

INMUNOGENICIDAD Y EVENTOS ADVERSOS DE VACUNA SARS-CoV-2 EN TRABAJADORES DE SALUD

VICENTE JUÁREZ¹, GABRIELA MARINA², CLAUDIA RAMÓN², MARIANGELES PARENTIS²; LORENA MAMANÍ²,
GUSTAVO A. RÚA³, MARIA E. CRESPO ESPINDOLA¹, EMILIO A. BUSCHIAZZO¹, MARIANA M. ACIAR¹,
LEILA N. BELBRUNO¹, MARÍA B. LECUMBERRI¹, ANA C. RALLE¹, JUAN M. LUNA MURILLO¹,
LUCÍA DELGADO⁴, IVANNA MIRANDA CÁCERES⁴, JUAN P. BONNAL⁵,
VALERIA E. GUZMAN⁵, BERNARDO A. EDELCO⁵

¹Sector Reumatología, ²Sector Laboratorio Virología, ³Programa de Laboratorio, Sector Enfermería, ⁴Sector Administrativo, ⁵Servicio de Infectología, Hospital Señor del Milagro Salta, Argentina

Dirección postal: Vicente Juárez, Sector Reumatología, Hospital Señor del Milagro, Av. Sarmiento 675, 4440 Salta, Argentina

E-mail: vtejuarez@gmail.com

Recibido: 2-VII-2023

Aceptado: 12-I-2024

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos adversos y la respuesta inmune de anticuerpos IgG anti S1 SAEA-CoV-2 en el personal de Salud del Hospital del Milagro de la ciudad de Salta, posterior a recibir dos dosis de vacuna COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo de cohorte desde marzo de 2021 hasta abril 2022. Se recolectaron datos demográficos, clínicos, eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación (ESAVI) y se tomaron dos muestras de sangre para medir los niveles de anticuerpos.

Resultados: Participaron 408 voluntarios, 401 (98%) fueron vacunados con Sputnik-V. La edad promedio fue de 45.5 años con predominio del sexo femenino (71%). Los ESAVI fueron reportados en 188 (46.1%) y 121 (29.7%) luego de la primera y segunda dosis respectivamente ($p < 0.001$). Estos eventos fueron mayormente de carácter leve y transitorios, más frecuentes luego de la primera dosis. El primer dosaje de anticuerpos fue positivo en 99% con una media de títulos de 9.7 (SD 3.7). El segundo dosaje fue positivo en 88% con una media de títulos de 6.4 (SD 4.4). Los participantes con antecedentes de infección y dosajes previos positivos mostraron títulos significativamente más altos de anticuerpos ($p < 0.001$).

Conclusión: Los ESAVI reportados fueron mayoritariamente leves y transitorios. La vacunación masiva y la administración de la dosis recomendada son esenciales

para lograr una inmunidad colectiva efectiva. La mayoría de los trabajadores de la salud vacunados desarrollaron anticuerpos y aquellos que cursaron la enfermedad previa a la vacunación presentaron títulos significativos más elevados de anticuerpos.

Palabras clave: vacuna COVID-19, serología, inmunogenicidad, efectos adversos

Abstract

Immunogenicity and adverse events of SARS-CoV-2 vaccine in health workers

Introduction: The aim of this study was to evaluate the adverse effects and immune response associated with IgG anti S1 SAEA-CoV-2 antibodies among health-care workers at Señor del Milagro Hospital in Salta city, after receiving two doses of COVID-19 vaccine.

Methods: A prospective cohort study was carried out from March 2021 to April 2022. Demographic, clinical data, adverse events supposedly attributed to vaccination (AEFIs) were collected and two samples were taken to measure serum antibody levels.

Results: 408 volunteers participated, 401 (98%) were vaccinated with Sputnik-V. The average age was 45.5 years with a predominance of the female sex (71%). AEFIs were reported in 188 (46.1%) and 121 (29.7%) after

the first and second doses respectively ($p < 0.001$). These events were mostly mild and transient, more frequent after the first dose. The first antibody test was positive in 99% with a mean titer of 9.7 (SD 3.7). The second dosage was positive in 88% with a mean titer of 6.4 (SD 4.4). Participants with a history of infection and previous positive testing showed significantly higher antibody titers ($p < 0.001$).

Conclusion: The AEFIs reported were mostly mild and transient. Mass vaccination and administration of the recommended dose are essential to achieve effective herd immunity. The majority of vaccinated healthcare workers developed antibodies and those who had the disease prior to vaccination had significant antibody titers.

