

# Importancia de la diferenciación de la respuesta inmune humoral entre individuos convalecientes, vacunados, y casos incidentes de COVID-19

Importance of the differentiation of the humoral immune response between convalescent, vaccinated individuals, and incident COVID-19 cases

•• Duarte, Luisa F.<sup>1,2</sup>; Vázquez, Yaneisi<sup>1</sup>; Diethelm-Varela, Benjamín<sup>1</sup>; Riedel Claudia A.<sup>2</sup>; Bueno, Susan M.<sup>1</sup>; González Muñoz, Pablo A<sup>1</sup>.

✉ 1Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia. Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. 2 Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

✉ Autor para correspondencia: Pablo Alberto González Muñoz pagonzalez@bio.puc.cl

## RESUMEN

La pandemia de COVID-19 se ha prolongado por más de dos años desde el año 2020 con recurrentes olas de infección en distintas partes del mundo y la circulación de nuevas variantes y sub-variantes altamente infecciosas de SARS-CoV-2. Mientras que gran parte de las infecciones serían sintomáticas, con una fracción de ellas conducentes a hospitalización, hasta un tercio de los individuos con infección activa podría no reportar síntomas. Esto último se acentúa aún más en el contexto actual de vacunación masiva en gran parte de la población mundial, lo cual dificulta aún más la pesquisa de exposición al virus e inmunidad protectora en la población. En este sentido, nuevas herramientas moleculares que permitan discernir infecciones por SARS-CoV-2 en individuos no-vacunados (convalecientes), inmunidad por vacunación e infección post-vacunación (incidentes), podrían ser de gran valor para la realización de estudios epidemiológicos que busquen determinar inmunidad contra SARS-CoV-2 en la población. La implementación de este tipo de ensayos cobra particular relevancia en regiones en las cuales la vacunación contra COVID-19 contempla la aplicación de formulaciones a base de virus SARS-CoV-2 inactivado, las cuales inducen respuestas inmune humorales (anticuerpos) contra diversos antígenos estructurales. En el presente artículo, revisamos y discutimos el conocimiento actual sobre la respuesta inmune humoral inducida por la infección natural con SARS-CoV-2, por vacunas contra COVID-19, así como por la combinación de ambas (inmunidad híbrida), y discutimos avances recientes en la generación de ensayos serológicos que permitan diferenciar entre estos tipos de respuesta inmune.



### Palabras Claves:

SARS-CoV-2; vacunas; respuesta humoral; anticuerpos; inmunidad híbrida; seroprevalencia.

### Keywords:

SARS-Cov-2; vaccines; humoral response; antibodies; hybrid immunity; seroprevalence.

### ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has stretched over two years since 2020, featuring recurring infection waves worldwide and the circulation of novel highly infectious SARS-CoV-2 variants and subvariants. While most infections would be symptomatic, with a fraction leading to hospitalization, up to one third of individuals with active infection may not report symptoms. The latter is even more accentuated in the current context of mass vaccination in large part of the world population, which makes it challenging to investigate exposure to the virus and protective immunity in the population. In that regard, new molecular tools that allow discerning SARS-CoV-2 infection in non-vaccinated (convalescents), vaccinated, and post-vaccination infected individuals could pose great value for the conduction of epidemiological studies which aim to determine immunity against SARS-CoV-2 in the population. The implementation of this type of trial is particularly relevant in regions in which vaccination against COVID-19 contemplates the application of formulations based on inactivated SARS-CoV-2 virus, which induce humoral immune responses (antibodies) against diverse structural antigens. In the present article, we review and discuss the current knowledge about the humoral immune response induced by natural infection with SARS-CoV-2 and COVID-19 vaccines and combining both (hybrid immunity). We discuss recent advances in the generation of serological assays that allow differentiating between these types of the immune response.

**Copyright © 2023.** Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

**Conflicto de interés.** Los autores declaran no tener conflicto de interés

**Financiamiento.** Proyectos de investigación: PATH a través de la fundación Bill and Melinda Gates y los proyectos INV-021239 y INV-016821. Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia (ICN 2021\_045; previo ACE2021, ICN09\_016 y P09/016-F). CAR, SMB y PAG cuentan con el apoyo de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID) a través del Fondo Nacional de Desarrollo Científico Tecnológico (FONDECYT) 1191300, 1170964 y 1190864, respectivamente como investigadores principales. Fondo de Innovación para la competitividad FIC-R 2017 (BIP código: 30488811-0; SMB y PAG). LFD cuenta con el apoyo de ANID a través del FONDECYT de postdoctorado 3210473. BDV cuenta con el apoyo de ANID a través de la beca de doctorado nacional 21221163.

