

Alta inmunogenicidad tras refuerzo con SOBERANA 01 en trabajadores sanitarios del IPK: estudio postvacunal.

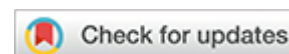
Post-reactivation humoral immune response with Soberana 01 vaccine in IPK workers, 2022.

Teresa Lisboa ¹, Licel Rodríguez ^{1*}, Caridad Montalvo ¹, Carmen Viada ², Delmis Alvarez ¹,
Madelyn Garcés ¹, Margarita Gascón ¹, María Guzmán ¹, Suset Isabel Oropesa ¹

¹ Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba; mitateresalisboatorres@gmail.com (T.L.); licel@ipk.sld.cu (L.R.); mcary@ipk.sld.cu (C.M.); delmis@ipk.sld.cu (D.A.); madelyn@ipk.sld.cu (M.G.); anamg@ipk.sld.cu (M. Gascón); lupe@ipk.sld.cu (M. Guzmán); s.oro@ipk.sld.cu (S.I.O.)

² Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana, Cuba; carmen@cim.sld.cu (C.V.)

*Autor de correspondencia. licel@ipk.sld.cu



RESUMEN

El SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19, fue declarado pandemia el 11 de marzo de 2020 y, debido a su alta morbilidad y mortalidad, se convirtió en una prioridad sanitaria global. En Cuba se desarrollaron vacunas propias (SOBERANA 01, 02 y Plus) y, como parte de un estudio de intervención iniciado en 2021 en personal sanitario, se administró una dosis de refuerzo en noviembre de ese año. El objetivo de esta investigación fue evaluar la respuesta inmune humoral tras el refuerzo con SOBERANA 01 en trabajadores del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) y analizar su asociación con variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas. Para ello se recolectaron 418 muestras de sangre total y suero un mes después del refuerzo, evaluándose la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 mediante un ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral y la técnica UMELISA SARS-CoV-2 IgG. El ensayo rápido detectó IgG en el 95,7% de las muestras y una positividad marginal de IgM (0,23%), mientras que UMELISA confirmó IgG en el 99,5% de los casos. No se hallaron diferencias significativas en la respuesta según características sociodemográficas o antecedentes clínicos, aunque sí se evidenció asociación entre antecedente de infección previa por COVID-19 y positividad en la prueba rápida. Los resultados demuestran que SOBERANA 01 induce una respuesta humoral robusta en personal sanitario, respaldando su uso en poblaciones de alto riesgo y confirmando que la inmunización desarrollada en Cuba ofrece un nivel de protección comparable al de las vacunas reconocidas internacionalmente.

Palabras clave: vacunación de refuerzo contra la COVID-19; respuesta inmune humoral; inmunidad a largo plazo; inmunogenicidad vacunal; trabajadores de la salud.

ABSTRACT

SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, was declared a pandemic on March 11, 2020, and due to its high morbidity and mortality rates, it became a global health priority. Cuba developed its vaccines (SOBERANA 01, 02, and Plus), and as part of an intervention study launched in 2021 among healthcare workers, a booster dose was administered in November of that year. This study aimed to evaluate the humoral immune response after the SOBERANA 01 booster in workers at the Pedro Kourí Institute of Tropical Medicine (IPK) and to analyze its association with sociodemographic and clinical-epidemiological variables. A total of 418 whole blood and serum samples were collected one month after the booster, and anti-SARS-

CoV-2 antibodies were assessed using a lateral flow immunochromatographic assay and the UMELISA SARS-CoV-2 IgG technique. The rapid assay detected IgG in 95.7% of samples and marginal IgM positivity (0.23%), while UMELISA confirmed IgG in 99.5% of cases. No significant differences were observed according to sociodemographic or clinical characteristics, although a positive association was found between prior COVID-19 infection and rapid test positivity. These findings demonstrate that SOBERANA 01 induces a strong humoral response in healthcare workers, supporting its use in high-risk populations and confirming that Cuban-developed vaccines provide immune protection comparable to internationally recognized platforms.

Keywords: COVID-19 booster vaccination; humoral immune response; long-term immunity; vaccine immunogenicity; healthcare workers.

INTRODUCCIÓN

En el siglo XXI la emergencia de dos coronavirus altamente patógenos de origen zoonótico, convirtieron a los coronavirus emergentes en una nueva preocupación para la salud pública mundial.¹ El SARS-CoV-2, surgió a fines de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei en China, provocó un brote de neumonía viral inusual, altamente transmisible y patógeno que amenazó la salud humana y condujo la seguridad pública a una emergencia sanitaria mundial de salud sin precedente, para convertirse en una pandemia.^{2,3}

En Cuba, en marzo de 2020, se reportaron los primeros casos confirmados de COVID-19, y fue declarada por autoridades del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) del país el comienzo de la fase de transmisión autóctona limitada el 7 de abril de 2020.⁴ La elevada tasa de morbilidad y mortalidad proporcionó la investigación acelerada del SARS-CoV-2 globalmente, lo que permitió la producción de vacunas acortando los procesos de producción no experimentados en el pasado, y el desarrollo de ensayos clínicos a nivel mundial que permitieran conocer la respuesta de anticuerpos protectores frente a las vacunas desarrolladas.⁵

Cuba desarrollo 5 candidatos vacunales, entre ellos, el instituto Finlay de vacunas (IFV) como titular de las vacunas SOBERANAS, y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología como titular de la vacuna Abdala (CIGB). El 26 de marzo de 2021 ya se estaban realizando ensayos de fase 3 con SOBERANA 02 y Abdala.⁶ El Centro de control estatal de medicamentos y dispositivos médicos (CECMED) debido la alta tasa de incidencia de casos, autorizó el uso de emergencia del candidato vacunal SOBERANA 02 que empezó con los trabajadores de la Salud que estaban en la primera línea de atención al paciente. Actualmente el 90,3% de la población cubana posee el esquema completo de vacunación.⁶

Los niveles o títulos de anticuerpos se utilizan como biomarcadores sustitutos de la eficacia de la vacuna. Se espera una caída en los niveles de anticuerpos lentamente con el tiempo después de la vacunación. Se han observado hallazgos similares después de la administración de vacunas contra el COVID-19.⁷

Con la llegada de la variante Ómicron los institutos titulares de las vacunas cubanas concluyeron que la respuesta inmune de las vacunas cubanas también disminuía, en un aproximado de ocho meses después de completado el esquema de vacunación. El IPK comenzó a aplicar la dosis de refuerzo en noviembre-diciembre de 2021. El propósito de esta investigación fue evaluar la respuesta Inmune humoral posterior a la reactivación con la vacuna SOBERANA 01 en Trabajadores del IPK 1 mes después de aplicado el refuerzo.

MATERIALES AND METODOS

Se realizó un estudio descriptivo con componente analítico para evaluar la respuesta inmune humoral posterior a la reactivación con la vacuna SOBERANA 01 en trabajadores del IPK durante 2022, considerando su

relevancia en long-term immunity, heterologous booster, COVID-19 vaccine efficacy y healthcare worker immunization.

Universo de estudio

La población estuvo conformada por todo el personal del IPK que recibió una dosis de refuerzo entre noviembre y diciembre de 2021. Las muestras se obtuvieron un mes después de la reactivación. Se incluyeron 418 individuos, todos invitados a participar voluntariamente y con consentimiento informado firmado.