Key words: COVID-19 vaccine serology, immunogenicity, adverse effects

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- De 372 participantes con inmunización completa para virus COVID-19 en el Hospital Señor del Milagro (Salta), 99% presentaron dosajes de anticuerpos positivos.
- Los títulos de anticuerpos fueron significativamente mayores en los que tenían infección previa.
- Los eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación fueron de carácter leve y transitorio en 46% y 29% luego de la primera y de la segunda dosis, respectivamente.

Contribución

- Este estudio, como otros previos, muestra que la vacuna ADN a vector viral aplicada al personal de salud presentó un buen desempeño en generar anticuerpos neutralizantes y una tasa relativamente elevada de eventos adversos supuestamente atribuidos a la vacunación, si bien los mismos fueron en su mayoría leves y transitorios.

El coronavirus SARS-CoV-2, agente causal de la pandemia COVID-19, causó la muerte de 6.991.842 millones de personas a nivel mundial

y 130.000 en nuestro país, con un gran impacto socioeconómico^{1,2}. El Ministerio de Salud de la Nación, como organismo rector del sistema de salud en Argentina, diseñó el “Plan Estratégico de vacunación contra el COVID-19”³. Mediante Disposición 955/22, la agencia ANMAT autorizó la vacuna SPUTNIK-V con estudios de fase II³, iniciando las campañas de vacunación masivas en diciembre de 2020. Las primeras vacunas fueron administradas en forma gratuita al personal sanitario. Esta vacuna producida por el Instituto Nacional de Investigaciones Epidemiológicas y Microbiológicas Gamaleya de Moscú, fue desarrollada en la plataforma de las vacunas contra el virus Ébola y MERS, siendo la misma un subtipo de vacuna a vector, basada en adenovirus rAd tipo 26 (rAd26) y rAd tipo 5 (rAd5), los cuales transportan el gen SARS-CoV-2 completo de glicoproteína S (Spike). La vacuna se administra por vía intramuscular en dos dosis con un intervalo de 21 días^{4,5}.

Los antígenos administrados por vectores adenovirales son conocidos por producir inmunidad humoral y celular luego de una simple dosis, sin embargo, el uso de dos aplicaciones produce una inmunización de mayor duración⁶⁻⁸. Por otro lado, el personal docente recibió vacunas Sinopharm, a virus inactivado, de origen chino⁹⁻¹¹.

El objetivo de este estudio fue reportar los eventos adversos y evaluar la seroconversión de anticuerpos IgG neutralizantes inducida por la vacuna aplicada al personal de salud.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, observacional, que incluyó personal hospitalario que recibió un esquema con dos dosis de vacunas Sputnik.V, Sinopharm o Astra-Zéneca.

Se invitó al personal de los diferentes sectores del hospital Señor del Milagro de Salta a participar en forma voluntaria, a responder una encuesta y a la extracción de muestras de sangre para dosaje de anticuerpos.

La encuesta se realizó en el momento de la extracción de la primera muestra de sangre. Se registraron datos demográficos, ocupación, comorbilidades, y antecedente de infección previa a la vacunación de COVID-19. Se interrogó sobre eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación (ESAVI) y la necesidad de administración de medicación oral, parenteral o de internación, para cuan-

tificar la gravedad de los mismos. Se obtuvo del laboratorio de virología el registro de anticuerpos SARS-CoV-2 de aquellos participantes que habían realizado el dosaje antes de la vacunación.

Se realizó en dos oportunidades el dosaje de anticuerpos IgG específicos contra Spike que contiene el sitio de unión al receptor, RBD (*Receptor Binding Domain*) del SARS-CoV-2, mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de anticuerpos IgG específicos contra el virus SARS-CoV-2 en suero o plasma, de manufactura nacional, COVIDAR IgG. Los resultados fueron expresados en Relación de Positividad (RP) que fue obtenido por la relación entre la densidad óptica de la muestra y del testigo. Se consideraron reactivas las muestras para anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 con un valor de DO 450 nm más alto que el límite superior de la zona gris.

El protocolo fue realizado siguiendo las normas éticas vigentes y fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Señor del Milagro. Los participantes firmaron un consentimiento informado escrito antes de ingresar al estudio.

Aspectos estadísticos

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas en medias y desvíos estándar. Se compararon las variables categóricas mediante test de chi cuadrado o test exacto de Fisher, y las continuas mediante test T de Student o Mann-Whitney según su tipo de distribución. Se consideró significativa una $p < 0.05$. El análisis se realizó con el programa Jamovi 2.2.5.