## INTRODUCCIÓN

La emergencia sanitaria mundial causada por la propagación del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), impulsó el rápido desarrollo de numerosos ensayos serológicos para la detección de anticuerpos contra SARS-CoV-2 a partir de muestras de sangre completa, suero y plasma como una alternativa para pesquisar la exposición a este virus (1). Estos métodos de diagnóstico permitieron llevar a cabo tempranamente estudios sero-epidemiológicos para la determinación de prevalencia de infección por SARS-CoV-2 en la población independiente de la presencia de síntomas (2,3). Esta información sirvió de apoyo a las autoridades sanitarias para dimensionar la magnitud de las infecciones por SARS-CoV-2 y poder proyectar adecuadamente prácticas y políticas de salud pública como la reconversión de camas, así como medidas de contención de la propagación viral en el entretanto de la eventual identificación de vacunas efectivas contra el virus (4).

Estos ensayos serológicos para SARS-CoV-2 tienen la característica de que detectan la presencia de anticuerpos (IgG o IgM, dependiendo del ensayo) contra proteínas virales inmunodominantes del virus, principalmente aquellos contra la proteína de unión S (spike, espiga) y la proteína N (nucleoproteína) de SARS-CoV-2 (5). Coincidentemente, a la fecha, múltiples estudios reportan que títulos de anticuerpos neutralizantes y no-neutralizantes dirigidos contra el dominio de unión (RBD, por sus siglas en inglés) de la proteína S a su receptor, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2, por sus siglas en inglés), así como contra la proteína N del virus, pueden correlacionarse con protección a la infección por SARS-CoV-2 (6–8). Sin embargo, persiste el importante desafío de determinar cuáles son aquellos niveles de anticuerpos que protegen efectivamente contra COVID-19 (sintomático) y cómo estos contribuyen a limitar la enfermedad evitando hospitalizaciones o muertes en casos severos (8–11). Consistente con ello, a la fecha la agencia reguladora estadounidense para este tipo de dispositivos (Food and Drug Administration, FDA) no ha aprobado ningún ensayo serológico que pueda predecir empíricamente si una persona está protegida o no contra la infección, o reinfección con SARS-CoV-2, posiblemente por el hecho de que la respuesta celular antiviral contra antígenos de SARS-CoV-2 también juega un rol importante en la protección de desarrollar una enfermedad severa que pueda conducir a la muerte (12–14).

Importantemente, con la implementación de vacunación masiva contra COVID-19 en la población mundial se incorpora en los sujetos una respuesta

inmune humoral contra antígenos de SARS-CoV-2 de la vacuna que pueden ser únicos (generalmente la proteína S del virus) o múltiples (proteínas virales estructurales) dependiendo del tipo de vacuna, como vacunas ARNm y en base a virus inactivado, respectivamente. En el caso de la inmunización con vacunas en base a virus inactivado es importante considerar que la respuesta inmune generada puede producir anticuerpos similares a los que se inducen en una infección natural lo que hace más difícil un diagnóstico molecular para distinguir estos dos escenarios. A ello se suma la posibilidad de que una persona vacunada contra COVID-19 expuesta a SARS-CoV-2 pueda infectarse con el virus dando lugar a una respuesta inmune híbrida en estos casos incidentes (15). En la actualidad, esto último se hace particularmente relevante, pues nuevas variantes y subvariantes de SARS-CoV-2 con diferencias antigénicas significativas comparado con la cepa ancestral conducen a una alta frecuencia de infecciones y reinfecciones, que pueden ser sintomáticas o asintomáticas (16,17). En este escenario, resulta de interés la pesquisa de casos de infección asintomática para la determinación de efectividad de los esquemas de vacunación implementados, así como la presentación de síntomas de COVID-19 prolongado (long COVID) en aquellos casos que no existe confirmación de infección por metodologías como PCR (18,19). Con ello, un entendimiento de la respuesta inmune humoral a la infección previo a la vacunación, la respuesta inmune inducida por vacunación y las incidencias de infecciones en sujetos vacunados resulta de interés para una mejor comprensión de los componentes inmunes serológicos que dan cuenta de la protección contra este virus y aquellos que permiten confirmar una infección en el contexto de vacunación previa. Esta información permitiría un monitoreo más acabado de la inmunidad a nivel de población a SARS-CoV-2 y eventualmente prepararnos mejor ante posibles surgimientos de nuevas variantes y subvariantes de este virus.

