



SECCIÓN CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Respuesta de anticuerpos anti-RBD del SARS-CoV-2 en leche materna de puérperas vacunadas con Abdala

Maylin Pérez Bernal ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3769-4857>
Carlos Hernández Díaz ¹ <https://orcid.org/0000-0003-4839-884x>
Rafael Ibargollín Ulloa ¹ <https://orcid.org/0000-0003-0643-8567>
Midialis Martínez Barrios ² <https://orcid.org/0000-0002-3810-7204>
Migdalia Soria Díaz ² <https://orcid.org/0000-0002-0743-8836>
Magali Delgado Rigo ¹ <https://orcid.org/0000-0002-3997-1256>
Dayamí Dorta Hernández ¹ <https://orcid.org/0000-0002-0985-2037>
Enrique Rosendo Pérez Cruz ¹ <https://orcid.org/0000-0002-3997-1256>
José Manuel Sánchez Ríos ¹ <https://orcid.org/0009-0002-5269-3796>

¹ Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Sancti Spiritus. Sancti Spiritus, Cuba

² Servicio de Neonatología. Hospital General Camilo Cienfuegos. Sancti Spiritus, Cuba

*Autor para la correspondencia: maylin.perez@cigb.edu.cu

RESUMEN

Introducción: Se detectó un vacío en el conocimiento sobre la respuesta inmunitaria anti-SARS-CoV-2 que generan en leche materna las vacunas de subunidad proteica, como Abdala. **Objetivo:** Analizar la respuesta de anticuerpos anti-RBD del SARS-CoV-2 en leche materna de puérperas (5 y 9) semanas después de 3 dosis de Abdala, y de no vacunadas pero infectadas con SARS-CoV-2. **Métodos:** Estudio observacional analítico unicéntrico para pesquisar y titular los anticuerpos IgA e IgG anti-RBD de la cepa Wuhan-Hu-1 y de la variante Ómicron BA.5 en leche materna. Se evaluaron los títulos neutralizantes de los anticuerpos en las vacunadas y se compararon con los generados por el SARS-CoV-2 en las no vacunadas. Se correlacionaron los títulos neutralizantes con las enfermedades crónicas no transmisibles, la paridad y la edad de las vacunadas. **Resultados:** En todas las vacunadas se detectaron anticuerpos IgA e IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1 y anti-RBD-Ómicron-BA.5, estos últimos con niveles inferiores a los anti-RBD-Wuhan-Hu-1. El isotipo IgA predominó sobre IgG. Los títulos neutralizantes fueron estables hasta las 9 semanas postvacunación y similares a los generados por la infección. Las enfermedades crónicas no transmisibles y la multiparidad correlacionaron con los títulos más bajos, pero no con la edad. **Conclusiones:** La vacuna Abdala genera en leche materna, (5 y 9) semanas después de 3 dosis, diferentes niveles de IgA e IgG anti-RBD-Ómicron BA.5 y anti-RBD-Wuhan-Hu-1. Los títulos neutralizantes de estos anticuerpos son similares a los generados por el SARS-CoV-2, y disminuyen en presencia de enfermedades crónicas no transmisibles o por la multiparidad.

Palabras clave: vacuna Abdala; IgA; IgG; SARS-CoV-2; anticuerpos neutralizantes

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

SARS-CoV-2 anti-RBD immune response in breast milk from puerperal women vaccinated with Abdala

ABSTRACT

Introduction: The immune response generated in breast milk by protein subunit anti-SARS-CoV-2 vaccines, such as Abdala, was unknown. **Objective:** To analyze the anti-RBD antibody response of SARS-CoV-2 in breast milk samples from postpartum women, 5 and 9 weeks after three doses of Abdala, and from unvaccinated but infected with SARS-CoV-2. **Methods:** A single-center analytical observational study was carried out to semi-quantify by titration the anti-RBD IgA and IgG antibodies of the Wuhan-Hu-1 strain and the Omicron BA.5 variant, in breast milk at both post-vaccination times. The neutralizing antibody titers in vaccinated women were evaluated and compared with those generated by SARS-CoV-2 infection. Neutralizing antibody titers were correlated to the presence of chronic noncommunicable diseases, parity and age of vaccinated participants. **Results:** In all breast milk samples from vaccinated women, IgA and IgG antibodies were detected against RBD-Wuhan-Hu-1 and anti-RBD-Omicron-BA.5, the latter with levels lower than those against RBD-Wuhan-Hu-1. The IgA isotype predominated over IgG. The neutralizing antibody titers were stable up to 9 weeks post-vaccination and in a magnitude similar to those generated by the infection. The presence of chronic noncommunicable diseases and multiparity correlated with the lowest titers, and these did not correlate with the age of the participants. **Conclusions:** Abdala vaccine generates in breast milk, 5 and 9 weeks after three doses, different levels of IgA and IgG anti-RBD-Omicron BA.5 and anti-RBD-Wuhan-Hu-1, with neutralizing titers similar to those generated by SARS-CoV-2. Neutralizing antibody titers decreased in the presence of chronic non-communicable diseases or due to multiparity.

Keywords: Abdala vaccine; IgA; IgG; SARS-CoV-2; neutralizing antibodies

INTRODUCCIÓN

La comunidad científica internacional tuvo un rol crucial en el estudio y la caracterización del SARS-CoV-2, y en la definición de estrategias de tratamiento y protección. ⁽¹⁾ Como nunca antes, científicos de todo el mundo lograron el rápido desarrollo de vacunas de diferentes plataformas, la mayoría de ellas activan el sistema inmunitario contra la proteína de la espiga (S) del SARS-CoV-2, una de las 4 proteínas estructurales del virus, que contiene dominio de unión al receptor (RBD), responsable de la interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el receptor para el ingreso a la célula hospedero. ^(2,3,4) Uno de los mecanismos de neutralización del SARS-CoV-2 de los anticuerpos que generan estas vacunas consiste en neutralizar la interacción RBD-ACE2 para bloquear la infección viral. ⁽⁴⁾

Abdala, una vacuna de subunidad proteica desarrollada y producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), de La Habana, se basa en el RBD recombinante, con la

secuencia descrita para la cepa Wuhan-Hu-1 (NCBI Acc. No. YP_009724390), expresado en *Pichia pastoris* (*Komagataella phaffii*). Se demostró el plegamiento correcto del antígeno purificado, como requisito necesario para la inducción de una respuesta de anticuerpos capaces de neutralizar el SARS-CoV-2, mediante la inhibición de la interacción del RBD con su receptor celular. ⁽⁵⁾ Abdala contribuyó a frenar la propagación del virus y a la reducción de la gravedad de la enfermedad y de la tasa de mortalidad por COVID-19 en Cuba.