Resultados

De 705 trabajadores del hospital, 408 (58%) aceptaron participar del estudio. Las encuestas fueron realizadas al momento de la extracción de la primera muestra de sangre, desde el 4 de marzo de 2021 hasta el 5 de abril de 2022. Fueron analizadas 519 muestras.

La edad promedio de los participantes fue de 45.5 años (DS 11.3), con predominio del sexo femenino (71%). Las características demográficas y serológicas de los participantes se muestran en Tablas 1 y 2.

Las comorbilidades más frecuentes reportadas fueron hipertensión arterial (HTA) 57 (14%), tabaquismo 27 (7%), hipotiroidismo 25 (6%), síndrome metabólico / diabetes mellitus (DM) 24 (6%) y enfermedad pulmonar crónica 4 (1.0%). Noventa y uno de los participantes con comorbilidades se encontraban bajo tratamiento médico,

Tabla 1 | Características demográficas y serológicas de los miembros del personal de salud vacunados

Variable	Frecuencia
Edad en años -	45.5 ± 11.3
Sexo femenino	291/408 (71.3)
Altura en cm - X (DS)	163 ± 9.7
Peso en kg -	74.3 1± 5.5
IMC -	27.3 ± 5.4
Infección previa por SARS-CoV-2	144/408 (35.3)
Seroconversión a los 70 días de la 1ª. dosis -	368/372 (98.9)
Seroconversión luego de los 242 días	129/147 (87.7)
Dosaje positivo de Ac previo a la vacunación	76/269 (28.2)

IMC: índice de masa corporal, Ac: Anticuerpos
Los datos se presentan como media ± desvío estándar, o como número y (%)

Tabla 2 | Ocupación del personal vacunado (n = 408)

Ocupación	n (%)
Enfermeros	114(27.9)
Médicos	85 (20.8)
Personal de mantenimiento	60(14.7)
Auxiliares	56(13.7)
Administrativos	37(9.1)
Bioquímicos	27(6.6)
Profesional no asistente	8(2.0)
Nutricionistas	6(1.5)
Psicólogos	5(1.2)
Fisioterapeutas	6(1.5)
Odontólogos	3(0.7)
Capellán	1(0.2)

Los datos se presentan como número y (%)

de los cuales 20 recibían tratamiento con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina I (IECA), y 3 con antagonistas de receptores de la enzima convertidora de angiotensina II (ARA II), 2 con amlodipina, 4 con betabloqueantes, 24 con metformina y 6 con insulina.

La mayoría de los participantes recibió vacuna Sputnik-V, 401/408 (98%) (Tabla 3).

Los intervalos de tiempo entre la aplicación de las vacunas y los dosajes de anticuerpos se muestran en la Tabla 4 y la Figura 1.

Tabla 3 | Tipo de vacunas administradas (total= 408)

Vacuna administrada	n (%)
Sputnik V	401 (98.3)
Sinopharm	6 (1.5)
Astra-Zeneca	1 (0.2)

Tabla 4 | Media de intervalos de tiempo entre la administración de vacuna y dosajes previo y posterior de anticuerpos

Intervalo de tiempo	Intervalo en días (media)
1ª. y 2ª. dosis de vacuna	33
1a dosis vacuna y 1er. dosaje de anticuerpos	76
1ª. dosis vacuna y 2º. dosaje de anticuerpos	257
1º. y 2º. dosaje de anticuerpos	181
Dosaje previo y 1er. dosaje de anticuerpos	138
Dosaje previo y 1ª. dosis de vacuna	62

El primer dosaje de anticuerpos (n=372) resultó positivo en 368 participantes (99%), con una media de títulos de anticuerpos específicos de 9.7 (DS 3.7). El segundo dosaje se realizó en 147 participantes, siendo positivos en 129 (88%) con una media de títulos de anticuerpos de 6.4 (DS 4.4). Al comparar los resultados de los títulos de anticuerpos entre los que presentaron infección previa o dosaje de anticuerpos positivos, se encontró que el resultado de los mismos fue significativamente superior que en aquellos que no presentaron infección previa, y en los que el dosaje de anticuerpos fue negativo (Figs. 2 y 3).

No se encontraron diferencias significativas en los títulos de anticuerpos cuando se analizaron los mismos en relación al sexo, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades como HTA o tratamientos con IECA o ARA-II.

