *Curr Top Microbiol Immunol.* 382:221–235. 2014.[PubMed/NCBI](#)
- 31 Gayet R, Michaud E, Nicoli F, Chanut B, Paul M, Rochereau N, Guillon C, He Z, Papagno L, Bioley G, et al: Impact of IgA isoforms on their ability to activate dendritic cells and to prime T cells. *Eur J Immunol.* 50:1295–1306. 2020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 32 Russell MW, Moldoveanu Z, Ogra PL and Mestecky J: Mucosal immunity in COVID-19: a neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol.* 11:6113372020. [View Article](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 33 Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, Li Z, Chao G, Rojas OL, Bang YM, et al: Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 5:eabe55112020.[PubMed/NCBI](#)
- 34 Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars DJ, Li SY, Li Y y He YW: Respuesta y terapia de anticuerpos en pacientes con COVID-19: ¿Qué se puede aprender para el desarrollo de vacunas? *Sci China Life Sci.* 63:1833–1849. 2020. [Ver artículo](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

- 35 Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claër L, Quentric P, Fadlallah J, Devilliers H, Ghillani P, et al: IgA domina la respuesta temprana de anticuerpos neutralizantes al SARS-CoV-2. *Sci Transl Med*. 13:eabd22232021. [Ver artículo](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 36 Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, et al: Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for to to 8 months after infection. *Ciencia*. 371:eabf40632021. [Ver artículo](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 37 Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Viant C, Gaebler C, Cipolla M, Hoffmann HH, Oliveira TY, Oren DA, et al: Enhanced SARS-CoV-2 neutralization by dimeric IgA. *Sci Transl Med*. 13:eabf15552021. [Ver artículo](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 38 Manisty C, Otter AD, Treibel TA, McKnight Á, Altmann DM, Brooks T, Noursadeghi M, Boyton RJ, Semper A y Moon JC: Respuesta de anticuerpos a la primera dosis de BNT162b2 en individuos previamente infectados por SARS-CoV-2. *Lanceta*. 397:1057–1058. 2021. [Ver artículo](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 39 Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, Baum A, Pascal K, Quandt J, Maurus D, et al: COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Naturaleza*. 586:594–599. 2020. [Ver artículo](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)
- 40 Lombardi A, Bozzi G, Ungaro R, Villa S, Castelli V, Mangioni D, Muscatello A, Gori A y Bandera A: Mini review immunological consequences of immunization with COVID-19 mRNA vaccines: preliminary results. *Inmunol frontal*. 12:6577112021. [Ver artículo](#) : [Google Scholar](#) : [PubMed/NCBI](#)

Artículos relacionados

- [Immune response \(IgG\) following full inoculation with BNT162b2 COVID-19 mRNA among healthcare professionals](#)
- [Nitazoxanide as an early treatment to reduce the intensity of COVID-19 outbreaks among health personnel](#)

- Interpretable artificial intelligence framework for COVID-19 screening on chest X-rays
- Contribution of sex-based immunological differences to the enhanced immune response in female mice following vaccination with hepatitis B vaccine
- Long-term effects of COVID-19 in sickle cell disease: A case report