## RESPUESTA INMUNE HUMORAL DESARROLLADA EN EL CONTEXTO DE UNA INFECCIÓN SIN INMUNIDAD PREVIA.

La infección sintomática por SARS-CoV-2 induce generalmente una respuesta humoral robusta evidenciada por la inducción de anticuerpos antivirales totales de tipo IgM desarrollada durante los primeros 5 días después de la aparición de los síntomas, luego con una posterior inducción de anticuerpos de tipo IgA asociada a la inmunidad de mucosas (20). Enseguida, surge la aparición de anticuerpos antivirales de tipo IgG, los cuales permanecen por tiempos más prolongados

en la sangre de los sujetos después de que la infección aguda ha sido resuelta (hasta por un año) (21). Dichos anticuerpos son detectados en la sangre de la mayoría de los sujetos infectados ( $\geq 90\%$  de seroconversión), sin embargo dependen de diversos factores sujeto- y ensayo-dependientes (22,23). Por ejemplo, algunos estudios han reportado tasas de seroconversión menores en la población de adultos mayores en comparación con adultos jóvenes o población pediátrica (24,25). También se ha reportado que los individuos que presentan una infección sintomática exhiben títulos de anticuerpos más altos que aquellos sujetos que no manifiestan síntomas (14,26). Además, estudios reportan que la severidad de la infección se correlaciona con títulos de anticuerpos más elevados, siendo más altos en sujetos hospitalizados que han requerido ventilación mecánica versus sujetos que no requirieron de hospitalización (27,28). A su vez, individuos que presentan algún tipo de comorbilidad, como aquellos que han recibido trasplantes o toman medicamentos inmunosupresivos presentan tasas de seroconversión más bajas (29–31).

Por otra parte, anticuerpos contra la proteína viral N parecen disminuir de una manera más rápida en la sangre que aquellos dirigidos contra la proteína S. De hecho, se ha mostrado que aproximadamente un 30% de las personas presentan niveles detectables de anticuerpos contra la proteína N siete meses después de la infección, en comparación con alrededor de un 70% de personas que permanecen seropositivas al año después de infección cuando se evalúan anticuerpos contra la proteína S (32–34). Resultados discordantes fueron obtenidos en un estudio más reciente donde se reportó que los anticuerpos IgG contra la proteína N permanecieron detectables a los 15 meses después de la infección en más del 90% de los individuos convalecientes, pero estos no fueron comparados con el nivel de anticuerpos generados contra la proteína S (35). Además, estudios adicionales apoyan la noción que los anticuerpos IgG contra la proteína S pueden ser detectados por más de un año en la mayoría de los sujetos convalecientes (21,36). Notablemente, los anticuerpos neutralizantes contra S también han sido detectados por tiempos prolongados, mayores a 6 meses post-infección (37,38). Sin embargo, la protección contra COVID-19 se ha visto disminuida significativamente debido a la aparición de variantes de preocupación (VOC, por sus siglas en inglés) (39,40). Cabe resaltar que otros anticuerpos, aparte de aquellos dirigidos contra las proteínas virales N y S también son generados en los individuos infectados producto de la replicación viral, y son dirigidos hacia proteínas virales no-estructurales (NSP, por sus siglas en inglés), o proteínas accesorias del virus denominadas ORF

(por las siglas en inglés de open reading frame), tales como NSP1-NSP16 y ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF10 y ORF14 (41). Sin embargo, el papel que estos anticuerpos tendrían en la protección contra la infección por SARS-CoV-2 no ha sido determinado aún. De manera importante, un estudio reciente reportó que el uso combinado de la detección de anticuerpos contra las proteínas ORF3b y ORF8 podrían actuar como marcadores serológicos de infección temprana y tardía para SARS-CoV-2 (42). Además, otro estudio reveló que anticuerpos de tipo IgM dirigidos contra las proteínas NSP8 y NSP5 estaban asociadas con un buen pronóstico durante infecciones por SARS-CoV-2. Por el contrario, anticuerpos de tipo IgG dirigidos contra las proteínas ORF3a, N y S estarían asociados con enfermedad severa y mortalidad (43,44).

Algunos estudios han reportado que la inmunidad inducida por la infección natural con SARS-CoV-2 está asociada con un menor riesgo de sufrir una reinfección, o una enfermedad severa posterior al contagio (6,7,45–47). Esta protección podría darse en el contexto de diversas variantes emergentes, con la excepción de la variante Ómicron, la cual ha mostrado una gran capacidad de evasión inmune dada por las múltiples mutaciones presentes en la proteína S comparado con la cepa ancestral (48–50).

## **RESPUESTA INMUNE HUMORAL CONTRA SARS-COV-2 DESARROLLADA POR LA VACUNACIÓN CONTRA COVID-19**

Diversos estudios clínicos llevados a cabo para determinar la eficacia de nuevas vacunas contra COVID-19 reportan una alta inducción de anticuerpos antivirales en los vacunados, en numerosos casos a niveles similares o mayores a los observados en sujetos convalecientes (51–53). Si bien no existe un correlato de protección que asocie un título específico de anticuerpos antivirales mínimo que induzca protección contra SARS-CoV-2, se considera que estos se traducirían principalmente en ciertos niveles de protección contra síntomas de COVID-19. Se ha considerado que la protección contra hospitalizaciones y muerte por este virus estaría dada por una combinación entre respuesta humoral y respuesta inmune celular en el individuo. Sin embargo, se requiere mayor cantidad de estudios para concluir respecto a esta noción (50,54,55). A pesar de esta respuesta, la inmunidad humoral inducida por la vacunación tiende a descender después de algunos meses, dando posiblemente lugar a la ocurrencia de re-infecciones sintomáticas en la población (56,57). Como se indicó en la introducción, la respuesta humoral desarrollada contra SARS-CoV-2, a través de la vacunación, dependerá de la plataforma tecnológicas