Muestras

Se recolectaron muestras de sangre total y suero mediante punción venosa a los 418 participantes. (Figura 1)

Criterio de inclusión: Trabajadores que otorgaron consentimiento informado para la toma de muestra un mes después del refuerzo.

Criterio de exclusión: Personas con enfermedades crónicas no controladas, patología aguda en el momento del refuerzo o que no firmaron el consentimiento.

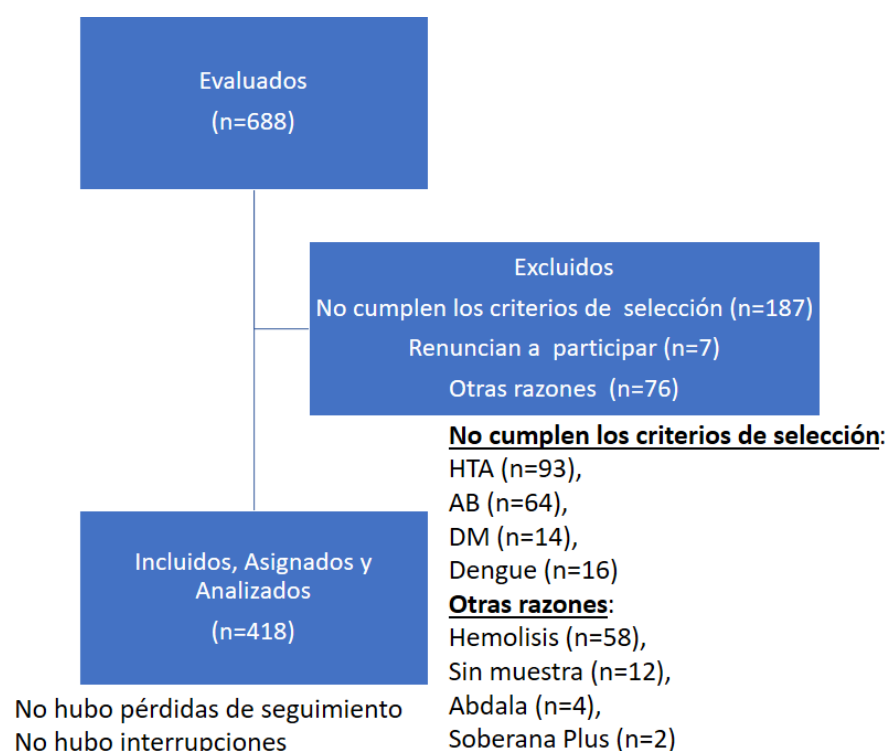


Figura 1. Diagrama de flujo tipo CONSORT de los trabajadores del IPK evaluados, excluidos y analizados tras la dosis de refuerzo con SOBERANA 01. No se registraron pérdidas de seguimiento ni interrupciones durante el estudio.

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo con componente analítico para evaluar la respuesta inmune humoral inducida por una dosis de refuerzo con la vacuna SOBERANA 01 en trabajadores del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) durante el año 2022. La investigación se enmarca dentro de la evaluación de inmunidad a largo plazo, refuerzos heterólogos, eficacia vacunal frente a la COVID-19 e inmunización del personal sanitario.

Población de estudio

El universo estuvo conformado por todo el personal del IPK que recibió la dosis de refuerzo entre noviembre y diciembre de 2021. Las muestras se obtuvieron un mes después de la administración del refuerzo. Se incluyeron 418 participantes, todos invitados de forma voluntaria y con consentimiento informado firmado.

Criterios de selección

- **Inclusión:** trabajadores del IPK que otorgaron consentimiento informado y de quienes se obtuvo muestra un mes después del refuerzo.
- **Exclusión:** personas con enfermedades crónicas descompensadas, patología aguda en el momento del refuerzo o que no firmaron el consentimiento.

El diagrama de flujo del reclutamiento y análisis se muestra en la Figura 1 (CONSORT). No se registraron pérdidas de seguimiento ni interrupciones en el estudio.

Recolección de muestras

A cada participante se le obtuvo una muestra de sangre total y suero mediante punción venosa. Las variables incluidas fueron:

- **Continuas:** edad.
- **Categorías dicotómicas:** sexo, antecedente de COVID-19 entre la vacunación inicial y el refuerzo, respuesta inmune en inmunocromatografía (IgG) y en UMELISA SARS-CoV-2 IgG.
- **Categorías politémicas:** color de piel, antecedentes patológicos personales (APP) y tratamiento recibido.

Fuentes de información

Los datos se obtuvieron a partir de encuestas estandarizadas aplicadas al personal y de los registros institucionales del IPK. Se organizaron en bases de datos Microsoft Excel 97-2003, incluyendo edad, sexo, color de piel, APP, tratamientos, antecedentes de COVID-19 y resultados de pruebas inmunológicas.

Métodos diagnósticos

- **Ensayo inmunocromatográfico (REALY TECH, China):** prueba rápida de flujo lateral para detección cualitativa de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, con tiempo de respuesta de ~15 minutos. Requiere mínima infraestructura, pero presenta menor sensibilidad frente a técnicas inmunoenzimáticas, pudiendo generar falsos negativos en casos con títulos bajos de anticuerpos.
- **UMELISA SARS-CoV-2 IgG (CIE, Cuba):** ensayo inmunoenzimático indirecto basado en ultramicroELISA con antígenos recombinantes de proteínas S y N. Emplea conjugados de anti-IgG humana/fosfatasa alcalina y detección fluorescente (4-metilumbeliferil fosfato), lo que confiere alta sensibilidad y especificidad, minimizando reacciones cruzadas. Se trata de una tecnología desarrollada en Cuba y adaptada a la red nacional de salud.

Sensibilidad y especificidad

El ensayo inmunocromatográfico detectó IgG en el **95,7%** de los participantes, mientras que UMELISA alcanzó el 99,5%, confirmando su mayor sensibilidad. Ambos métodos mostraron elevada especificidad,

dado que la positividad se observó exclusivamente en individuos vacunados, sin evidencia de reactividad inespecífica.

Análisis estadístico

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas, y se construyeron gráficos de barras para la visualización. El análisis se realizó con IBM SPSS Statistics v25 para Windows. La asociación entre variables se evaluó mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, estableciendo un nivel de significación de $p \leq 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio se condujo bajo los principios de la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial, 2000) y las regulaciones éticas vigentes en Cuba. La información fue tratada de forma confidencial y sin identificación de los participantes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del IPK (CEI-IPK 22-21) y forma parte del proyecto de investigación “*Estudio clínico, epidemiológico e inmunológico en vacunados con SOBERANA 02 o Abdala*”.