No obstante, existe un problema práctico que justifica el presente trabajo: las vacunas anti-COVID-19 autorizadas no han sido aprobadas para los niños menores de 6 meses. ^(2,6) Aunque el virus tiende a ser menos grave en las personas jóvenes, los bebés que contraen la enfermedad tienen más riesgo de hospitalización en comparación con los niños mayores. ⁽²⁾ Además, se han notificado casos de enfermedad grave en este grupo etario. ⁽⁷⁾ Por tanto, es un grupo vulnerable que aún no está protegido contra la COVID-19.

La vacunación anti-SARS-CoV-2 durante el último trimestre del embarazo genera altos títulos de IgG contra la proteína S en la circulación materna, y los bebés nacidos de madres inmunizadas con vacunas ARNm reciben anticuerpos IgG anti-S mediante transferencia placentaria, que los protegen temporalmente contra la COVID-19. (8) La lactancia materna puede complementar esta protección, porque participa en la regulación inmunitaria en los primeros meses después del nacimiento. (9)

La literatura científica ha informado la presencia y actividad neutralizante de inmunoglobulinas de la leche humana, que reconocen la proteína S y el RBD del SARS-CoV-2 después de la vacunación. Los niveles y la permanencia en el tiempo de los isotipos IgA, IgG e IgM contra los antígenos virales han tenido un comportamiento muy variable, condicionados por factores como el tipo de vacuna y las dosis aplicadas. (2,10,11,12,13)

Este trabajo tuvo como objetivos analizar la presencia y los títulos de anticuerpos IgA e IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1 y anti-RBD-Ómicron BA.5 del SARS-CoV-2 en la leche materna, colectada de púrpas (5 y 9) semanas después de la tercera dosis de Abdala; evaluar los títulos neutralizantes del SARS-CoV-2 de los anticuerpos anti-RBD-Wuhan-Hu-1 generados por Abdala en la leche materna, respecto a los generados después de la COVID-19 en púrpas no vacunadas, y analizar la relación entre estos títulos y la paridad, la edad y la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en las vacunadas.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional analítico unicéntrico para analizar la respuesta de anticuerpos anti-RBD del SARS-CoV-2 en leche materna de púrpas vacunadas con Abdala, (5 y 9) semanas después de la tercera dosis, en comparación con la respuesta a la infección por SARS-CoV-2, 40 días o más después de la confirmación por RT-PCR, en púrpas no vacunadas. Se utilizaron muestras independientes de leche materna, obtenidas de púrpas en las salas de neonatología del Hospital Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus, entre el 30 de septiembre y el 26 de noviembre de 2021. El estudio se aprobó por el acuerdo 144/2021 del Comité de Ética del hospital. Las participantes se distribuyeron en 4 grupos según los criterios de inclusión:

- Grupo de estudio A: vacunadas con 3 dosis de Abdala, en la quinta semana después de la tercera dosis, y refirieron no haberse infectado con el SARS-CoV-2;
- grupo de estudio B: vacunadas con 3 dosis de Abdala, en la novena semana después de la tercera dosis, y refirieron no haberse infectado con el SARS-CoV-2;

- grupo de referencia C: no vacunadas con Abdala y con 40 días o más después de haber confirmado por RT-PCR la infección con SARS-CoV-2;
- control negativo: no vacunadas con Abdala y que refirieron no haberse infectado con el SARS-CoV-2.

Colecta y procesamiento de las muestras de leche materna

La colecta se realizó mediante extracción manual hacia un recipiente estéril, descartando las primeras (4 a 5) gotas. Las muestras se congelaron y transportaron en hielo hasta el CIGB de Sancti Spíritus. Allí se descongelaron en un baño termostático a 37 °C y se centrifugaron a 1300 g durante 15 min a 4 °C. La fase acuosa se separó de la capa grasa y se distribuyó en alícuotas de 200 µL en viales criogénicos que se almacenaron a -20 °C hasta el análisis.

Antígenos utilizados para los ELISA

El CIGB Habana suministró el RBD recombinante del SARS-CoV-2, con una secuencia que comprende los residuos N331-K529 de la proteína S de la cepa Wuhan-Hu-1, y el RBD recombinante correspondiente a la variante Ómicron BA.5. El Centro de Inmunología Molecular (CIM) suministró hFc-ACE2 recombinante, expresado en HEK293T, para el ensayo subrogado de neutralización.

Pesquisa de anticuerpos IgA e IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1 y anti-RBD-Ómicron BA.5

Se realizó con un ensayo ELISA optimizado mediante diseños factoriales completos. ¹⁴ El ELISA empleó placas Costar® 3590, recubiertas con 100 µL/pocillo de 10 µg/mL de RBD-Wuhan-Hu-1 o de RBD-Ómicron BA.5, disueltos en tampón carbonato-bicarbonato 100 mM (pH 9,6). Se colocaron 2 h en una incubadora a 37 °C (RETOMED, Cuba). A continuación, se aplicaron 3 lavados con 380 µL/pocillo de PBS con 0,05 % de Tween-20 (Sigma-Aldrich, Estados Unidos). Este tampón se utilizó para todos los pasos de lavado. Luego los pocillos se bloquearon con 380 µL de PBS con BSA 3 % (p/v) 1 h a 37 °C. Después de un lavado se agregaron 100 µL/pocillo de las muestras de leche materna, diluidas 1:100 con tampón de dilución, que consistió en PBS con BSA 1 % (p/v), que también se utilizó como blanco. Las placas se incubaron 1 h a 37 °C y después se lavaron 3 veces. Se aplicaron 100 µL/pocillo del anticuerpo anti-IgA humana-HRP (CBSSIgAH-HRP, CIGB Sancti Spíritus, Cuba) o del anti-IgG humana-HRP (Dako, Dinamarca), ambos diluidos 1:4000 con tampón de dilución, y permanecieron las placas 1 h a 37 °C. Luego de 3 lavados, se incubaron en la oscuridad con 100 µL/pocillo de 0,5 mg/mL de ortofenilendiamina (Sigma-Aldrich, Estados Unidos) en ácido cítrico 0,0243 M (Merck, Alemania), hidrógeno fos-

fato disódico 0,0514 M (Merck, Alemania) y peróxido de hidrógeno (Sigma-Aldrich, Estados Unidos) al 0,015 % (p/v), 20 min a 22 °C -25 °C. La reacción se interrumpió agregando 100 µL/pocillo de ácido sulfúrico 2 M (EMSURE, Estados Unidos) y se midió la absorbancia a 492 nm (A492 nm) en un lector de placas (LabSystems Multiskan® Plus, Finlandia). Se calculó un punto de corte (PC), para detectar anticuerpos IgA e IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1 y anti-RBD-Ómicron BA.5 en las muestras con valores de A492nm por encima de él: ⁽¹⁵⁾

$$PC = m (\text{Abs muestras neg}) + 2 \times DE$$

Donde m (Abs muestras neg): promedio de los valores de A492 nm, corregidos con el blanco, de las muestras del grupo control negativo,

DE: desviación estándar.