en la cual está basada la vacuna (58). Desde el año 2020, la organización mundial de la salud (WHO, por sus siglas en inglés) ha aprobado el uso de emergencia de una serie de vacunas distintas contra COVID-19 en la población. Estas vacunas difieren entre sí según su formulación. Mientras algunas de ellas están basadas en ARN mensajero (mRNA, por sus siglas en inglés), otras están basadas en vectores virales (e.g. adenovirus humano recombinante, o en adenovirus de chimpancé recombinante que codifican la proteína S de SARS-CoV-2), u otras en subunidades proteicas (proteínas recombinantes purificadas producidas en células de insecto), o virus SARS-CoV-2 inactivado combinado con adyuvante (59). Es importante destacar que cada una de ellas cuenta con esquemas primarios de vacunación que pueden consistir en una o dos dosis, a lo que se suman dosis de refuerzo en muchos casos de tipo heterólogo, esto es de base distinta a la aplicada en el esquema primario (60).

Una característica común de vacunas basadas en vectores virales recombinantes, vacunas a base de ARNm y vacunas contra COVID-19 a base de subunidad proteica es que las formulaciones actuales promueven que estas induzcan anticuerpos únicamente contra la proteína S de SARS-CoV-2. En estos casos, una prueba serológica positiva con anticuerpos de tipo IgM, IgA o IgG contra la proteína viral N, u otra proteína viral distinta a S daría cuenta de una infección o exposición previa al virus en sujetos que recibieron este tipo de vacunas (61). Cabe destacar que para sujetos que han recibido este tipo de vacunas, a la fecha no se han identificado marcadores moleculares que permitan establecer o diferenciar mediante ensayos serológicos una infección primaria de una reinfección (62).

Por otra parte, la inmunización con vacunas basadas en virus inactivado tiene el potencial de inducir en los sujetos vacunados la producción de anticuerpos contra diversos antígenos virales (particularmente estructurales), entre los que se encuentran las proteínas S y N, pero también la proteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E) (63). En este caso la diferenciación humoral entre aquella inmunidad proveniente de la vacunación versus una infección se hace más difícil y constituye en sí un desafío que requiere de un análisis previo (64).

### **INMUNIDAD HÍBRIDA: INFECCIÓN CON SARS-COV-2 POSTERIOR A LA VACUNACIÓN**

El surgimiento de nuevas variantes y subvariantes de SARS-CoV-2 que pueden evadir la respuesta inmune inducida por infecciones previas o vacunación con la cepa ancestral del virus inducen respuestas humorales complejas que combinan anticuerpos de

la vacunación y de la exposición al virus infeccioso (65)(66). Si bien es posible determinar relativamente fácil la exposición a SARS-CoV-2 por la manifestación de síntomas, al existir una alta proporción de sujetos vacunados en la población, la ocurrencia de infecciones asintomáticas será probablemente un evento frecuente (67). En este sentido, será importante contar con marcadores moleculares que diferencien la respuesta humoral inducida por vacunación de la respuesta inmune humoral inducida por la infección, o bien el entendimiento de la respuesta inmune humoral híbrida resultante, en pro de la identificación de marcadores que dan cuenta de este escenario.

Buscando identificar y diferenciar estos escenarios (infección natural sin previa vacunación, vacunación sin infección e infección post-vacunación), recientemente hemos llevado a cabo un estudio en el cual nos propusimos comparar la respuesta humoral (determinada mediante la medición de anticuerpos IgG totales) contra diversas proteínas estructurales y no estructurales de SARS-CoV-2 en estos sujetos. Esto se realizó específicamente en individuos infectados no vacunados (convalecientes), vacunados (con 2 o 3 dosis de vacuna SARS-CoV-2 inactivado), así como en individuos vacunados con vacuna SARS-CoV-2 inactivado (con 2 o 3 dosis de vacuna) y que luego sufrieron una infección con SARS-CoV-2 (inmunidad híbrida) (resultados no publicados). Los resultados de este estudio indican que la inmunización con una vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (tanto después del esquema de vacunación primario como después de una dosis de refuerzo) induce niveles significativamente más altos de anticuerpos de tipo IgG total contra la proteína M del SARS-CoV-2 en comparación con infección sin vacunación (convalecientes). Además, encontramos que las personas inmunizadas con vacuna SARS-CoV-2 inactivada, después de recibir una tercera dosis, muestran niveles de anticuerpos de tipo IgG específicos contra la proteína N equivalentes a los observados en sujetos convalecientes. También se observó que una infección en sujetos vacunados produce un aumento significativo de anticuerpos contra las proteínas estructurales N y M de SARS-CoV-2. En cuanto a proteínas no estructurales, sujetos convalecientes produjeron anticuerpos de tipo IgG contra ORF3a y NSP8 en más del 50% de los casos. Finalmente, un modelo de regresión logística y un análisis de características operativas del receptor (ROC por sus siglas en inglés) arrojó que la detección combinada de proteínas M y N puede servir como biomarcador para diferenciar individuos convalecientes o individuos vacunados de sujetos incidentes quienes se infectaron luego de completar su esquema de vacunación primaria (68).