RESULTADOS

En la Tabla 1y figura 2 se muestran los vacunados por variables sociodemográficas, se observa que predominan las mujeres: 312 (75%), el color de la piel blanca: 208 (50,5%) y que la mayor proporción es de personas que están entre 51 y 60 años de edad: 141 (33,7%); se muestra además, los antecedentes patológicos personales (APP) más frecuentes, entre ellos se encuentra la hipertensión arterial (HTA) 140 (33,5%), asma bronquial 46 (11,0%), diabetes mellitus 34 (8,1%), alergia 28 (6,7%) y enfermedades de la glándula tiroides 18 (4,3%). Por último, se incluye los antecedentes de padecer COVID-19 en donde se recoge que el 82,0% (343) no padecieron la enfermedad. (Tabla 1)

Variable	Categorías	Total	
		N	%
Sexo	Masculino	104	25,0
	Femenino	312	75,0
Color de la piel	Blanca	208	50,5
	Negro	77	18,7
	Mestizo	127	30,8
Grupo de Edad	19-30	67	16,0
	31-40	64	15,3
	41-50	99	23,7
	51-60	141	33,7
	61-70	35	8,4
	71-80	12	2,9
Antecedentes Patológicos Personales (APP)	HTA	140	33,5
	Asma Bronquial	46	11,0
	Diabetes Mellitus	34	8,1
	Alergia	28	6,7
	Enfermedad de la glándula tiroidea	18	4,3
	Cáncer	9	2,2
Antecedentes de COVID-19	Enfermedad Cardíaca	8	1,9
	Si	75	18
	No	343	82,0
Total		418	100

Tabla 1. Distribución de los trabajadores del IPK según las variables sociodemográficas y antecedentes patológicos personales, 2022.

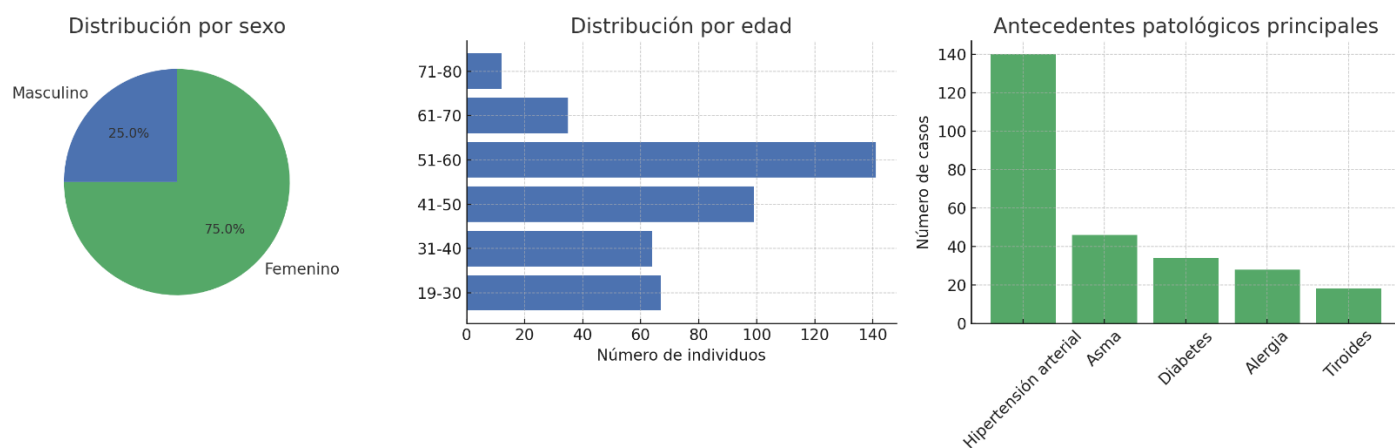


Figura 2. Distribución sociodemográfica y antecedentes patológicos principales en trabajadores del IPK vacunados con SOBERANA 01 (n=418)

En la Figura 3 se presenta la distribución de la ingestión de medicamentos según APP. La ingestión de medicamentos más frecuentes se corresponde igualmente con los APP más frecuentes de la población de estudio. Para la HTA la enalapril 19.1%, hidroclorotiazida 11,1%, amlodipino 6,6% y captopril 2.6%, para el asma bronquial el salbutamol 4%, para la diabetes mellitus la metformina 4.7% y la insulina 0,9%, para la alergia la benadrilina 0.5% y la loratadina 2.6%, y para la enfermedad tiroidea la levotiroxina sódica 2.6%.

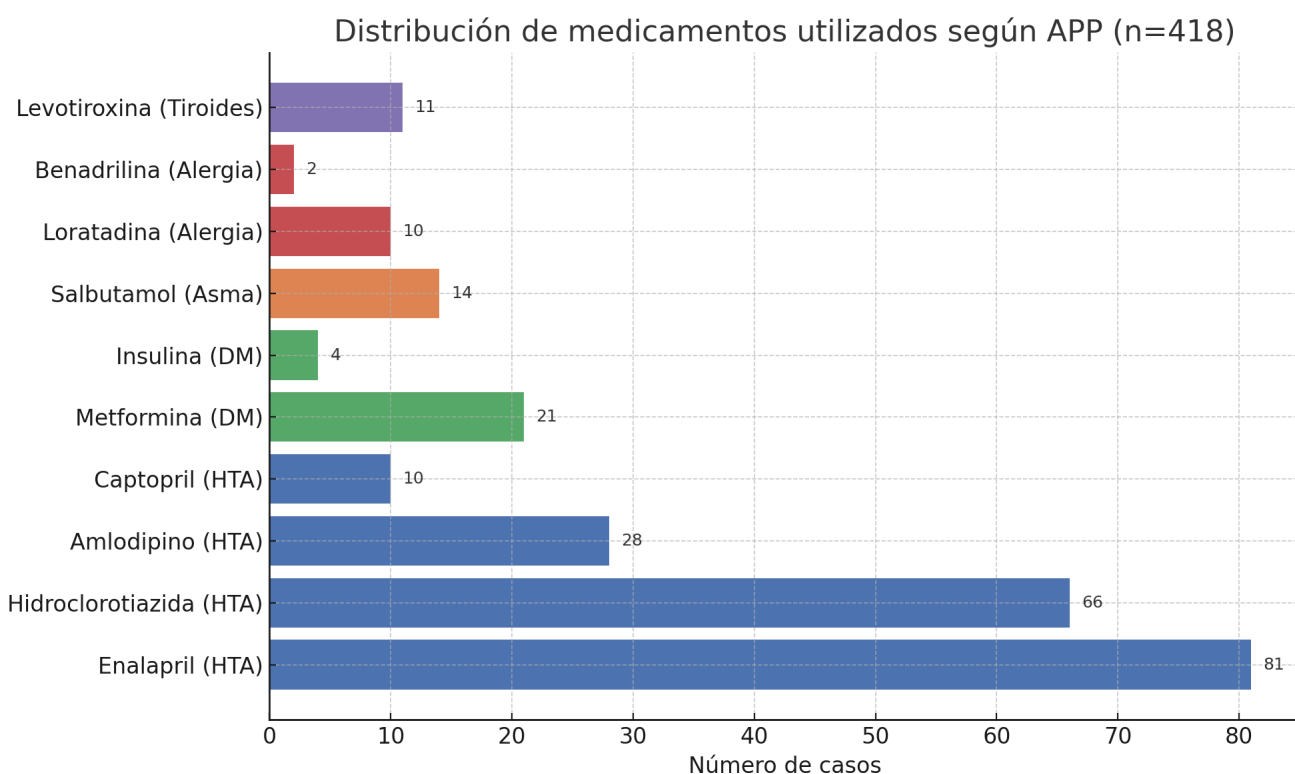


Figura 3. Distribución de medicamentos utilizados por los trabajadores del IPK según sus antecedentes patológicos personales (n=418).