Titulación de los anticuerpos IgA e IgG anti-RBD del SARS-CoV-2 en las muestras de los grupos de estudio

Los títulos de anticuerpos IgA e IgG, contra los RBD Wuhan-Hu-1 y Ómicron BA.5, se evaluaron simultáneamente para cada muestra en una misma placa ELISA, siguiendo el protocolo anterior. Las muestras se diluyeron en serie con factor de dilución Fd = 2, desde 1:100 hasta 1:12800, para conformar las curvas de titulación de las muestras, Log Abs492 nm versus Log Fd, ajustadas mediante una regresión logística sigmoidea asimétrica de 5 parámetros, con GraphPad Prism 8.0.

Los títulos contra ambos RBD se determinaron interpolando el valor del PC (calculado como se indicó anteriormente) en la curva de titulación de cada muestra. Los datos de títulos de anticuerpos se normalizaron mediante transformación logarítmica. Se utilizó la prueba *t* de muestras relacionadas para comparar los títulos frente a ambos RBD ($p \leq 0,05$). Para definir el tamaño del efecto de la diferencia de las medias entre grupos se determinó la *d* de Cohen, mediante la fórmula (1): ⁽¹⁶⁾

$$d = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{DE_1^2 + DE_2^2}{2}}} \quad (1)$$

donde:

m_1 y m_2 : medias de los títulos de anticuerpos de los grupos,

DE1 y DE2: desviaciones estándar de los títulos de anticuerpos de los grupos.

Ensayo subrogado de neutralización de la interacción RBD-ACE2

Se recubrieron placas Costar® 3590 con 100 µL/pocillo de 5 µg/mL de hFc-ACE2, disuelto en PBS (pH 7,4) 3 h a 37 °C. Después de un lavado las placas se bloquearon con PBS

y BSA al 3 % (p/v) por 1 h a 37 °C. Durante el tiempo de bloqueo, las muestras de los grupos A, B, C y control negativo se diluyeron en serie 8 veces, con Fd = 4, desde 1:4 hasta 1:65536. Se colocaron en tubos eppendorf® y se incubaron (v/v) con el conjugado RBD(Wuhan-Hu-1)-HRP (CIGB, Sancti Spíritus) diluido 1:16000, 1 h a 37 °C. La incubación de este conjugado con tampón de dilución, fue el control positivo de la interacción RBD-ACE2. Transcurrida la hora 100 µL de las mezclas incubadas en tubos se agregaron a las placas recubiertas y bloqueadas y se dejaron 1 h a 37 °C. Las placas se lavaron 4 veces, se les añadieron 100 µL/pocillo de 0,6 mg/mL de ortofenilendiamina, disuelta en tampón fosfato-citrato (fosfato 0,2 M; citrato 0,1 M; pH 5,0) y peróxido de hidrógeno al 0,006 % (v/v), y se mantuvieron 20 min en la oscuridad de 22 °C a 25°C. La reacción se detuvo con 100 µL de ácido sulfúrico 2,66 M y se leyó la A492 nm. Punto de corte del ensayo (PC): valor de A492 nm por debajo del cual las muestras se consideraron inhibitoras de la interacción RBD(Wuhan-Hu-1)-ACE2.

$$PC = m (A492 \text{ nm}) - t(0,99; 7 \text{ gL; una cola}) \times DE$$

donde:

$m (A492 \text{ nm})$: media de 8 valores de A492 nm del control positivo,

gL: grados de libertad,

DE: desviación estándar.

El título de anticuerpos neutralizantes (TaN) de cada muestra fue la máxima dilución con anticuerpos detectables que inhiben la interacción RBD(Wuhan-Hu-1)-ACE2. Se determinó interpolando el PC en la curva de dilución de cada muestra, Log Abs492 nm versus Log Fd, ajustada mediante una regresión logística sigmoidea asimétrica de 5 parámetros con el GraphPad Prism 8.0.

La normalidad de los datos de TaN se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis ($p \leq 0,05$) a las 3 combinaciones de pares de grupos: A-B, A-C y B-C, para comparar entre ellos la media de los TaN ($p \leq 0,05$). El tamaño del efecto de la diferencia de las medias entre los grupos se calculó mediante la fórmula (2).

$$r_{\text{bis}} = 1 - \frac{2U}{n_1 \times n_2} \quad (2)$$

donde:

r_{bis} : correlación de rangos biserials,

U de Mann-Whitney,

n_1 y n_2 : número de participantes de cada grupo,

Se utilizaron los puntos de corte sugeridos por Domínguez-Lara para evaluar el tamaño del efecto de la diferencia en estudios comparativos. ⁽¹⁷⁾

Microneutralización viral en células Vero E6

Se seleccionaron las muestras con mayores TaN del ensayo subrogado, para realizar un ensayo de microneutralización viral tradicional utilizando la variante D614G del SARS-CoV-2. Los TaN de este ensayo se calcularon como la dilución más alta en la que el 50 % de las células permanecieron intactas, según la incorporación de rojo neutro en los pocillos de control sin virus agregado. Las comparaciones entre grupos, de los TaN calculados, se realizaron mediante una prueba de Kruskal-Wallis ($p \leq 0,05$).

Evaluación de la relación de los TaN con la edad, la paridad y las enfermedades crónicas no transmisibles en las participantes vacunadas

Se correlacionaron los TaN, obtenidos en el ensayo subrogado, con las correspondientes edades de las puérperas en cada grupo. Para correlacionar los TaN y la paridad al inicio de la vacunación, los grupos A y B se organizaron en 3 subgrupos cada uno: nulíparas (paridad = 0), primíparas (paridad = 1) y multíparas (paridad ≥ 2). Se utilizó la prueba de Spearman para todas las correlaciones, cuya fuerza se determinó utilizando la siguiente escala: valores de 0 correlación nula; hasta 0,1 correlación débil; de 0,3 mediana; 0,5 moderada; 0,7 alta y 0,9 muy alta. ⁽¹⁸⁾

La relación de los TaN y las ECNT se evaluó luego de organizar los grupos A y B en 2 subgrupos cada uno: puérperas con al menos una ECNT y puérperas sin ECNT. Se definió por subgrupo el número de muestras con TaN y su posición en los siguientes rangos: $\text{TaN} \geq 65536$; $50000 \leq \text{TaN} < 65536$; $20000 \leq \text{TaN} < 50000$; $10000 \leq \text{TaN} < 20000$; $\text{TaN} < 10000$.