Los ESAVI se reportaron en el 46% y 29% ($p < 0.001$) de los participantes, luego de la 1era y 2da dosis de vacuna respectivamente. Fueron de carácter leve y transitorio (Tabla 5), requiriendo tratamiento sintomático en 4 vacunados, por vía oral, 4 por vía parenteral después de la 1era

dosis; 7 requirieron tratamiento por vía oral y 4 por vía parenteral después de la 2da dosis. Los ESAVI fueron más frecuentes en mujeres que en varones ($p < 0.001$) y entre los que presentaron infección previa ($p < 0.001$). No se encontraron estas diferencias cuando se analizó la segunda dosis en relación al sexo e infección previa.

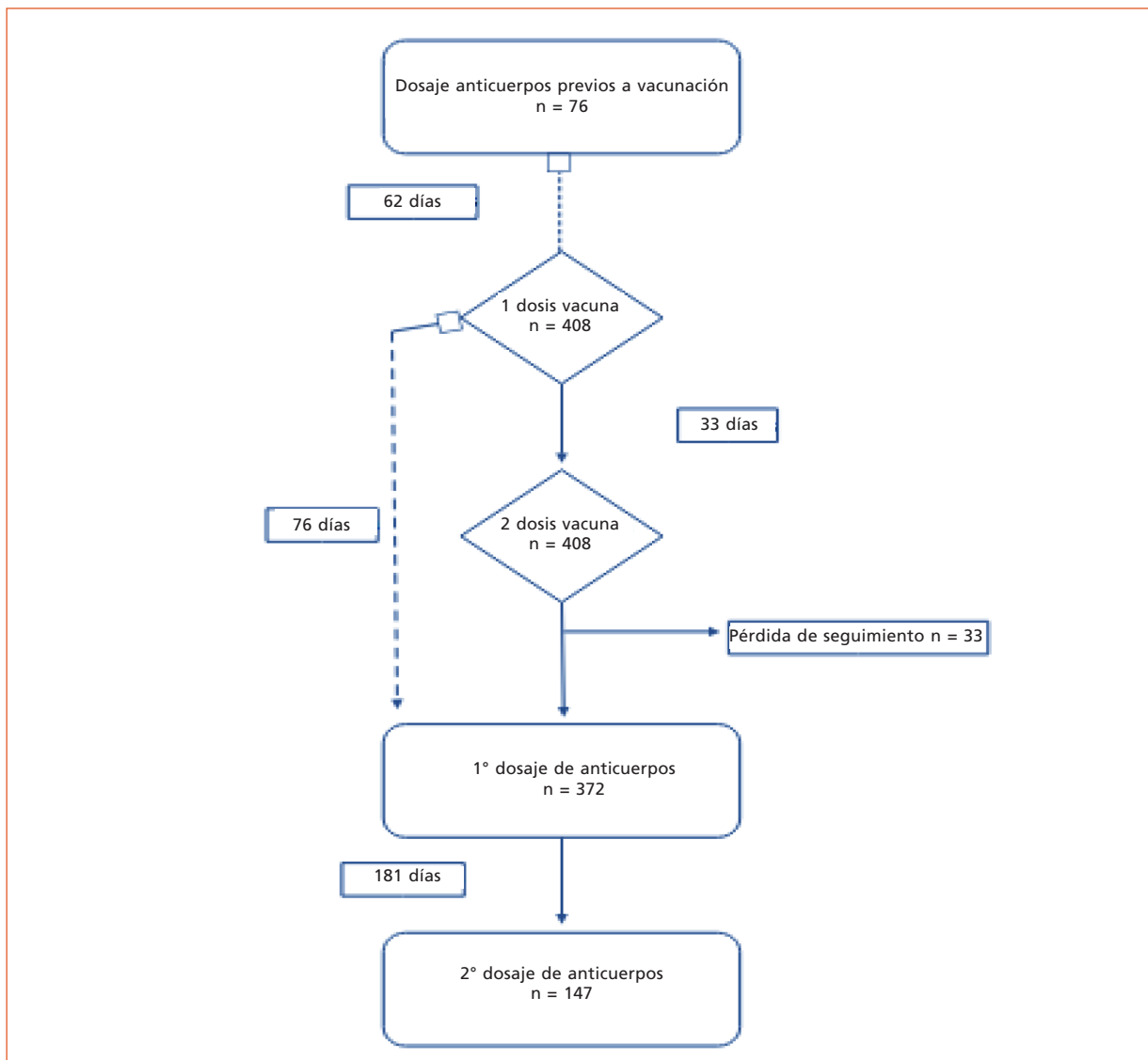
Discusión

En nuestro estudio, el 98% de los 408 participantes recibió vacunas Sputnik-V. Luego de la aplicación del esquema completo de vacuna, observamos una tasa de seroconversión de 99% en la generación de respuesta inmunológica en el primer dosaje realizado, que indican la efectividad de estas vacunas para estimular una respuesta inmunológica robusta.