Otro estudio desarrollado en sujetos que recibieron dos dosis de una vacuna de SARS-CoV-2 inactivada (BBIBP-CorV) determinó que la combinación de los anticuerpos desarrollados contra la porción N-terminal de la proteína N y aquellos contra la proteína no-estructural NSP7 sería una buena aproximación para diferenciar sujetos vacunados de individuos convalecientes (69).

Por otra parte, algunos estudios han reportado que la protección conferida por la inmunidad híbrida contra la infección por SARS-CoV-2 y enfermedad severa sería ligeramente mayor comparada con aquella observada luego de la vacunación, o la infección sin vacunación (16,49,50,70). Esta información es particularmente relevante en el actual contexto de la variante Ómicron, la cual ha mostrado ser altamente contagiosa.

## **DESAFÍOS QUE ENFRENTAN LOS ENSAYOS SEROLÓGICOS EN LA NUEVA ERA DE VACUNACIÓN MASIVA**

Al inicio de la pandemia y previo a la vacunación, la interpretación de pruebas serológicas era sencilla, sobre todo en el contexto de una población susceptible a SARS-CoV-2. En estos casos, un resultado positivo de reactividad a antígenos de este virus indicaba claramente que una persona había estado expuesta al virus. Sin embargo, en la actualidad debido a la vacunación masiva contra COVID-19, así como la diversidad de vacunas disponibles con algunas de ellas basadas en virus completo inactivado aplicado en cientos de millones de personas, la interpretación de estos ensayos se dificulta significativamente sin un mayor conocimiento de las respuestas inmunes antivirales inducidas en cada uno de los escenarios expuestos más arriba. Con ello, para ser de utilidad estos ensayos deberán ser adaptados para poder diferenciar los distintos tipos de inmunidad, tales como la inducida por infección natural previo a vacunación, la inducida por la vacunación y la infección incidente luego de la vacunación (inmunidad híbrida) (5).

En base a los resultados reportados a la fecha en la literatura, estos ensayos deberán muy probablemente transitar hacia análisis de tipo cuantitativos, permitiendo medir umbrales y rangos de reactividad para diferenciar los distintos tipos de repuestas inmunes (71). En esta línea, reportes recientes evidencian que si bien los niveles de anticuerpos anti-S o anti-N se elevan después de la administración de dosis de refuerzo en sujetos previamente vacunados con esquema primario, dichos niveles tendrían un punto máximo el cual no se sobrepasa significativamente luego de administrar nuevas dosis de refuerzo (72,73). Por el contrario, algunos estudios han reportado que los niveles de anticuerpos antivirales se elevarían

hasta más de 10 veces en sujetos que han sufrido una infección luego de haber completado su esquema de vacunación, respecto a lo observado en sujetos convalecientes, y que este se elevaría incluso hasta 100 veces más en individuos que han recibido además una dosis de refuerzo. Sin embargo, a considerar se deberán interpretar los resultados cuidadosamente en función de la temporalidad de los eventos, pues una disminución natural en el tiempo de los niveles de anticuerpos podría interferir en la interpretación de los resultados. Además, distintas dosis de refuerzo probablemente inducen diferentes niveles de título de anticuerpo sobre todo dependiendo de las combinaciones y plataformas utilizadas. A ello se suma una gran variabilidad natural entre sujetos por factores como edad, género y presencia de comorbilidades (74-77).

Por otra parte, prevemos en el futuro la incorporación de pesquisa de anticuerpos contra otras proteínas virales adicionales a S y N, en el diseño de nuevas plataformas de serodetección y estudios correspondientes, tales como las proteínas virales M, NSP8, ORF3 y ORF8, entre otros (78). Aunque estos ensayos podrían tener una menor sensibilidad dependiendo de la plataforma utilizada, estos podrían tener una alta especificidad y con ello arrojar altos valores predictivos positivos y negativos.