RESULTADOS

Características de las participantes

Un total de 156 puérperas se incluyeron en el estudio como donantes de leche materna, a razón de 52 por grupo, con edades comprendidas entre 15 y 41 años. La mayoría en los grupos A y B eran nulíparas en el momento de la vacunación. Menos del 20 % de las integrantes de A y B y más de la mitad del C padecían al menos una ECNT. El asma y la hipertensión arterial fueron las ECNT prevalentes en los 3 grupos.

Anticuerpos IgA e IgG anti-RBD detectados en las muestras

Los anticuerpos IgA e IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1 se detectaron en todas las muestras incluidas en los 3 grupos. Los anticuerpos IgA e IgG anti-RBD-Ómicron BA.5 se detectaron en el 100 % de las muestras de los grupos A y B y en el 42,31 % de las del C.

En los grupos de estudio, los títulos de IgA contra ambos RBD disminuyeron de la quinta a la novena semana postvacunación, y los de IgG aumentaron en ese período de tiempo y permanecieron por debajo de los IgA (figura 1). Los títulos de IgA e IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1 fueron significativamente más altos que los anti-RBD-ÓmicronBA.5 en ambos momentos postvacunación (figura 1). En el grupo A, las medias de los títulos de IgA anti-RBD-Wuhan-Hu-1 y anti-RBD-ÓmicronBA.5 fueron (en escala lineal) 9705 y 2767, respectivamente. En el grupo B fueron 4887 y 1811, en el mismo orden. La media de los títulos de IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1 fue 2,7 veces mayor que la de los anti-RBD-ÓmicronBA.5 a las 5 semanas postva-

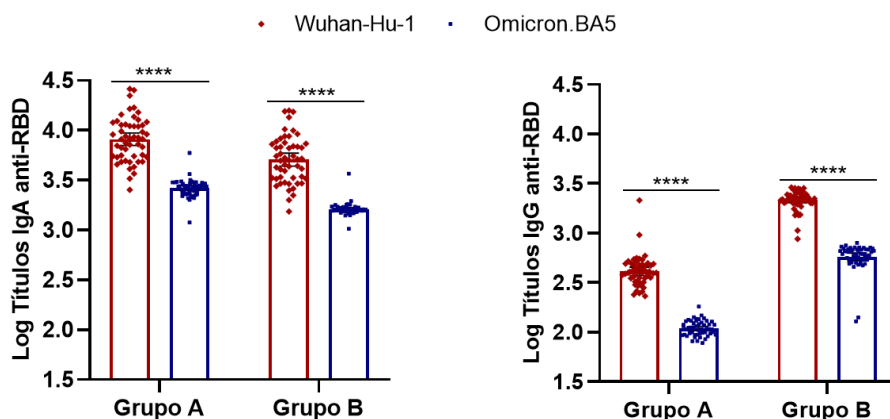


Fig. 1. Títulos de anticuerpos IgA e IgG contra los RBD de la cepa Wuhan-Hu-1 y de la variante Ómicron BA.5 en leche materna, colectada de puérperas vacunadas con 3 dosis de Abdala, (grupo A) 5 semanas y (grupo B) 9 semanas después de la tercera dosis de la vacuna. Se utilizó la prueba t de muestras relacionadas, para evaluar la significación estadística de las diferencias en los títulos de anticuerpos, en escala logarítmica, frente a ambos RBD. Los datos se presentan como la media y el IC 95%; los asteriscos representan a $p < 0,000$.

cunación, y 3,8 veces mayor a las 9 semanas. Los valores de la d de Cohen, en todos los casos por encima de 2,126; confirmaron el tamaño grande de la diferencia que favoreció a los anti-RBD-Wuhan-Hu-1.

Anticuerpos neutralizantes generados por Abdala y por la infección con SARS-CoV-2

Tanto la vacunación con 3 dosis de Abdala como la infección por COVID-19 generaron títulos de anticuerpos anti-RBD-Wuhan-Hu-1 neutralizantes (figura 2), detectados mediante el ensayo subrogado de neutralización. En el 84,62 % y el 80,77 % de las muestras de leche de los grupos A y B, respectivamente, y el 82,69 % de las del grupo de referencia, se encontraron anticuerpos que inhibieron la interacción RBD-ACE2. Las medias de los TaN para los grupos A, B y C fueron 39538, 38274 y 38742, en ese orden, y no difirieron significativamente ($p = 0,122$). El tamaño del efecto de la diferencia de las medias de los TaN entre los grupos se mantuvo en la escala baja para las 3 comparaciones posibles: r_{bis} (A y B) = 0,032; r_{bis} (B y C) = 0,003; r_{bis} (A y C) = 0,024; lo que ratificó la similitud entre los títulos neutralizantes de las que se vacunaron o se infectaron por SARS-CoV-2.

Casi el 20 % de las muestras en cada grupo tuvieron TaN muy cercanos o iguales a 65536; el mayor factor de dilución aplicado. Fueron estas las muestras seleccionadas para el ensayo de microneutralización, cuyos TaN aparecen en la tabla 1. Esta prueba confirmó los resultados del ensayo subrogado: no existieron diferencias significativas ($p = 0,714$) en los TaN de los anticuerpos generados en la leche materna por

la infección viral y por la vacunación con Abdala, 5 y 9 semanas después de la tercera dosis.

Relación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes generados por Abdala y las enfermedades crónicas no transmisibles, la paridad y la edad en las vacunadas

Casi el 98 % de las muestras colectadas de las puérperas sin ECNT inhibieron la interacción RBD-ACE2, y los TaN más altos, por encima de 50 000, se encontraron en alrededor del 34 % de ellas en los 2 momentos postvacunación. Sin embargo, los anticuerpos neutralizantes se detectaron solamente en el 22 % y en el 10 % de las muestras de leche de las puérperas con ECNT, colectadas (5 y 9) semanas postvacunación, respectivamente, y todas estuvieron en el rango más bajo de títulos inhibidores de la interacción RBD(Wuhan-Hu-1)-ACE2. Todas las muestras sin actividad inhibitoria de esta interacción pertenecían a puérperas con ECNT (tabla 2). Existió una correlación negativa moderada y significativa entre la paridad al inicio de la vacunación y los TaN, y se comprobó la correlación negativa débil y no significativa de estos con la edad de las participantes (tabla 3).