En la Tabla 2 y Figura 4 se muestra la frecuencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en trabajadores del IPK posterior a la reactivación. Mediante el ensayo inmunocromatográfico se obtuvo que la IgM solo fue positiva en 1 caso, el cual no va a ser objeto de análisis en este estudio, por el contrario, la IgG tuvo más resultados positivos 400/418 (95,7%) al igual que el UMELISA SARS-COV-2 IgG, 404/406 (99,5%).

Método		Negativo		Positivo		Total	
		N	%	N	%	N	%
Ensayo inmunocromatográfico	IgM	417	99,8	1	0,2	418	100,0
	IgG	18	4,3	400	95,7	418	100,0
UMELISA SARS-COV-2		2	0,5	404	99,5	406	100,0

Tabla 2. Frecuencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 posterior a la reactivación en Trabajadores del IPK, 2022.

Positividad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 según técnica diagnóstica (n=418)

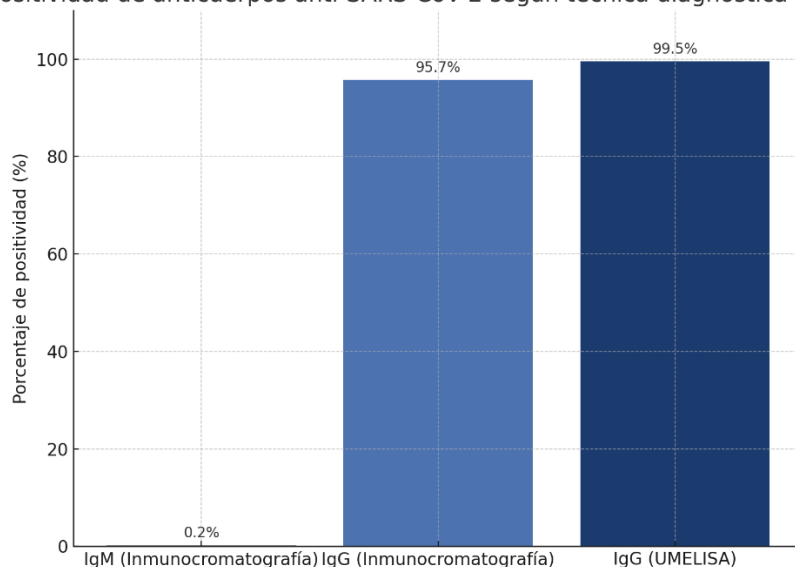


Figura 4. Porcentaje de positividad para anticuerpos IgM e IgG en trabajadores del IPK tras el refuerzo con SOBERANA 01, evaluado mediante inmunocromatografía y UMELISA (n=418).

Como se observa en la Tabla 3 y figura 5 con el ensayo inmunocromatográfico, 301 (75,6%) fueron mujeres que resultaron positivas al ensayo de anticuerpo IgG, la mayoría de trabajadores fueron de color de la piel blanca 197 (49,9%), y 132 (33,0%) presentaron edades comprendidas entre 51 y 60 años ($p>0,05$), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los positivos y negativos con el anticuerpo IgG, lo que significa que las características demográficas están balanceadas respecto a los resultados de ambas pruebas.

Con el ensayo UMELISA SARS-COV-2 IgG, 304 (76%) mujeres fueron positivas a IgG, 199 (50%) fueron de color de piel blanca, predominio de 51 a 60 años 138 (34,2%) ($p>0,05$) sin significación estadística entre positivos y negativos con el anticuerpo IgG.

		Ensayos						Chi-cuadrado	
		Inmunocromatográfico			UMELISA			p-valor	
		Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Total	Inmuno cromatográfico	UMELISA
Sexo	Masculino	97	7	104	98	0	98	0,164	0,422
	Femenino	301	11	312	304	2	306		
Color de piel	Blanca	197	11	208	199	1	200	0,423	0,749
	Negra	74	3	77	73	0	73		
	Mestiza	124	3	127	126	1	127		
Grupo de Edad	19-30	66	1	67	63	0	63	0,282	0,314
	31-40	62	2	64	62	0	62		
	41-50	97	2	99	96	1	97		
	51-60	132	9	141	138	0	138		
	61-70	32	3	35	34	1	35		
	71-80	11	1	12	11	0	11		
	Total	400	18	418	404	2	406		

Tabla 3. Correlación de las variables sociodemográficas y los resultados con los ensayos inmunocromatográfico y UMELISA SARS-COV-2 IgG.

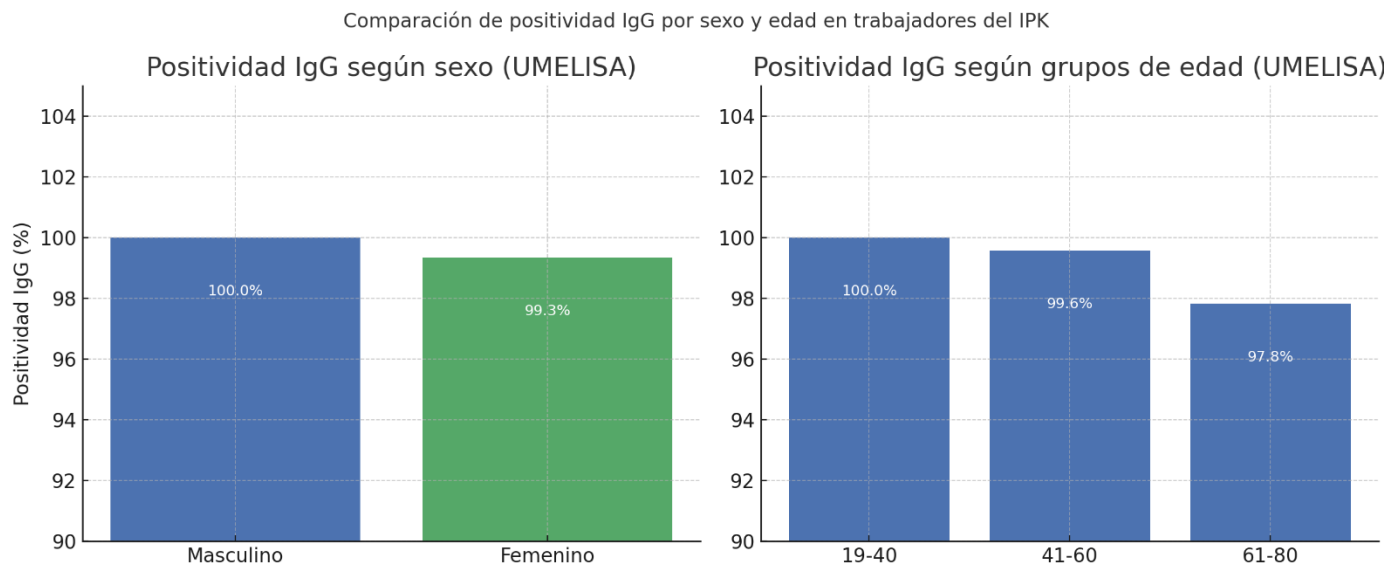


Figura 5. Comparación de la positividad de IgG según sexo y grupos de edad en trabajadores del IPK tras refuerzo con SOBERANA 01. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos ($p>0,05$).

En la tabla 4 y figura 6 se muestra que los antecedentes patológicos personales analizados con los ensayos inmunocromatográfico y el UMELISA SARS-COV-2 ($P>0,05$) no hay diferencia entre los que dieron positivos y los negativos en cuanto al anticuerpo IgG, lo que significa que los APP están balanceados respecto a los resultados de ambas pruebas.