Estos resultados coinciden con los ensayos originales de Logunov y col., de fase II y III de Sputnik V, en donde se observó una efectividad de 100% y 98% respectivamente para la generación de respuestas serológicas^{4,5}. En concordancia con nuestros hallazgos, el estudio de Blanco y col. encontró una tasa de seroconversión del 97%¹². Otro estudio de Rovere y col. en el Hospital Vélez Sarsfield de la Ciudad de Buenos Aires encontró una positividad en los títulos de anticuerpos en 99% de los participantes¹³. En nuestro estudio, uno de los pacientes que recibió Sputnik-V presentó dosaje de anticuerpos negativo luego de la primera muestra, posteriormente se realizó un nuevo dosaje de anti Spike IgG por electroquimioluminiscencia Elecsys Roche, en otro laboratorio, obteniendo un valor de 7.90 U/ml siendo el valor de referencia positivo ≥ 0.80 .

Destacamos que la mayoría de las personas infectadas por SARS-CoV-2 generaron títulos detectables de anticuerpos, con tasas de seroconversión del 90% con pananticuerpos anti Spike, en el estudio de Godbjartsson, e IgG e IgM anti Spike en el estudio de Wang^{14,15}. Si bien los títulos de anticuerpos generados por la infección son significativamente menores a los producidos por la vacuna, no se conoce si existe un valor de corte que confiera protección para la infección con determinado valor de anticuerpos; esto refuerza la importancia de la vacunación, que puede ser beneficiosa en pacientes que hayan presentado infección previa por COVID-19.

Figura 1 | Tiempos transcurridos entre las diferentes intervenciones realizadas

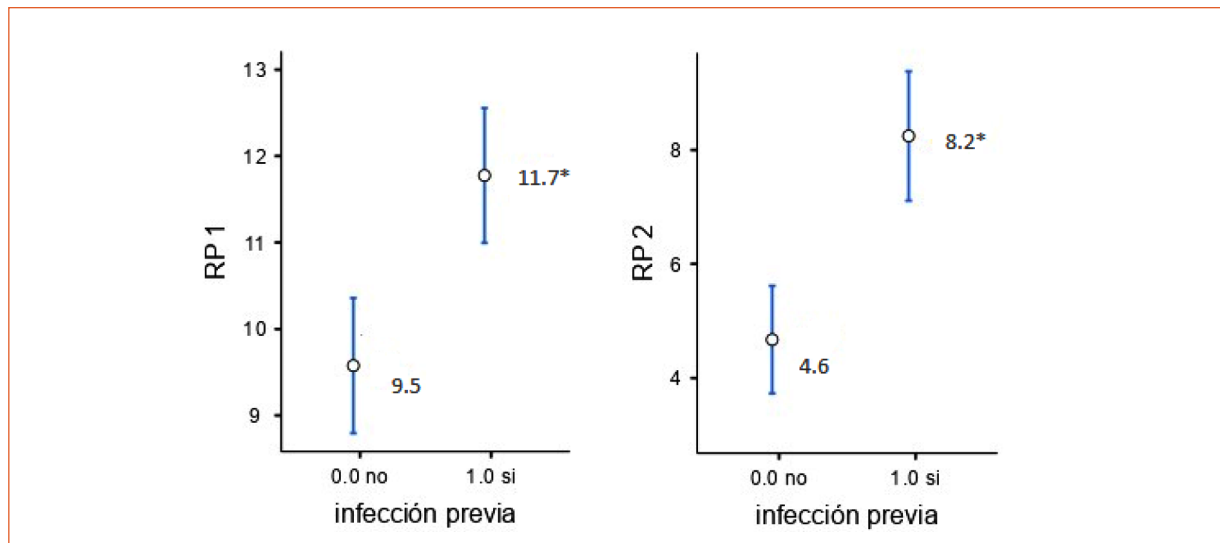


En nuestro estudio, al igual que en el ya mencionado de Rovere y col.¹³, los títulos de anticuerpos en quienes se vacunaron y presentaron infección previa fueron significativamente más elevados que en los que no presentaron infección previa. La inmunogenicidad de las vacunas puede requerir dos dosis, como se ha mencionado en el estudio de Claro y col.¹⁶. Asegurar la administración de ambas dosis, como se recomienda, es esencial para garantizar una respuesta inmunológica robusta y sostenida. Otros estudios, como el de McGee y col.¹⁷, en el que se

analizaron las diferencias en la respuesta inmunológica de diferentes vacunas, muestran que la respuesta inmune producida por la infección es más débil y de menor duración en comparación con la inducida por la vacuna.