## **COMENTARIOS FINALES**

Debido a la importancia de conocer de mejor manera la exposición de la población a SARS-CoV-2 mediante aproximaciones como determinación de seroprevalencia, será necesario establecer nuevas metodologías para diferenciar adecuadamente sobre todo a aquellos individuos vacunados con vacunas que inducen respuestas inmunes sólo a la proteína S de SARS-CoV-2, o con vacunas a base de virus SARS-CoV-2 inactivado, de aquellos vacunados y expuestos a SARS-CoV-2 (79). Por otro lado, se deberá ahondar más en la relación que surge entre la seroprevalencia a SARS-CoV-2, especificidad de la respuesta humoral a antígenos de este virus, y el historial de infección y exposición del sujeto a SARS-CoV-2. El conocimiento detallado sobre la efectividad y la duración de la inmunidad humoral inducida por la vacunación o inmunidad híbrida, en términos de protección contra COVID-19 y reinfecciones, así como su relación con morbilidad y mortalidad brindará información relevante a los sistemas de salud alrededor del mundo lo cual permitirá establecer las mejores estrategias de prevención y manejo de la infección por SARS-CoV-2.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol*. 2020 Dec 18;11.
- Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 15;173(6):450-60.
- Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 11;384(6):533-40.
- Duarte LF, Farías MA, Álvarez DM, Bueno SM, Riedel CA, González PA. Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: Insights into proposed interrelationships with neurodegenerative disorders. Vol. 13, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. p. 1-23.
- Gundlapalli A V, Salerno RM, Brooks JT, Averhoff F, Petersen LR, McDonald LC, et al. SARS-CoV-2 Serologic Assay Needs for the Next Phase of the US COVID-19 Pandemic Response. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jan 1;8(1).
- Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol*. 2020 Oct 21;58(11).
- Jeffery-Smith A, Iyanger N, Williams S V, Chow JY, Aiano F, Hoschler K, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 protect against re-infection during outbreaks in care homes, September and October 2020. *Eurosurveillance*. 2021 Feb 4;26(5).
- Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med [Internet]*. 2021 Nov 29;27(11):2032-40. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01540-1>
- Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, Fong Y, Benkeser D, Deng W, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science (1979)*. 2022 Jan 7;375(6576):43-50.
- Fong Y, McDermott AB, Benkeser D, Roels S, Stieh DJ, Vandebosch A, et al. Immune correlates analysis of the ENSEMBLE single Ad26.COVS dose vaccine efficacy clinical trial. *Nat Microbiol*. 2022 Nov 10;7(12):1996-2010.
- Havervall S, Marking U, Svensson J, Greilert-Norin N, Bacchus P, Nilsson P, et al. Anti-Spike Mucosal IgA Protection against SARS-CoV-2 Omicron Infection. *New England Journal of Medicine*. 2022 Oct 6;387(14):1333-6.
- Venet F, Gossez M, Bidar F, Bodinier M, Coudereau R, Lukaszewicz AC, et al. T cell response against SARS-CoV-2 persists after one year in patients surviving severe COVID-19. *EBioMedicine*. 2022 Apr;78:103967.
- Fujii S ichiro, Yamasaki S, Iyoda T, Shimizu K. Association of cellular immunity with severity of COVID-19 from the perspective of antigen-specific memory T cell responses and cross-reactivity. *Inflamm Regen*. 2022 Nov 29;42(1):50.
- Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell [Internet]*. 2020 Nov;183(4):996-1012.e19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420312356>
- Bates TA, McBride SK, Leier HC, Guzman G, Lyski ZL, Schoen D, et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Sci Immunol*. 2022 Feb 18;7(68).
- Cerqueira-Silva T, de Araujo Oliveira V, Paixão ES, Florentino PTV, Penna GO, Pearce N, et al. Vaccination plus previous infection: protection during the omicron wave in Brazil. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul;22(7):945-6.
- Melo-González F, Soto JA, González LA, Fernández J, Duarte LF, Schultz BM, et al. Recognition of Variants of Concern by Antibodies and T Cells Induced by a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine. *Front Immunol*. 2021 Nov 9;12.
- Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022 May 25;
- Suarez Castillo M, Khaoua H, Courtejoie N. Vaccine-induced and naturally-acquired protection against Omicron and Delta symptomatic infection and severe COVID-19 outcomes, France, December 2021 to January 2022. *Eurosurveillance*. 2022 Apr 21;27(16).
- Matuchansky C. Mucosal immunity to SARS-CoV-2: a clinically relevant key to deciphering natural and vaccine-induced defences. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Dec;27(12):1724-6.
- Feng C, Shi J, Fan Q, Wang Y, Huang H, Chen F, et al. Protective humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 persist up to 1 year after recovery. *Nat Commun*. 2021 Aug 17;12(1):4984.
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*. 2020 Aug 20;584(7821):437-42.