	Ensayos						Chi-cuadrado	
	Inmunocromatográfico			UMELISA			p-valor	
	Positivo	Negativo	Total	Positivo	Negativo	Total	Inmuno cromatográfico	UMELISA
HTA	133	7	140	137	0	137	0,620	0,312
Asma Bronquial	44	2	46	43	0	43	0,988	0,626
Diabetes Mellitus	32	2	34	34	0	34	0,637	0,668
Alergia	27	1	28	27	0	27	0,843	0,705
Enfermedad de la glándula tiroidea	16	2	18	18	0	18	0,146	0,760
Cáncer	9	0	9	9	0	9	0,520	0,831
Enfermedad Cardíaca	7	1	8	8	0	8	0,249	0,841
Total	400	100,0%	18	100,0%	418	100,0%		

Tabla 4. Correlación de los APP y los resultados con los ensayos inmunocromatográfico y UMELISA SARS-COV-2 IgG.

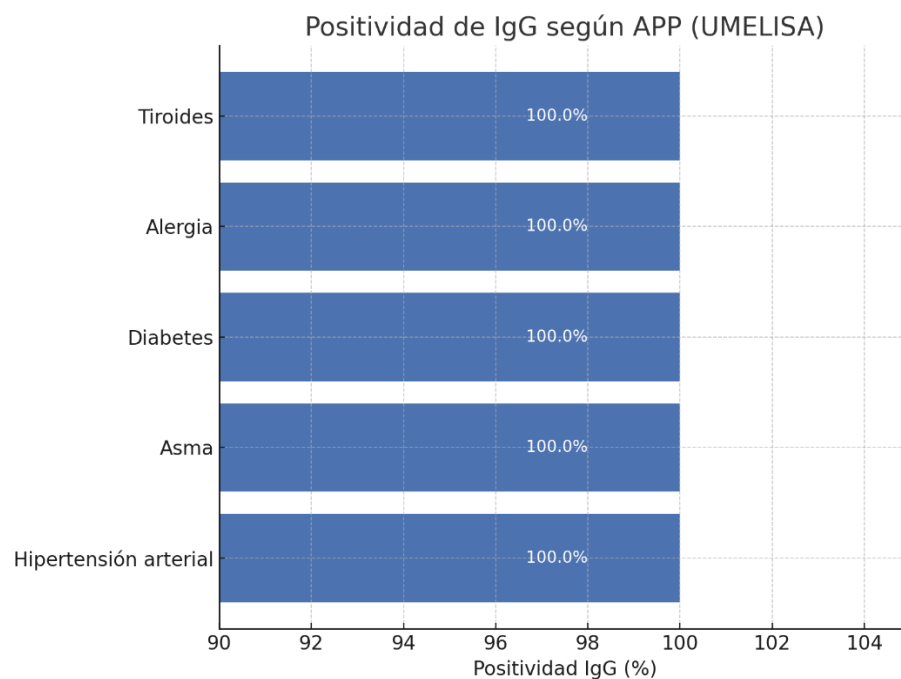


Figura 6. Porcentaje de positividad de IgG tras refuerzo con SOBERANA 01 en trabajadores del IPK según antecedentes patológicos personales (APP), evaluada mediante UMELISA. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

En la distribución de la ingestión de medicamentos y su correlación con el ensayo inmunocromatográfico y UMELISA SARS-COV-2 IgG, se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los que dieron positivos y los que dieron negativo al anticuerpo IgG ($p>0,05$).

En tabla 5 y Figura 7 se muestra la correlación entre el antecedente de padecer COVID-19 entre la primera vacunación y el refuerzo. Con el ensayo inmunocromatográfico 75 (18,5%) fueron positivas, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los positivos y los negativos en cuanto al anticuerpo IgG. ($p<0,05$). Con el UMELISA SARS-COV-2, 74 (18,2%) fueron positivas, y no se encontró significación estadística ($p>0,05$). La sensibilidad de ambas pruebas es alta o sea la probabilidad de identificar correctamente a los enfermos, sin embargo, la especificidad es baja o sea la probabilidad de detectar la ausencia de enfermedad en sujetos sanos.

	Padeció COVID-19 entre la primera vacunación y el refuerzo						Chi-cuadrado	
	Inmunocromatográfico			UMELISA			p-valor	
	Enfermo	Sano	Total	Enfermo	Sano	Total	Inmuno cromatográfico	UMELISA
Positivo	75	325	400	74	330	404	0,043	0,503
Negativo	0	18	18	0	2	2		
Total	75	343	418	74	332	406		
Inmunocromatográfico	Valor	IC95%		Valor	IC95%			
Sensibilidad (%)	100,0	99,3	100,0	100,0	99,3	100,0		
Especificidad (%)	5,25	2,74	7,75	0,60	0,00	1,59		
Índice de validez (%)	22,3	18,1	26,4	18,7	14,8	22,6		
Valor predictivo + (%)	18,75	14,8	22,7	18,3	14,4	22,2		
Valor predictivo - (%)	100,0	97,2	100,0	100,0	75,0	100,0		
Prevalencia (%)	17,94	14,1	21,7	18,2	14,4	22,1		
Índice de Youden	0,05	0,03	0,08	0,01	0,00	0,01		

Tabla 5. Correlación de los Antecedentes de COVID-19 y los resultados con los ensayos inmunocromatográfico y UMELISA SARS-COV-2 IgG.

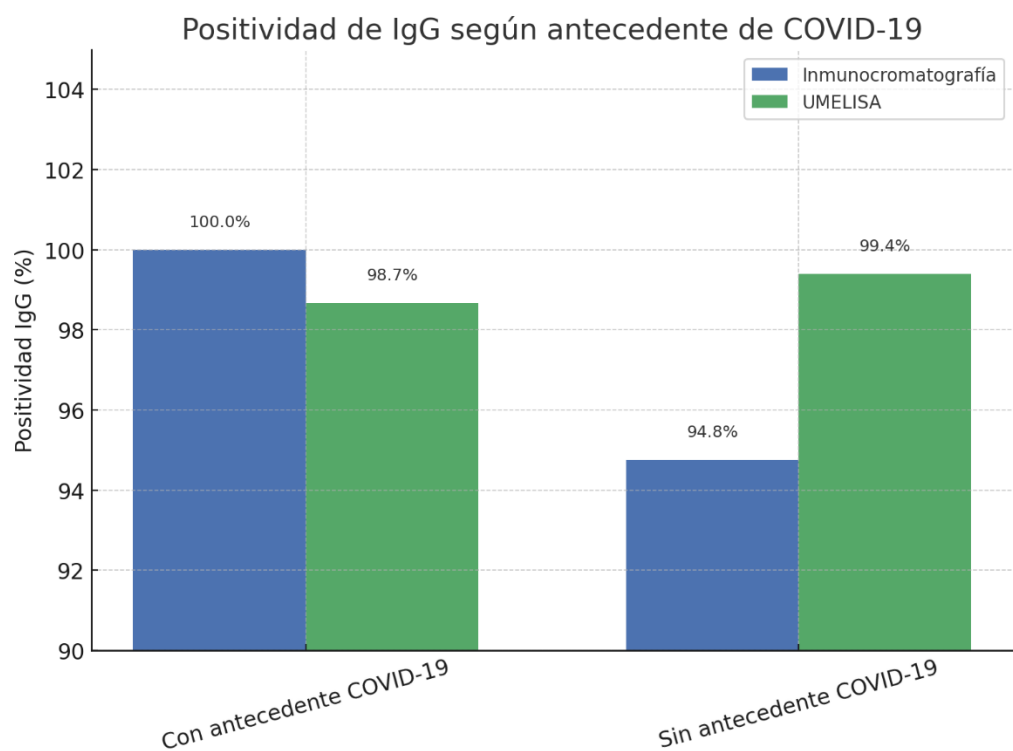


Figura 7. Porcentaje de positividad de IgG en trabajadores del IPK tras refuerzo con SOBERANA 01 según antecedente de COVID-19 previo, evaluado mediante inmunocromatografía y UMELISA. Se observó asociación significativa en inmunocromatografía (p=0,043), mientras que en UMELISA no se detectaron diferencias (p=0,503).