Varios autores han analizado la respuesta inmune serológica luego de la inmunización con la vacuna Sputnik-V. Entre ellos, los estudios de Castro Dopico y col., Blanco y col., Dan y col., Rovere y col., Rossi y col., y Zare y col., respaldan la efectividad de la vacuna en la inducción de respuesta de anticuerpos y la generación de memo-

Figura 2 | Niveles de anticuerpos a los 76 (RP1) de la 1ª. dosis de vacuna, y 181 (RP2) días después, en participantes con o sin infección previa



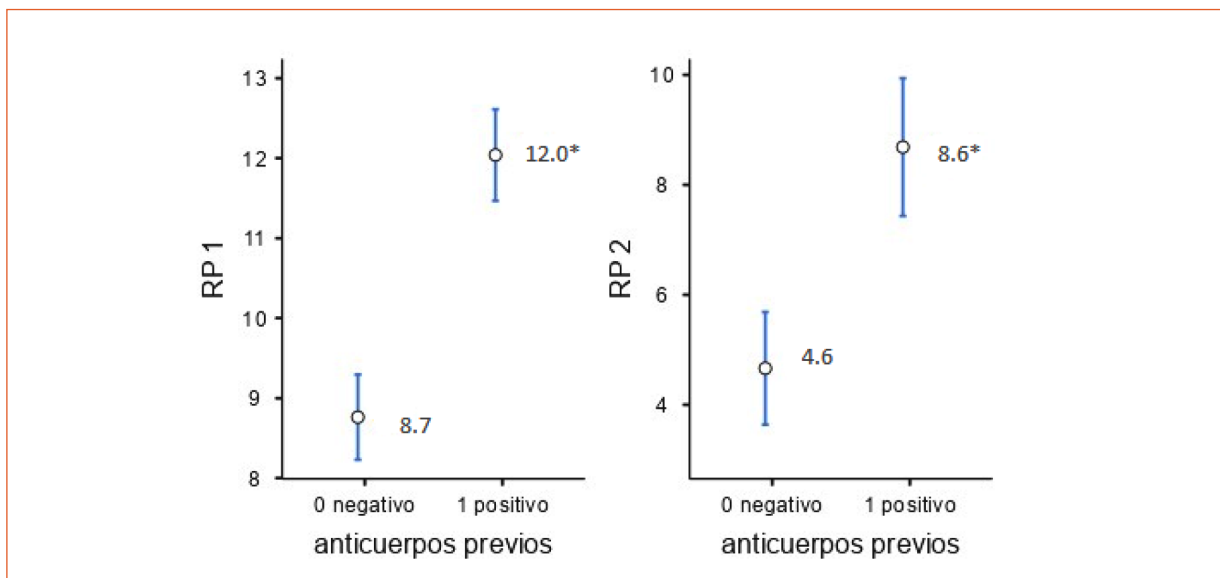
* $p < 0.001$. RP: Relación de positividad

Diferencia de los valores de las medias en los títulos de anticuerpos dosados en participantes con y sin infección previa a la vacunación

	Sin infección previa	Con infección previa	P
RP 1	9.5 (3.4)	11.7(2.7)	<0.001
RP 2	4.6(4.1)	8.2(4.0)	<0.001

Mann-Whitney RP: Relación de Positividad.

Figura 3 | Niveles de anticuerpos a los 76 días (RP1) de la 1ª. dosis de vacuna, y 181 (RP2) días después, en participantes según anticuerpos positivos y negativos previos a la vacunación



* $p < 0.001$. RP: Relación de positividad

	Sin anticuerpos positivos previos	Con anticuerpos positivos previos	P
RP 1	8.7 (3.7)	12.0 (2.8)	<0.001
RP 2	4.6 (4.1)	8.6 (4.1)	<0.001

Mann-Whitney RP: Relación de Positividad

Tabla 5 | Eventos adversos reportados luego de la 1era y 2da dosis (n= 408)

Evento reportado	1ª. Dosis N (%)	2ª. Dosis N (%)	P valor
Total	188 (46.1)	121 (29.7)	< 0.001
Artralgias/mialgias	94(23.0)	63(15.4)	<0.001
Fiebre/sensación febril	74(18.2)	38(9.3)	<0.001
Cefalea	55(13.5)	33(8.1)	<0.001
Dolor local	33(8.1)	18(4.4)	<0.001
Astenia	27(6.6)	16(3.9)	<0.48
Otras	13(3.2)	21(5.1)	<0.08

Otras: lipotimias, acúfenos, vértigos, dolor abdominal, somnolencia

Eventos adversos reportados en números y porcentajes

Los datos se presentan como número y (%)

ria inmunológica^{13, 18-21}. Otros estudios con vacunas ARN mensajero (ARNm) como los de Kramer y col. y Saadat y col. observaron que la primera dosis de la vacuna actúa como un refuerzo en individuos previamente infectados^{22,23}.