DISCUSIÓN

Este trabajo demostró la presencia de anticuerpos IgA e IgG anti-RBD de la cepa Wuhan-Hu-1 y de la variante Ómicron BA.5 del SARS-CoV-2 en la leche materna, colectada de puérperas que recibieron el esquema completo de Abdala. Es un resultado que forma parte del primer artículo publicado sobre

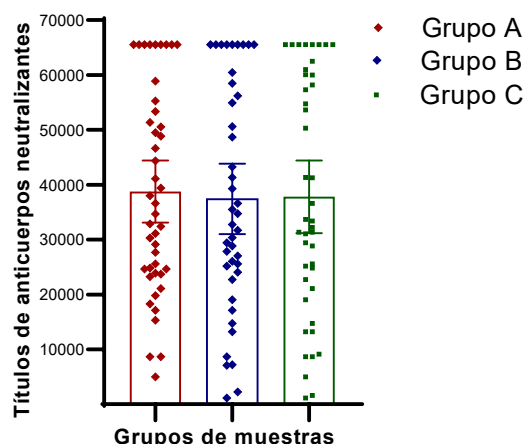


Fig. 2. Títulos de anticuerpos neutralizantes de la interacción RBD-ACE2, detectados en muestras de leche materna en un ensayo subrogado de neutralización. Las muestras se colectaron (A) 5 semanas y (B) 9 semanas después de la tercera dosis de Abdala y (C) de puérperas no vacunadas con Abdala y con más de 40 días de confirmar la infección con SARS-CoV-2. Se presentan la media y el IC del 95 % de los títulos de anticuerpos neutralizantes.

Tabla 1. Títulos de anticuerpos neutralizantes (TaN) detectados en el ensayo de microneutralización de la variante D614G del SARS-CoV-2

Grupo A, código de las muestras	TaN	Grupo B, código de las muestras	TaN	Grupo C, código de las muestras	TaN
05	1:40	152	1:28	10	1:40
20	1:40	160	1:56	42	1:160
28	1:40	162	1:40	80	1:20
32	1:20	166	1:28	112	1:10
40	1:40	167	1:160	124	1:160
57	1:40	168	1:56	146	1:10
60	1:5	169	1:10	161	1:40
63	1:20	170	1:40	187	1:40
138	1:447	180	1:56		

Nota: grupo A, 5 semanas y B, 9 semanas después de la tercera dosis de Abdala y C, de púerperas no vacunadas con Abdala y con más de 40 días de confirmar la infección con SARS-CoV-2.

la respuesta inmune humoral que genera en leche materna una vacuna anti-SARS-CoV-2 de subunidad proteica. ⁽¹⁹⁾ La selección de los 2 momentos postvacunación analizados asumió un rango intermedio de los referidos en la literatura para

estudios similares con otros tipos de vacunas, principalmente las de ARNm de Pfizer y Moderna. ^(20,21,22,23,24,25,26)

En el 100 % de las muestras de los grupos de estudio se detectaron valores de A492 nm por encima del correspondien-

Tabla 2. Distribución de las muestras de leche materna de vacunadas con títulos de anticuerpos neutralizantes, atendiendo a la presencia o no de enfermedades crónicas no transmisibles.

	Grupo A		Grupo B	
Total de muestras analizadas	52		52	
Distribuidas según la presencia o no de al menos una ECNT	Sin ECNT	Con ECNT	Sin ECNT	Con ECNT
	43	9	42	10
Muestras con actividad inhibidora RBD-ACE2	44		42	
Distribuidas según la presencia o no de al menos una ECNT	Sin ECNT	Con ECNT	Sin ECNT	Con ECNT
	42	2	41	1
Distribuidas en rangos de TaN				
TaN = 65 536	9	0	9	0
50 000 ≤ TaN < 65 536	6	0	5	0
20 000 ≤ TaN < 50 000	22	0	19	0
10 000 ≤ TaN < 20 000	4	0	4	0
TaN < 10 000	1	2	4	1
Muestras sin actividad inhibidora RBD-ACE2	8		10	
Distribuidas según la presencia o no de al menos una ECNT	0	8	0	10

Nota: Las muestras de leche se colectaron de púerperas vacunadas con Abdala, 5 (grupo A) y 9 (grupo B) semanas después de la tercera dosis.

Tabla 3. Correlaciones entre la paridad al inicio de la vacunación y la edad con los títulos de anticuerpos neutralizantes anti-RBD-Wuhan-Hu-1, en muestras de leche materna colectadas de púrpas vacunadas con 3 dosis de Abdala

Correlaciones	Grupo A		Grupo B	
	Rho (Spearman)	<i>p</i>	Rho (Spearman)	<i>p</i>
Paridad-TaN	-0,529	0,000	-0,581	0,000
Edad-TaN	-0,190	0,218	0,126	0,416

Nota: Grupos A y B: muestras colectadas 5 y 9 semanas después de la vacunación, respectivamente; TaN: títulos de anticuerpos neutralizantes.

te punto de corte, para los 2 isotipos de anticuerpos anti-RBD pesquisados. Es un resultado que coincide con el obtenido por Trofin *et al.* y que supera a la mayoría de los publicados para vacunas de ARNm, de virus inactivado y de vector viral, que no encontraron en todas las muestras de leche materna los anticuerpos IgA e IgG anti-RBD después de la vacunación. ^(24,2,11,13)

Los anticuerpos que genera Abdala en la leche materna reconocen también al RBD de la variante Ómicron BA.5, a pesar de que su secuencia presenta diferencias en comparación con la cepa Wuhan-Hu-1, en la que se basa la vacuna. ⁽²⁷⁾ Una de las razones de esta respuesta de anticuerpos podría estar relacionada con la glicosilación del RBD de Abdala, expresado en *P. pastoris*. La glicosilación introducida por esta levadura, distante de las células de mamíferos, puede contribuir a la inmunogenicidad del RBD. ⁽²⁸⁾ Limonta *et al.* confirmaron la N-glicosilación completa de N331 y N343 en el RBD de Abdala, los 2 sitios de N-glicosilación de este dominio en el contexto de la proteína S. Liu y Wilson han descrito que la mayoría de los residuos en N343 están más conservados en comparación con otros, y que este sitio está expuesto independientemente de si el RBD está hacia arriba, abajo o en configuraciones intermedias. ^(5,29) La glicosilación modula la conformación o la exposición de epítomos peptídicos, como resultado de interacciones intramoleculares carbohidrato-proteína, por lo que el impacto de la glicosilación en el RBD de Abdala podría estar en la exposición de epítomos que se conservan en variantes pandémicas, como Ómicron BA.5, y que posibilita la respuesta de anticuerpos específicos contra ellos. ⁽³⁰⁾