DISCUSIÓN

El personal sanitario constituye un grupo de alto riesgo frente a SARS-CoV-2. El contagio ha sido mayor entre trabajadores de primera línea —aquellos con contacto directo con pacientes— que en la población general. Dentro de este grupo, los trabajadores de “puerta de entrada” (paramédicos o personal de áreas de recepción aguda) y quienes participan en procedimientos generadores de aerosoles presentan un riesgo aún más elevado de hospitalización.⁸

En varios países, incluidos Estados Unidos, Reino Unido, Alemania e Italia, los adultos que laboran en entornos de alto riesgo, como los centros de salud, son elegibles para recibir refuerzos de la vacuna contra la COVID-19. No obstante, la evidencia que respalda esta estrategia sigue siendo objeto de debate. La vacunación en este grupo no solo responde a criterios de protección individual, sino también al deber ético de prevenir la transmisión y salvaguardar la capacidad de atención, un principio ya establecido con otras inmunizaciones obligatorias en salud, como las de influenza y hepatitis B.⁹

La experiencia internacional muestra que la aplicación masiva de vacunas ha permitido estudiar la evolución de la inmunidad y su efectividad. Diversos trabajos han evidenciado una disminución progresiva de los títulos de anticuerpos neutralizantes, tanto con vacunas de ARNm como con vectores virales (por ejemplo, Ad26.COV2-S de J&J/Janssen). Sin embargo, la inmunidad celular ha mostrado persistencia por al menos seis meses después de la segunda dosis, lo que motivó el debate sobre la necesidad de un refuerzo.¹⁰

Estudios observacionales han confirmado que la eficacia frente a la infección disminuye a los 5–6 meses posteriores a la segunda dosis, si bien la protección contra hospitalización y enfermedad grave se mantiene más estable.¹¹

En este trabajo, se evaluó la respuesta de anticuerpos IgG en trabajadores del IPK un mes después del refuerzo con SOBERANA 01. Se observó una positividad del 95,7% mediante ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral Realy Tech. Resultados comparables se reportaron en un estudio realizado en Estados Unidos con la vacuna Pfizer y el ensayo EASY CHECK COVID-19 IgM/IgG,¹² donde la positividad para IgG fue del 95%. De forma similar, en Sudáfrica, usando el ensayo ORIENT GENE COVID-19, el 82,3% de los trabajadores —vacunados con Johnson & Johnson, Pfizer y AstraZeneca— fueron positivos a IgG. En este último caso, la administración de un refuerzo estuvo motivada por la rápida expansión de la variante Ómicron, que se convirtió en la cepa dominante.¹³

Ambos estudios internacionales muestran resultados alineados con los obtenidos en el presente trabajo, reforzando la importancia de los refuerzos en personal sanitario como parte de las estrategias de inmunización global.

En esta investigación, el ensayo UMELISA SARS-CoV-2 IgG mostró una positividad del 99,5%, valor superior al obtenido con el ensayo inmunocromatográfico. Esta diferencia se explica porque las técnicas inmunoenzimáticas poseen mayor sensibilidad que las de flujo lateral. Aunque las pruebas rápidas ofrecen ventajas —rapidez (15 minutos), simplicidad de ejecución, versatilidad en el tipo de muestra y ausencia de necesidad de equipamiento costoso o personal altamente especializado—, su sensibilidad es menor.

Por el contrario, el sistema UMELISA aprovecha la alta afinidad entre estreptavidina y biotina, amplificando la señal fluorescente, lo que le confiere elevada sensibilidad y especificidad. Además, su carácter semiautomático permite el cálculo, validación e interpretación automática de resultados. El hecho de que la tecnología SUMA sea de desarrollo nacional refuerza su atractivo para su uso en la red de salud cubana.

Resultados internacionales respaldan este hallazgo: en Italia, usando el inmunoensayo Diasorin Trimeric Spike IgG Liaison XL y la vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNTech, se alcanzó el 100% de positividad tras el refuerzo.¹⁴ En Israel, un estudio prospectivo en trabajadores sanitarios con el ensayo ADVIA Centaur SARS-CoV-2 IgG (Siemens) reportó una positividad del 98,6% a los 42 días del refuerzo con la misma vacuna.¹⁵ En Turquía, personal de salud vacunado inicialmente con Coronavac recibió refuerzo homólogo o heterólogo con BNT162b2, alcanzando un 99% de positividad medida con el ensayo SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott).¹⁶ Los estudios mencionados, realizados en Italia, Israel, Turquía y Polonia, muestran cifras comparables a las obtenidas en el presente trabajo, lo que aporta respaldo internacional al uso de la vacuna cubana SOBERANA 01.

En nuestra serie, dos trabajadores del IPK resultaron negativos al UMELISA un mes después del refuerzo; ambos mayores de 40 años. Uno era hipertenso y el otro no presentaba antecedentes patológicos personales

(APP). Este hallazgo podría relacionarse con la inmunosenescencia, es decir, la disminución de la capacidad inmunitaria con la edad.^{17,18}

Tanto en el inmunocromatográfico como en UMELISA, la positividad predominó en mujeres, en personas con piel blanca y en el grupo de 51 a 60 años. Evidencias previas muestran que las diferencias fisiológicas por sexo influyen en la respuesta inmune, probablemente por factores genéticos ligados al cromosoma X y por el papel de las hormonas sexuales en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa. Resultados similares se han observado con otras vacunas cubanas, como la antihepatitis B.¹⁹

En Japón, un estudio en trabajadores sanitarios con esquema homólogo BNT162b2 y refuerzo heterólogo con BNT162b2 o mRNA-1273 reportó mayor positividad en mujeres (66,6% y 58%, respectivamente).²⁰ En Turquía, con Coronavac y BNT162b2, también predominó el sexo femenino (58%), con aumento de seropositividad a 99% tras el refuerzo, lo que sugiere que las mujeres podrían generar una respuesta de IgG más intensa que los hombres.²¹

En cuanto a los APP, en este estudio predominaron la hipertensión arterial, el asma bronquial y la diabetes mellitus. Las vacunas cubanas estimularon la respuesta humoral de forma independiente a estas condiciones, sin diferencias estadísticamente significativas entre positivos y negativos para IgG.