Es importante tener en cuenta las limitaciones de nuestro estudio, tales como la falta de grupo control y el mayor número de participantes que se sometieron al primer dosaje de anticuerpos, con respecto al segundo. Estas limitaciones deben considerarse al interpretar los resultados y podrían abordarse en futuras investigaciones. Por otro lado, solamente se estudió la inmunogenicidad sérica y no la inmunidad celular.

Con respecto a los efectos adversos, en línea con otros trabajos, encontramos que las mujeres reportaron más ESAVI que los varones; estos fueron más frecuentes después de la primera dosis que de la segunda (49% vs. 29%). Esto difiere de lo observado con las vacunas basadas en ARNm, en que se ha informado una tasa menor de ESAVI en general, pero a diferencia con nuestro estudio, una mayor incidencia de eventos adversos después de la segunda dosis^{24,25}.

En cuanto a la seguridad de la vacuna, la mayoría de los estudios han demostrado que los ESAVI son leves. En el estudio de fase III de Logunov y col. los autores reportaron 94% de eventos adversos de grado 1 o leves. Los eventos graves fueron raros y no se consideraron asociados a la vacunación⁵. Otros estudios, como el de Chahla y col. y Jarunoswski y col., encontraron eventos adversos leves y moderados como dolor, fiebre, fatiga y cefalea^{26,27}. El estudio de Rosas Diez efectuado en 491 pacientes en hemodiálisis

que fueron vacunados, detectó mayor número de ESAVI con el segundo componente que con el primero, 28% y 20%. Los síntomas con el segundo componente fueron percibidos como peores, si bien este estudio reportó que 12% de los participantes recibieron antipiréticos previamente a la administración del segundo componente. Otro estudio, de Paggoto y col. sobre ESAVIs auto-reportados en 707 vacunados, halló que, con el primer componente de la vacuna Sputnik-V, un 71% reportó al menos un ESAVI. En un 57%, se trató de reacciones locales. El 5% (n:34) presentó eventos adversos graves y un paciente debió ser hospitalizado. La tasa de ESAVI fue mayor entre las mujeres²⁸⁻³⁰.

La Campaña Nacional de Vacunación contra COVID-19 se inició el 29 de diciembre de 2020 y la vacuna Sputnik V fue la más utilizada en su comienzo. Como parte de esta campaña, los miembros del personal de salud fueron los primeros en ser vacunados. Se registraron eventos adversos relacionados con la vacuna, siendo los más comunes fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, reacciones locales, diarrea, vómitos, náuseas y reacciones alérgicas. Se observaron cuadros de anafilaxia en personas con antecedentes de alergia grave. Es esperable que, con la introducción de una nueva vacuna aprobada en situación de emergencia, la sensibilidad del sistema de vigilancia sea muy alta al inicio de las campañas de vacunación. Según el 19º informe de seguridad de vacunas 2021, 2.7% de los eventos fueron reportados como graves de acuerdo con la clasificación de OMS/OPS²⁸.

Otra limitación de nuestro estudio es que los ESAVIs fueron auto-reportados en el momento de la encuesta, por lo que no hubo un seguimiento a lo largo del estudio ni tampoco fueron cotejados con el Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SISA).

En resumen, nuestros resultados respaldan la eficacia de la vacuna ADN a vectores rAd 26-S y rAd5-S en la inducción de una respuesta inmunológica. Se observaron una alta tasa de seroconversión y niveles significativamente más altos de anticuerpos en individuos previamente infectados. Al igual que en otros estudios,

encontramos que las mujeres reportaron más eventos adversos que los varones y en el caso de esta vacuna, estos fueron más frecuentes posterior a la primera dosis.

La vacunación masiva y la administración de la dosis recomendada son esenciales para lograr una inmunidad colectiva efectiva y para controlar la propagación del virus.