Las púrpas del grupo de referencia fueron las no vacunadas que habían cumplido al menos 40 días desde la confirmación por RT-PCR de la infección con SARS-CoV-2. La selección de este intervalo de tiempo se basó en los hallazgos de Young *et al.* en un estudio de cohorte que reveló una tendencia ascendente en los anticuerpos IgA e IgG anti-RBD en la leche materna a partir de los 30 días y hasta los 90 días posteriores a la infección, y en otros informes que detectaron la actividad neutralizante de los anticuerpos más allá de los 2 meses postinfección. ^(26,31)

En todas las muestras de este grupo se detectaron anticuerpos IgA e IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1, y en el 42,31 % de ellas se encontraron los anti-RBD-ÓmicronBA.5. En el período de tiempo que comprendió el estudio, Ómicron aún no había sido reportada oficialmente como variante del SARS-CoV-2 circulante en el mundo. ⁽³²⁾ Existe una alta probabilidad de que las púrpas del grupo de referencia no estuvieran en contacto con esta variante. No obstante, en 22 muestras de este grupo los valores de A492 nm estuvieron por encima del punto de corte del ensayo, lo que revela la presencia de anticuerpos que reconocen el RBD de Ómicron BA.5. Este reconocimiento puede deberse a que las secuencias de los RBD, de las variantes del SARS-CoV-2 que infectaron a las púrpas, tuvieron mutaciones que se encuentran también en Ómicron BA.5 y que generen una respuesta inmune detectable en el ensayo.

La prevalencia de la respuesta IgA sobre la IgG hasta las 9 semanas postvacunación contrasta con la mayoría de los estudios citados por Dimitroglou *et al.*, que avalan la superioridad de la respuesta inmune de isotipo IgG en la leche materna desde las primeras dosis de las vacunas de ARNm, de virus inactivado o de vector viral. ⁽¹³⁾ Sin embargo, un estudio observacional prospectivo de Valcarce *et al.* informó la respuesta inmune IgA predominante en la leche materna de vacunadas con Moderna y Pfizer, que, a diferencia de Abdala, son vacunas basadas en ARNm, pero es un resultado coincidente con el nuestro en cuanto a la prevalencia de la IgA anti-RBD postvacunación. Kelly *et al.* explicaron que los niveles de IgA se elevaron significativamente, desde las 2 semanas hasta los 40 días después de la primera dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech, pero tuvieron una disminución gradual después de la segunda dosis. ^(33,34) Es una tendencia decreciente similar a la informada en el presente estudio, que podría correlacionarse con la cinética natural de esta inmunoglobulina. ⁽³⁵⁾

Los niveles de IgG anti-RBD eran muy bajos a las 5 semanas postvacunación, pero aumentaron significativamente en el transcurso de las 4 semanas siguientes, lo que concuerda con las tendencias descritas por Young *et al.* sobre el aumento significativo en el tiempo de los niveles de IgG anti-RBD en la le-

che materna, luego de la administración de vacunas de ARNm. Jorgensen *et al.* apuntan que el incremento de la IgG es más lento, pero es el isotipo que persiste por más tiempo en la leche materna de las que recibieron ese tipo de vacunas. ^(26,10)

El esquema primario de Abdala genera anticuerpos que reconocen a Ómicron BA.5 y seguramente a BA.4, que codifica las mismas mutaciones que BA.5 en el RBD. ⁽³⁶⁾ Los títulos de anticuerpos IgA e IgG anti-RBD-Wuhan-Hu-1 son significativamente mayores que los anti-RBD-Ómicron BA.5. En comparación con la cepa original del SARS-CoV-2, la variante Ómicron tiene 60 mutaciones, 37 de las cuales están en la proteína S. Ómicron BA.5 tiene 15 sustituciones de aminoácidos en su RBD. Estas modificaciones cambian los epítomos de unión a muchos anticuerpos inducidos por las vacunas o la infección con las variantes virales anteriores, lo que sustenta la reducción de los títulos de anticuerpos anti-RBD-Ómicron BA.5 en las vacunadas con Abdala, respecto a los que reconocen el RBD-Wuhan-Hu-1, que es el antígeno vacunal. ⁽³⁶⁾

Desde las primeras 5 semanas postvacunación se identificaron anticuerpos que inhiben la interacción entre el RBD y el receptor ACE2 recombinante, en más del 80 % de las muestras analizadas. Esta observación confirmó que Abdala puede lograr en leche materna su objetivo primordial: generar anticuerpos anti-RBD que bloqueen el primer paso de la infección por SARS-CoV-2. ⁽⁵⁾

La actividad neutralizante de estos anticuerpos es estable desde las 5 semanas hasta las 9 semanas postvacunación, y no constaron diferencias significativas entre estos grupos respecto al de referencia, resultados confirmados con la prueba de microneutralización de virus intacto, que se considera el estándar de oro para medir la efectividad de los anticuerpos para neutralizar el SARS-CoV-2. Esto sugiere que la vacunación con Abdala podría ofrecer una protección similar a la infección natural con el SARS-CoV-2, y que los lactantes que toman leche materna de vacunadas o de las que enfermaron de COVID-19 pueden recibir una inmunidad pasiva potencial contra el virus.

La actividad neutralizante de los anticuerpos detectados mostró una tendencia a ser más baja en las puérperas que padecen alguna ECNT, lo que implica extremar la protección contra la COVID-19 de las embarazadas y puérperas que padezcan ECNT. El asma y la hipertensión arterial fueron las de mayor prevalencia en las participantes. Liu *et al.* abordaron la incidencia negativa del asma en las concentraciones séricas de inmunoglobulinas anti-RBD y en su actividad neutralizante del SARS-CoV-2. ⁽³⁷⁾ También se han encontrado bajos niveles de anticuerpos anti-RBD en suero de pacientes hipertensos que recibieron vacunas anti-SARS-CoV-2. ⁽³⁸⁾ La hipertensión arterial está asociada a la inflamación sistémica crónica, que

puede alterar las funciones de los tejidos, órganos y células, y provocar un deterioro de la función inmune, afectando la respuesta a las vacunas. ⁽³⁹⁾

Se estableció una correlación negativa moderada y significativa entre los TaN anti-RBD-Wuhan-Hu-1 y la paridad al inicio de la vacunación. La relación directa no es fuerte pero sí significativa. Este resultado es una alerta para reforzar la protección de las multíparas contra la COVID-19, que se suma a la relacionada con la presencia de ECNT.

La edad de las puérperas no correlaciona con los TaN en la leche materna tras la vacunación con 3 dosis de Abdala. Este resultado no puede ser comparado con otros afines porque no se encuentran en la literatura científica. Trofin *et al.* informaron que la edad es una variable que no tiene interrelación con los niveles de anticuerpos IgA e IgG anti-RBD en la leche materna de mujeres que recibieron vacunas de ARNm, y que no predetermina ni influye en la secreción de IgA a través de la lactancia, pero no analizaron su correlación con la actividad neutralizante de esos anticuerpos. ⁽²⁴⁾ Se precisan más investigaciones para afirmar que la edad de las puérperas, que reciben diferentes inmunógenos anti-SARS-CoV-2, no está interrelacionada con la actividad neutralizante de los anticuerpos que generan estos en la leche materna.