En Polonia, un estudio en trabajadores de la salud evaluó anticuerpos contra la proteína N —indicativos de infección— y contra RBD —relacionados con la vacunación—. Los antecedentes patológicos personales (APP) más frecuentes fueron hipertensión arterial (HTA), asma bronquial, diabetes mellitus tipo II, hipertiroidismo y obesidad. Se alcanzó un 99% de positividad en IgG tras el refuerzo con BNT162b2, sin diferencias significativas entre positivos y negativos, hallazgo coincidente con el presente estudio.

En Indonesia, también en personal sanitario, se observó que la HTA se asociaba a menor respuesta de IgG tras vacunación con Coronavac, considerándose un factor de menor inmunidad y mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.²² En cambio, en Indonesia se determinó que los APP estaban asociados a la respuesta de IgG. Se constató que había una fuerte tendencia a la disminución de la respuesta inmune en los trabajadores con HTA. Aquí se plantea que son determinantes importantes de respuesta de anticuerpo más baja y son recurrentes de la enfermedad. En este estudio la vacuna inactivada Coronavac fue la empleada. Sin embargo, el asma, alergia, la diabetes mellitus, el cáncer, enfermedad pulmonar y la incidencia de enfermedad recurrente no presentaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de anticuerpos.²³

En Israel, con refuerzo de BNT162b2, se encontró 95% de positividad en trabajadores con APP como enfermedades cardíacas o tabaquismo, sin títulos bajos detectables y sin casos de HTA.²⁴ En nuestra investigación, la ingesta de medicamentos —incluidos antihipertensivos como enalapril, hidroclorotiazida, amlodipino y captopril— no influyó en la positividad IgG en ninguno de los dos ensayos (inmunocromatográfico y UMELISA).

Respecto al antecedente de COVID-19 entre la vacunación inicial y el refuerzo, con el ensayo inmunocromatográfico 75 trabajadores (18,9%) resultaron positivos, con diferencias estadísticamente significativas entre positivos y negativos ($p < 0,05$). Con UMELISA, 74 (18,2%) fueron positivos, sin significación estadística ($p > 0,05$). En Milán (Italia), tras refuerzo con BNT162b2, el 19% de los trabajadores había enfermado entre la primera vacunación y el refuerzo; la positividad IgG fue del 99%, asociándose a menor riesgo de COVID-19 sintomático.

En Alemania, el ensayo Elecsys Roche mostró que algunos trabajadores vacunados con dos dosis de AstraZeneca contrajeron COVID-19 antes del refuerzo. Se observó una disminución de la protección a los seis meses, y el refuerzo heterólogo con BNT162b2 o mRNA-1273 elevó la positividad anti-S1-RBD-SARS-CoV-2 al 98%, sin diferencias significativas entre vacunas ($p > 0,05$).²⁵

El presente estudio se desarrolló en un contexto marcado por el final de la ola de la variante Delta, con elevada presión asistencial y aumento de casos graves y fatales. En marzo de 2022, la llegada de Ómicron provocó una ola más pequeña, en un escenario de mayor cobertura vacunal y mejores condiciones sanitarias. Un elemento distintivo de la población cubana es la confianza en los productos biotecnológicos nacionales, lo que facilitó la implementación exitosa del estudio de intervención y la posterior campaña de refuerzo en noviembre-diciembre.

Los altos niveles de positividad IgG un mes después del refuerzo fortalecen la confianza en la estrategia aplicada, confirmando que SOBERANA 01, 02 y Plus inducen una respuesta inmune robusta y comparable con vacunas de uso internacional. Estos resultados constituyen un respaldo sólido al empleo de las vacunas cubanas en personal de riesgo.

El estudio aporta evidencia local robusta que concuerda con recomendaciones internacionales sobre la administración de refuerzos a las poblaciones vulnerables y enfatiza la necesidad de tomar decisiones basadas en datos, equidad y vigilancia continua.

Conclusiones

En la población estudiada predominó el sexo femenino, el color de piel blanca y el rango de edad entre 51 y 60 años. Los antecedentes patológicos personales más frecuentes fueron la hipertensión arterial, el asma bronquial, la diabetes mellitus, las alergias y las enfermedades de la glándula tiroidea. Estos hallazgos aportan un perfil clínico y sociodemográfico de referencia para futuros estudios en personal sanitario.

La primo-vacunación con SOBERANA probablemente indujo una inmunidad protectora, dado que la mayoría de los trabajadores no refirió antecedentes de COVID-19 antes de recibir la dosis de refuerzo. Los resultados del presente trabajo confirman la inmunogenicidad del esquema de vacunación y del refuerzo con SOBERANA 01, evidenciada en la alta proporción de individuos con anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 detectados tanto mediante el ensayo inmunocromatográfico como por la técnica UMELISA SARS-CoV-2 IgG.

La respuesta de anticuerpos IgG inducida por el refuerzo fue consistente en toda la población, independientemente de las características sociodemográficas, de los antecedentes patológicos y del uso de medicamentos. Sin embargo, el antecedente de infección previa por COVID-19 se asoció con una mayor positividad en la prueba inmunocromatográfica, lo que sugiere un posible efecto potenciador de la infección natural sobre la respuesta humoral tras la vacunación.

En la población estudiada predominó el sexo femenino, el color de piel blanca y el rango de edad entre 51 y 60 años. Los antecedentes patológicos personales más frecuentes fueron la hipertensión arterial, el asma bronquial, la diabetes mellitus, las alergias y las enfermedades de la glándula tiroidea. Estos hallazgos aportan un perfil clínico y sociodemográfico de referencia para futuros estudios en personal sanitario.

Finalmente, los resultados obtenidos abren varias perspectivas de investigación y aplicación. Entre ellas se encuentran el desarrollo de estudios longitudinales para evaluar la durabilidad de las respuestas humoral y celular más allá de un mes y su correlación con títulos neutralizantes; la promoción de investigaciones multicéntricas que comparen la respuesta a SOBERANA 01 en esquemas heterólogos y homogéneos en diferentes poblaciones y grupos etarios; y la evaluación de la eficacia frente a variantes de preocupación mediante ensayos de neutralización y vigilancia genómica integrada. Asimismo, sería relevante explorar la combinación de UMELISA con pruebas de inmunidad celular para establecer correlatos de protección más completos, así como analizar el impacto de estas evidencias en políticas públicas orientadas a la priorización de refuerzos en trabajadores de la salud y a la definición de modelos de despliegue que equilibren la equidad

global con la protección local. Estos enfoques permitirán transformar los hallazgos en recomendaciones operativas y en evidencia científica de base para el diseño de estrategias vacunales sostenibles a mediano y largo plazo.

Contribución de los autores: Conceptualización: L.R., C.M., M.G., M.G.; Curación de datos: T.L., L.R., C.V.; Análisis formal: T.L., L.R., C.M., C.V.; Investigación: T.L., L.R., C.M., C.V.; Metodología: T.L., L.R., C.M., C.V.; Administración del proyecto: M.G.; Recursos materiales: M.G.; Supervisión: L.R.; Validación: T.L., C.V.; Visualización: L.R., C.M.; Redacción – borrador original: T.L., L.R., C.M., C.V.; Redacción – revisión y edición: T.L., L.R., C.M., C.V.