23. Peluso MJ, Takahashi S, Hakim J, Kelly JD, Torres L, Iyer NS, et al. SARS-CoV-2 antibody magnitude and detectability are driven by disease severity, timing, and assay. *Sci Adv*. 2021 Jul 30;7(31).
24. Bueno SM, Abarca K, González PA, Gálvez NMS, Soto JA, Duarte LF, et al. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine in a Subgroup of Healthy Adults in Chile. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Sep 19;
25. Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Dec 6;73(11):2065–72.
26. Choe PG, Kang CK, Suh HJ, Jung J, Kang E, Lee SY, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 at 8 Weeks Postinfection in Asymptomatic Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020 Oct;26(10):2484–7.
27. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, van Looy B, van den Berge M, Veenemans J, et al. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis*. 2020 Sep 14;222(8):1265–9.
28. Ogega CO, Skinner NE, Blair PW, Park HS, Littlefield K, Ganesan A, et al. Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2021 Apr 1;131(7).
29. Roeker LE, Knorr DA, Pessin MS, Ramanathan LV, Thompson MC, Leslie LA, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody response in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2020 Nov 27;34(11):3047–9.
30. Balcells ME, Le Corre N, Durán J, Ceballos ME, Vizcaya C, Mondaca S, et al. Reduced Immune Response to Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine in a Cohort of Immunocompromised Patients in Chile. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Mar 7;
31. Cattaneo C, Cancelli V, Imberti L, Dobbs K, Sottini A, Pagani C, et al. Production and persistence of specific antibodies in COVID-19 patients with hematologic malignancies: role of rituximab. *Blood Cancer J*. 2021 Sep 14;11(9):151.
32. Ortega N, Ribes M, Vidal M, Rubio R, Aguilar R, Williams S, et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat Commun*. 2021 Aug 6;12(1):4740.
33. Xia W, Li M, Wang Y, Kazis LE, Berlo K, Melikechi N, et al. Longitudinal analysis of antibody decay in convalescent COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Aug 18;11(1):16796.
34. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* (1979) [Internet]. 2021 Feb 5;371(6529). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abf4063>
35. Movsisyan M, Chopikyan A, Kasparova I, Hakobjanyan G, Carrat F, Sukiasyan M, et al. Kinetics of anti-nucleocapsid IgG response in COVID-19 immunocompetent convalescent patients. *Sci Rep*. 2022 Jul 20;12(1):12403.
36. Zhang S, Xu K, Li C, Zhou L, Kong X, Peng J, et al. Long-Term Kinetics of SARS-CoV-2 Antibodies and Impact of Inactivated Vaccine on SARS-CoV-2 Antibodies Based on a COVID-19 Patients Cohort. *Front Immunol*. 2022 Jan 27;13.
37. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205–11.
38. Chia WN, Zhu F, Ong SWX, Young BE, Fong SW, Le Bert N, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *Lancet Microbe*. 2021 Jun;2(6):e240–9.
39. Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *New England Journal of Medicine*. 2021 May 13;384(19):1866–8.
40. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, et al. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med*. 2020 Jun;1(3):100040.
41. Redondo N, Zaldívar-López S, Garrido JJ, Montoya M. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. *Front Immunol*. 2021 Jul 7;12.
42. Hachim A, Kavian N, Cohen CA, Chin AWH, Chu DKW, Mok CKP, et al. ORF8 and ORF3b antibodies are accurate serological markers of early and late SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2020 Oct 17;21(10):1293–301.
43. Cheng L, Zhang X, Chen Y, Wang D, Zhang D, Yan S, et al. Dynamic landscape mapping of humoral immunity to SARS-CoV-2 identifies non-structural protein antibodies associated with the survival of critical COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Dec 17;6(1):304.
44. Batra M, Tian R, Zhang C, Clarence E, Sacher CS, Miranda JN, et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID-19 clinical outcomes. *Sci Rep*. 2021 Dec 10;11(1):3455.
45. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *The Lancet*. 2021 Apr;397(10283):1459–69.

46. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, Turenne W, Leonard S, Klesh R, et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositive Antibody Test With Risk of Future Infection. *JAMA Intern Med.* 2021 May 1;181(5):672.
47. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science (1979).* 2020 Aug 14;369(6505):812–7.
48. Zahra FT, Bellusci L, Grubbs G, Golding H, Khurana S. Neutralisation of circulating SARS-CoV-2 delta and omicron variants by convalescent plasma and SARS-CoV-2 hyperimmune intravenous human immunoglobulins for treatment of COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7):1044–5.
49. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *New England Journal of Medicine.* 2022 Jul 7;387(1):21–34.
50. Suarez Castillo M, Khaoua H, Courtejoie N. Vaccine-induced and naturally-acquired protection against Omicron and Delta symptomatic infection and severe COVID-19 outcomes, France, December 2021 to January 2022. *Eurosurveillance.* 2022 Apr 21;27(16).
51. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(27):2603–15.
52. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belj-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2020;396(10249):467–78.
53. Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of Protection From Natural Immunity in COVID-19 Recovered Versus Fully Vaccinated Persons: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Cureus.* 2021 Oct 28;
54. Duarte LF, Gálvez NMS, Iturriaga C, Melo-González F, Soto JA, Schultz BM, et al. Immune Profile and Clinical Outcome of Breakthrough Cases After Vaccination With an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. *Front Immunol.* 2021 Sep 29;12.
55. Hall V, Foulkes S, Insalata F, Kirwan P, Saei A, Atti A, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 Vaccination and Previous Infection. *New England Journal of Medicine.* 2022 Mar 31;386(13):1207–20.
56. 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. *New England Journal of Medicine.* 2021 Dec 9;385(24):e84.
57. Kwok SL, Cheng SM, Leung JN, Leung K, Lee CK, Peiris JM, et al. Waning antibody levels after COVID-19 vaccination with mRNA Comirnaty and inactivated CoronaVac vaccines in blood donors, Hong Kong, April 2020 to October 2021. *Eurosurveillance.* 2022 Jan 13;27(2).
58. Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:2508–17.
59. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgrad Med J.* 2022 May;98(1159):389–94.
60. Al-Jighefee HT, Najjar H, Ahmed MN, Qush A, Awwad S, Kamareddine L. COVID-19 Vaccine Platforms: Challenges and Safety Contemplations. *Vaccines (Basel).* 2021 Oct 18;9(10):1196.
61. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature.* 2021 Apr 22;592(7855):616–22.
62. Greaney AJ, Loes AN, Gentles LE, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, et al. Antibodies elicited by mRNA-1273 vaccination bind more broadly to the receptor binding domain than do those from SARS-CoV-2 infection. *Sci Transl Med.* 2021 Jun 30;13(600).
63. AZAK E, KARADENIZLI A, UZUNER H, KARAKAYA N, CANTURK NZ, HULAGU S. Comparison of an inactivated Covid19 vaccine-induced antibody response with concurrent natural Covid19 infection. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021;113:58–64.
64. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol.* 2021 Aug 1;21(8):475–84.
65. Yao L, Zhu KL, Jiang XL, Wang XJ, Zhan BD, Gao HX, et al. Omicron subvariants escape antibodies elicited by vaccination and BA.2.2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jun;
66. Selhorst P, van Ierssel SH, Michiels J, Mariën J, Bartholomeeusen K, Dirinck E, et al. Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reinfection of a Healthcare Worker in a Belgian Nosocomial Outbreak Despite Primary Neutralizing Antibody Response. *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Nov 2;73(9):e2985–91.
67. Milani GP, Dioni L, Favero C, Cantone L, Macchi C, Delbue S, et al. Serological follow-up of SARS-CoV-2 asymptomatic subjects. *Sci Rep.* 2020 Dec 18;10(1):20048.
68. Duarte LF, Vasquez Y, Diethelm-Varela B, Berríos-Rojas R, White JA, Kalergis AM, et al. Differential SARS-COV-2 Antigen Specificity of the Humoral Response in Inactivated Virus-Vaccinated, Convalescent, and Breakthrough Subjects. *medRxiv.*

2022;

69. Ma ML, Shi DW, Li Y, Hong W, Lai DY, Xue JB, et al. Systematic profiling of SARS-CoV-2-specific IgG responses elicited by an inactivated virus vaccine identifies peptides and proteins for predicting vaccination efficacy. *Cell Discov.* 2021 Dec 17;7(1):67.

70. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jun;22(6):781–90.

71. Mariën J, Ceulemans A, Michiels J, Heyndrickx L, Kerkhof K, Foque N, et al. Evaluating SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins as targets for antibody detection in severe and mild COVID-19 cases using a Luminex bead-based assay. *J Virol Methods.* 2021 Feb;288:114025.

72. Munro APS, Feng S, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised t. *Lancet Infect Dis.* 2022 May;

73. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *New England Journal of Medicine.* 2022 Apr 7;386(14):1377–80.

74. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell.* 2021 Aug;39(8):1081-1090.e2.

75. Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease.* 2021 Oct 3;23(5).

76. Lee ARY Bin, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 Mar 2;e068632.

77. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance.* 2021 Feb 11;26(6).

78. Fotis C, Meimetis N, Tsolakos N, Politou M, Akinosoglou K, Pliaka V, et al. Accurate SARS-CoV-2 seroprevalence surveys require robust multi-antigen assays. *Sci Rep.* 2021

Dec 23;11(1):6614.

79. Duarte N, Yanes-Lane M, Arora RK, Bobrovitz N, Liu M, Bego MG, et al. Adapting Serosurveys for the SARS-CoV-2 Vaccine Era. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(2):1–4.