Limitaciones del estudio

Es necesario realizar más investigaciones para confirmar tendencia a la disminución de la actividad neutralizante de los anticuerpos anti-RBD-Wuhan-Hu-1, generados por Abdala en las puérperas multíparas o que padecen una o varias ECNT.

Conclusiones

La vacuna Abdala genera anticuerpos IgA e IgG que reconocen el RBD de la cepa Wuhan-Hu-1 y de la variante Ómicron BA.5 del SARS-CoV-2, en la leche materna colectada (5 y 9) semanas después de la tercera dosis. Estos anticuerpos neutralizan el SARS-CoV-2 en una magnitud similar a los anticuerpos producidos por la infección viral. Los títulos neutralizantes no están relacionados con la edad de las puérperas, y tienden a disminuir en las multíparas o en las que padecen ECNT.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee P, Kim CU, Seo SH, Kim DJ. Current Status of COVID-19 Vaccine Development: Focusing on Antigen Design and Clinical Trials on Later Stages. *Immune Netw.* 26 de febrero de 2021;21(1):e4. Disponible en: <https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e4>
2. Nicolaidou V, Georgiou R, Christofidou M, Felekis K, Pieri M, Papanephytou C. Detection of SARS-CoV-2-Specific Antibodies in Human Breast Milk and Their Neutralizing Capacity after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 3 de febrero de 2023;24(3):2957. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24032957>

3. Bian J, Li Z. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharm Sin B*. 1 de enero de 2021;11(1):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.006>
4. Del Carpio-Orantes L, Sánchez-Díaz JS, García-Méndez S, Rosas-Lozano AL, Aguilar-Silva A, Mejía-Ramos SG. Tropismo multifacético del SARS-CoV-2. *Med Int Méx*. 2023;39(1):108-13. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v39i1.7734>
5. Limonta-Fernández M, Chinea-Santiago G, Martín-Dunn AM, González-Roche D, Bequet-Romero M, Márquez-Perera G, et al. An engineered SARS-CoV-2 receptor-binding domain produced in *Pichia pastoris* as a candidate vaccine antigen. *New Biotechnol*. 25 de diciembre de 2022;72:11-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2022.08.002>
6. COVID-19 Vaccines Advice [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
7. de Siqueira Alves Lopes A, Fontes Vieira SC, Lima Santos Porto R, Santana Santos V, Fontes Leite DC, Eduardo Cuevas L, et al. Coronavirus disease-19 deaths among children and adolescents in an area of Northeast, Brazil: why so many? *Trop Med Int Health*. enero de 2021;26(1):115-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tmi.13529>
8. Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, Fasano A, Gray KJ, Alter G, et al. Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. *JAMA*. 3 de marzo de 2022;327(11):1087. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1206>
9. Georgountzou A, Papadopoulos NG. Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood. *Front Immunol*. 11 de agosto de 2017;8:957. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00957>
10. Jorgensen SCJ, Burry L, Tabbara N. Role of maternal COVID-19 vaccination in providing immunological protection to the newborn. *Pharmacotherapy*. enero de 2022;42(1):58-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/phar.2649>
11. Whited N, Cervantes J. Antibodies Against SARS-CoV-2 in Human Breast Milk After Vaccination: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeed Med*. 1 de junio de 2022;17(6):475-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/bfm.2021.0353>
12. Muyldermans J, De Weerd L, De Brabandere L, Maertens K, Tommelein E. The Effects of COVID-19 Vaccination on Lactating Women: A Systematic Review of the Literature. *Front Immunol*. 2022;13:852928. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.852928>
13. Dimitroglou M, Sokou R, Iacovidou N, Pouliakis A, Kafalidis G, Boutsikou T, et al. Anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulins in Human Milk after Coronavirus Disease or Vaccination—Time Frame and Duration of Detection in Human Milk and Factors That Affect Their Titers: A Systematic Review. *Nutrients*. 14 de abril de 2023;15(8):1905. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu15081905>
14. Pérez-Bernal M, Hernández C, Ibargollín R, Martínez M, Soria M, Delgado M, et al. Diseño factorial completo de experimentos para optimizar un ELISA que detecta anticuerpos anti-RBD del SARS-CoV-2 en leche materna. *Biotecnia*. 20 de septiembre de 2023;25(3):85-92. Disponible en: <https://doi.org/10.18633/biotecnica.v25i3.2012>
15. Singh G. Determination of Cutoff Score for a Diagnostic Test. *Internet J Lab Med*. 31 de diciembre de 2006;2(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5580/1aca>
16. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988. 567 p.
17. Domínguez-Lara S. Magnitud del efecto, una guía rápida. *Educ Médica*. 1 de julio de 2018;19(4):251-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2017.07.002>
18. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C, Ortega Páez E. Correlación. Modelos de regresión. *Evid Pediatr*. 10 de junio de 2021;17:25. Disponible en: https://archivos.evidenciasenpediatria.es/DetalleArticulo/_LLP3k9qgzlh7aNQBiadwmS12kojywKGbkyhiUJp8N-NvEgejlu2inUrmk9Gqbge7bQ_Y3p-9mPn9YQlaUxNoKQ
19. Pérez-Bernal M, Hernández C, Ibargollín R, Martínez M, Soria M, Delgado M, et al. SARS-CoV-2 spike RBD-specific IgA and IgG antibodies in breast milk after vaccination with the protein subunit vaccine Abdala. *Infect Med*. diciembre de 2022;1(4):253-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.imj.2022.11.001>
20. Romero Ramírez DS, Lara Pérez MM, Carretero Pérez M, Suárez Hernández MI, Martín Pulido S, Pera Villacampa L, et al. SARS-CoV-2 Antibodies in Breast Milk After Vaccination. *Pediatrics*. noviembre de 2021;148(5):e2021052286. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052286>
21. Baird JK, Jensen SM, Urba WJ, Fox BA, Baird JR. SARS-CoV-2 Antibodies Detected in Mother's Milk Post-Vaccination. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. agosto de 2021;37(3):492-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/08903344211030168>
22. Selma-Royo M, Bäuerl C, Mena-Tudela D, Aguilar-Camprubí L, Pérez-Cano FJ, Parra-Llorca A, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG in human milk after vaccination is dependent on vaccine type and previous SARS-CoV-2 exposure: a longitudinal study. *Genome Med*. 21 de abril de 2022;14(1):42. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01043-9>
23. Low JM, Gu Y, Ng MSF, Wang LW, Amin Z, Zhong Y, et al. Human Milk Antibodies after BNT162b2 Vaccination Exhibit Reduced Binding against SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Vaccines*. 31 de enero de 2022;10(2):225. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines10020225>
24. Trofin F, Nastase EV, Iancu LS, Constantinescu D, Cianga CM, Lunca C, et al. Anti-RBD IgA and IgG Response and Transmission in Breast Milk of Anti-SARS-CoV-2 Vaccinated Mothers. *Pathogens*. 24 de febrero de 2022;11(3):286. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens11030286>
25. Golan Y, Pahl M, Cassidy AG, Gay C, Wu AHB, Jigmeddagva U, et al. COVID-19 mRNA Vaccination in Lactation: Assessment of Adverse Events and Vaccine Related Antibodies in Mother-Infant Dyads. *Front Immunol*. 2021;12:777103. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2022.12.12.22283367>
26. Young BE, Seppo AE, Diaz N, Rosen-Carole C, Nowak-Wegrzyn A, Cruz Vasquez JM, et al. Association of Human Milk Antibody Induction, Persistence, and Neutralizing Capacity With SARS-CoV-2 Infection vs mRNA Vaccination. *JAMA Pediatr*. 1 de febrero de 2022;176(2):159-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4897>
27. Pérez-Bernal M, Hernández C, Ibargollín R, Martínez M, Soria M, Delgado M, et al. Anti-SARS-CoV-2 Omicron BA.5 RBD antibody titers generated by the protein subunit vaccine Abdala in breast