Conflictos de intereses: Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. (2020) The Continuing 2019-nCoV Epidemic Threat of Novel Corona Virus to Global Health—The Latest 2019 Novel Corona Virus Outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 91,264-266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
2. Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J R Soc Med* [Internet]. Agosto de 2003 [citado 6 de febrero de 2020];96(8):374-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539564/>
3. Deng, S.-Q.; Peng, H.-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 575. <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
4. Cuba divulga el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 (MINSAP). *Boletín Epidemiológico Semanal: Protocolo de actuación nacional para la covid-19*. Infomed: IPK, 2020, 11 de mayo de 2020.
5. Picazo JJ. Vacuna frente al COVID-19. *Revista Española de Quimioterapia*, ISSN-e 0214-3429, Vol. 34, Nº 6, 2021, págs. 569-598. doi:10.37201/req/085.2021
6. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Soberana 02A ,2021 [Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/en/ensayos/RPCEC00000347Sp>. 294. Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodríguez L, Sánchez Ramírez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Induces a Strong Neutralizing Immunity in Preclinical Studies. *ACS Chem Biol.* 2021;16(7):1223-33. DOI: 10.1021/acschembio.1c00272.
7. Shrotri, M.; Navaratnam, A.M.; Nguyen, V.; Byrne, T.; Geismar, C.; Fragaszy, E.; Beale, S.; Fong, W.L.E.; Patel, P.; Kovar, J. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet* 2021, 398, 385–387.
8. Cirillo N. Do healthcare workers need a COVID-19 vaccine booster? DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00782](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00782) www.thelancet.com/infection Vol January 22 2022.
9. Emanuel EJ, Skorton DJ. Mandating COVID-19 Vaccination for Health Care Workers. *Ann Intern Med.* 2021 Sep;174(9): 1308-1310.doi: 10.7326/M21-3150.
10. Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373(September (6561)):1372–1377,2021.

11. Falsey AR, Frencck RW, Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med* 2021 doi:10.1056/NEJMc2113468.
12. Higgins RL, Rawlings SA, Case J, Lee FY, Chan CW, Barrick B, Burguer ZC (2021) Longitudinal SARS-CoV-2 antibody stud using the Easy Check COVID-19 IgM/IgG lateral flow assay. *PLoS One*.2021 March 4;16(3): e0247797.doi: 10.1371/journal.pone.0247797.
13. Worsley CM, VAN der Mescht MA, Hoffman D, Meyer PWA, Ueckermann V. Rossouw TM. Decline in antibody responses to SARS-CoV-2 post-vaccination poses a risk to health care workers. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinF.2022.06.008>.
14. Salvagno GL, Henry Brandon MP, De Nitto S, Gianluca G, Lippi G Pigh L et al Effect of BNT162b2 booster dose on antiSARS-CoV-2 spike trimeric IgG antibodies in seronegative individuals <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0212> Received March 8, 2022; accepted March 9, 2022; published online March 18, 2022.
15. Spitzer A, Angel Y, Muradi O, Zeltser D, Hanoch S, Gold E and Goldiner S et al. Association of a Third dose of BNT162b2 Vaccine with Incidence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in Israel 341-349 doi:10.100/jama.2021.23641.
16. Çağlayand D, Süner AF, Şiyen N, Guzel I, Irmak G, Çelik M, Ergör A et al. An analysis of antibody response following the second dose CoronaVac and humoral response after booster dose with BNT162b2 or CoronaVac among healthcare works in Turkey *J. med virol* .2022 My;94(5):2212-2221.doi:101002/Jmv.27620.Epub 202feb3.PMID:35075655;PMC9015267.
17. Skrzat-Klapaczynska, A.; Bienkowski, C.; Kowalska, J.; Paciorek, M.; Puła, J.; Krogulec, D.; Stengiel, J.; Pawełczyk, A.; Perlejewski, K.; Osuch, S.; et al. The Beneficial Effect of the COVID-19 Vaccine Booster Dose among Healthcare Workers in an Infectious Diseases Center. *Vaccines* 2022, 10, 552. <https://doi.org/10.3390/ vaccines10040552>.
18. Bartleson.JM., Radenkovich D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer D, and Verdin E. *Nature Aging*,2021 SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00114-7>.
19. Pedreñeñ A, Subarón Mosquera J, Muñoz N, Tene D, and Robalino J. The disadvantage of men against COVID-19. Analysis of the influence of sex on the immune response to SARS-CoV-2 infection.doi:10.32457/ijmas. v8i3.1572
20. Zumaeta Villena E, González Griego A, Ramírez Albajes V, and Figueroa Barrios R. Immunogenicity of Cuban recombinant vaccine against hepatitis B IN Peruvian health workers. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000;19(1):43-9)
21. Hibino M, Watanabe S, Kamada R, Tobe S, Maeda K, Horiuchi S, and Kondo T, Antibody Response to the BNT162B2 mRNA vaccine in healthcare workers in hospital in Japan: A comparison of two assays for anti spick protein immunoglobulin G *Internacional Medicine the Japanese Society of internal Medicine* Doi: <https://doi.org/10.2169/Internalmedicine8704-21>,
22. Saltoğlu N, Öykü Dinç H, Balkan I, Can G, Özbey D, Beytur N A, keskin E, et al. Heterologous booster COVID-19 vaccination elicited potent immune responses in HCWs <https://doi.org/10.1016/j.daigmicrobio.2022.115758>
23. Soegiarto G, Wulandari L, Purnomosari D, Dhia Fahmita K, Ikhwan Gautama H, Hadmoko S, Fetarayani D, et al. Hypertension is associated with antibody response and breakthrough infection in Healthcare Workers following vaccination with inactivated SARS-CoV -2. [hppts://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.059](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.059).
24. Hussein K, Dabaja-Younis H, Szwarcwort-Cohen M, Almog R, Leiba R, Weissman A, et al. Immunogenicity and SARS-CoV-2 infection following the fourth BNT162b2 booster dose among Healthcare Workers. Doi 10.3390/vaccines11020283.
25. Pani A, Romandini A, Schianchi A, Senatore M, Gagliardi OM, Gazzanica G, et al. Antibody Response to COVID-19 Booster Vaccination in Healthcare Works. doi.10.3389/fimmu.2022.872667.

26. Brehm TT, Ullrich F, Thompson M, Kuchen J, Schwinge D, Huber S, et al. Tree Separate Spike Antigen Exposures by COVID-19 Vaccination or SARS-CoV-2 infection Elicit Strong humoral immune response in Healthcare Workers <https://doi.org/10.3390/vaccines10071086>.

Received: July 14, 2025 / **Accepted:** August 19, 2025 / **Published:** September 15, 2025

Citation: Lisboa T, Rodríguez L*, Montalvo C, Viada C, Álvarez D, Garcés M, Gascón M, Guzmán M, Oropesa SI. Alta inmunogenicidad tras refuerzo con SOBERANA 01 en trabajadores sanitarios del IPK: estudio postvacunal. *Bionatura Journal*. 2025;2(3):11. doi:10.70099/BJ/2025.02.03.11

Additional Information

Correspondence should be addressed to: licel@ipk.sld.cu

Peer Review Information. *Bionatura Journal* thanks the anonymous reviewers for their contribution to the peer review of this work using Reviewer Locator.

ISSN: 3020-7886

All articles published in *Bionatura Journal* are freely and permanently accessible online immediately after publication, with no subscription charges or registration barriers.

Editor's Note: *Bionatura Journal* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).