Agradecimientos: Al personal de salud que participó del estudio.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. OMS. Enfermedad por coronavirus(COVID-19), 9 de agosto de 2023. En [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)); consultado diciembre 2023.
2. Worldmeter, December 2023. En <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/argentina/>; consultado diciembre 2023.
3. Ministerio de salud de la Nación. Plan estratégico para la vacunación contra la COVID-19 en la República Argentina. 23 de diciembre 2020. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/coronavirus-vacuna-plan-estrategico-vacunacion-COVID-19-diciembre-2020>; consultado mayo 2023.
4. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396: 887-97.
5. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397: 671-81.
6. Tatsis N, Ertl HCJ. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther* 2004; 10: 616-29.
7. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13: 613-20.
8. Dozhikova IV, Tokarskaya EA, Dzharullaeva AS, et al. Virus – vectored Ebola vaccine. *Acta Nature* 2017;9: 4-11.
9. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 39-51.
10. Basu A. Review of: efficacy, safety, and lot to lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152): a double-blind, randomised, controlled phase 3 trial. *Qeios* 2021; doi:10.32388/r013ib.
11. Chen H, Huang Z, Chang S, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Sinopharm BBIBP-CorV) coadministered with quadrivalent split-virion inactivated influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in China: a multicentre, non-inferiority, open-label, randomised, controlled, phase 4 trial. *Vaccine* 2022; 40: 5322-32.
12. Blanco S, Salomé Konigheim B, Diaz A, et al. Evaluation of the Gam-COVID-Vac and vaccine-induced neutralizing response against SARS-CoV-2 lineage P.1 variant in an Argentinean cohort. *Vaccine* 2022; 40: 811-8.
13. Rovere P, Lauerli A, Diaz A, Dabusti G, Valdez P. Seroprevalencia de anticuerpos anti S1 SARS-COV-2 en trabajadores vacunados con Sputnik V en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 895-901.
14. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in iceland. *N Engl J Med* 2020; 383: 1724-34.
15. Wang H, Yuan Y, Xiao M, et al. Dynamics of the SARS-CoV-2 antibody response up to 10 months after infection. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 1832-4.
16. Claro F, Silva D, Rodriguez M, Rangel HR, de Waard

- JH. Immunoglobulin G antibody response to the Sputnik V vaccine: previous SARS-CoV-2 seropositive individuals may need just one vaccine dose. *Int J Infect Dis* 2021; 111: 261-6.
17. McGee C, Shi M, House J, et al. Longitudinal serological surveillance for COVID-19 antibodies after infection and vaccination. *Microbiol Spectr* 2022; 10: e0202622.
 18. Castro Dopico X, Ols S, Loré K, Karlsson Hedestam GB. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J Intern Med* 2022; 291: 32-50.
 19. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371: eabf4063.
 20. Rossi AH, Ojeda DS, Varese A, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after a single dose. *Cell Rep Med* 2021; 2: 100359.
 21. Zare H, Rezapour H, Mahmoodzadeh S, Fereidouni M. Prevalence of COVID-19 vaccines (Sputnik V, AZD-1222, and Covaxin) side effects among health-care workers in Birjand city, Iran. *Int Immunopharmacol* 2021; 101: 108351.
 22. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 1372-4.
 23. Saadat S, Rikhtegaran Tehrani Z, Logue J, et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. *JAMA* 2021; 325: 1467-9.
 24. Mueller S. Challenges and opportunities of mRNA vaccines against SARS-CoV-2: a multidisciplinary perspective. Springer Nature 2023; doi: org/10.1007/978-3-031-18903-6.
 25. Yegorov S, Kadyrova I, Negmetzhanov B, et al. Sputnik-V reactogenicity and immunogenicity in the blood and mucosa: a prospective cohort study. *Sci Rep* 2022; 12: 13207.
 26. Chahla RE, Tomas-Grau RH, Cazorla SI, et al. Long-term analysis of antibodies elicited by SPUTNIK V: a prospective cohort study in Tucumán, Argentina. *Lancet Reg Health Am* 2022; 6: 100123.
 27. Jarynowski A, Semenov A, Kamiński M, Belik V. Mild adverse events of Sputnik V vaccine in Russia: social media content analysis of telegram via deep learning. *J Med Internet Res* 2021; 23: e30529.
 28. Informes de seguridad en vacunas. En: Argentina.gob.ar [Internet]. 5 Jan 2021 [cited 12 Jul 2023]. En: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equiposalud/informes-seguridad>; consultado mayo 2023.
 29. Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, et al. Active monitoring of early safety of Sputnik V vaccine in Buenos Aires, Argentina. *Medicina (B Aires)* 2021; 81:408-14.
 30. Rosas-Diez G, Papaginovic Leiva MM, Lombi F, et al. Safety and effectiveness of COVID-19 Sputnik V vaccine in dialysis patients. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 631-40.