- milk. *Vacunas*. julio de 2024; 25(3):331-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2024.05.001>
28. Lam JS, Mansour MK, Specht CA, Levitz SM. A model vaccine exploiting fungal mannosylation to increase antigen immunogenicity. *J Immunol*. 1 de diciembre de 2005;175(11):7496-503. Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.11.7496>
29. Liu H, Wilson IA. Protective neutralizing epitopes in SARS-CoV-2. *Immunol Rev*. septiembre de 2022;310(1):76-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imr.13084>
30. Lisowska E. The role of glycosylation in protein antigenic properties. *Cell Mol Life Sci CMLS*. marzo de 2002;59(3):445-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-002-8437-3>
31. Bäuerl C, Zulaica J, Rusu L, Moreno AR, Pérez-Cano FJ, Lerin C, *et al*. Assessment of SARS-CoV-2 neutralizing antibody titers in breastmilk from convalescent and vaccinated mothers. *iScience*. 4 de mayo de 2023;26(6):106802. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106802>
32. Omicron, Delta, Alpha, and More: What to Know About the Coronavirus Variants News Yale Medicine [Internet]. [citado 14 nov 2023]. Disponible en: <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-variants-of-concern-omicron>
33. Valcarce V, Stafford LS, Neu J, Cacho N, Parker L, Mueller M, *et al*. Detection of SARS-CoV-2-Specific IgA in the Human Milk of COVID-19 Vaccinated Lactating Health Care Workers. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. diciembre de 2021;16(12):1004-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.04.02.21254642>
34. Kelly JC, Carter EB, Raghuraman N, Nolan LS, Gong Q, Lewis AN, *et al*. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies induced in breast milk after Pfizer-BioNTech/BNT162b2 vaccination. *Am J Obstet Gynecol*. julio de 2021;225(1):101-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.031>
35. Scrimin F, Campisciano G, Comar M, Ragazzon C, Davanzo R, Quadrifoglio M, *et al*. IgG and IgA Antibodies Post SARS-CoV-2 Vaccine in the Breast Milk and Sera of Breastfeeding Women. *Vaccines*. 16 de enero de 2022;10(1):125. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/vaccines10010125>
36. Yin W, Xu Y, Xu P, Cao X, Wu C, Gu C, *et al*. Structures of the Omicron spike trimer with ACE2 and an anti-Omicron antibody. *Science*. 4 de marzo de 2022;375(6584):1048-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abn8863>
37. Liu H, Aviszus K, Zelarney P, Liao SY, Gerber AN, Make B, *et al*. Vaccine-elicited B- and T-cell immunity to SARS-CoV-2 is impaired in chronic lung disease patients. *ERJ Open Res*. 1 de septiembre de 2023;9(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2023.01.25.23284971>
38. Soegiarto G, Wulandari L, Purnomosari D, Dhia Fahmita K, Ikhwan Gautama H, Tri Hadmoko S, *et al*. Hypertension is associated with antibody response and breakthrough infection in health care workers following vaccination with inactivated SARS-CoV-2. *Vaccine*. 26 de junio de 2022;40(30):4046-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.059>
39. Thomas AL, Alarcon PC, Divanovic S, Chougnet CA, Hildeman DA, Moreno-Fernandez ME. Implications of Inflammatory States on Dysfunctional Immune Responses in Aging and Obesity. *Front Aging*. 2021;2:732414. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.732414>

Recibido: 4/05/2026

Aprobado: 13/05/2026

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con la investigación presentada en este artículo.

Contribuciones de los autores

- Conceptualización: Maylin Pérez Bernal
- Curación de datos: Maylin Pérez Bernal, Carlos Hernández Díaz
- Análisis formal: Carlos Hernández Díaz
- Investigación: Maylin Pérez Bernal, Carlos Hernández Díaz, Rafael Ibargollín Ulloa, Midalis Martínez Barrios, Migdalia Soria Díaz, Magali Delgado Rigo, Dayamí Dorta Hernández
- Metodología: Maylin Pérez Bernal, Carlos Hernández Díaz
- Recursos: Rafael Ibargollín Ulloa, Midalis Martínez Barrios, Migdalia Soria Díaz, Magali Delgado Rigo
- **Software**: Maylin Pérez Bernal, Rafael Ibargollín Ulloa
- Supervisión: Enrique Pérez Cruz, José Manuel Sánchez Ríos
- Visualización: Maylin Pérez Bernal, Enrique Pérez Cruz
- Redacción-revisión y edición: Maylin Pérez Bernal

Financiamientos

Esta investigación fue financiada por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, entidad perteneciente al Grupo Empresarial BioCubaFarma.

Cómo citar este artículo

Pérez Bernal M, Hernández Díaz C, Ibargollín Ulloa R, Martínez Barrios M, Soria Díaz M, Delgado Rigo M, *et al*. Respuesta de anticuerpos anti-RBD del SARS-CoV-2 en leche materna de puérperas vacunadas con Abdala. *An Acad Cienc Cuba* [Internet] 2026 [citado en día, mes y año];16:e3265. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/3265>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2026.

