

Evaluación de la inmunidad híbrida y comorbilidades en el sector educativo de México: perspectivas de la vacunación con Cansino/Moderna contra el SARS-CoV-2

Assessing hybrid immunity and comorbidities in the education sector of Mexico: Insights from Cansino/Moderna Vaccination against SARS-CoV-2

Jocelyn C. Pérez-Lara, Joel Jahaziel Díaz-Vallejo, Jesús O. Hernández-Casiano y Carlos A. Gallardo Hernández

Recibido 25 noviembre 2024 / Enviado para modificación 23 abril 2025 / Aceptado 26 abril 2025

RESUMEN

Objetivo Evaluar la inmunidad híbrida y el efecto de las comorbilidades en personas con el esquema de vacunación Cansino/Moderna contra el virus SARS-CoV-2.

Material y Métodos La investigación es de tipo observacional transversal comparativo. Se evaluó a 47 personas pertenecientes al sector educativo del estado de Veracruz, México, con o sin antecedentes de COVID-19 que recibieron el esquema de vacunación Cansino/Moderna. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. La concentración de anticuerpos de clase IgG contra la proteína S del virus SARS-CoV-2 se determinó por medio de la técnica de Elisa indirecto. El análisis estadístico se realizó por medio una prueba T-Student.

Resultados Los individuos con infección previa por SARS-CoV-2 y con esquema de vacunación Cansino/Moderna producen niveles más altos de anticuerpos antiproteína S de clase IgG, en comparación con el grupo sin antecedentes de COVID-19. Por su parte, los individuos con comorbilidades presentaron una baja producción de anticuerpos, incluso aquellos con inmunidad híbrida.

Conclusión Los datos obtenidos indican que la respuesta inmune humoral contra el SARS-CoV-2 se produce después de la vacunación con el esquema Cansino/Moderna de manera eficiente y se demuestra la importancia de la inmunidad híbrida en el contexto de la COVID-19, lo que pone de manifiesto el efecto perjudicial de las comorbilidades en la respuesta inmunológica humoral.

Palabras Clave: Vacunas contra la COVID-19; inmunidad humoral; comorbilidad; anticuerpos (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objetivo To evaluate hybrid immunity and the effect of comorbidities in people with the Cansino/Moderna vaccination against the SARS-CoV-2.

Methodology A comparative cross-sectional observational study was conducted in the education sector of the State of Veracruz, involving 47 subjects who had previously been infected with SARS-CoV-2 or not, and who had received Cansino/Moderna vaccination. The concentration of anti-Spike IgG antibodies was evaluated using Elisa assay. All participants signed an informed consent. Statistical analysis T-Student was performed.

Results The individuals with previous SARS-CoV-2 infection who received the Cansino/Moderna vaccination had higher levels of anti-Spike IgG antibodies compared to those who had not previously had COVID-19. Moreover, individuals with comorbidities had impaired anti-Spike IgG production despite having hybrid immunity.

JP: QFB. M. Sc. Ciencias de la Salud.
Ph. D. Ciencias de la Salud.
Centro de Investigación y Estudios
Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
Ciudad de México, México.
jocperez@uv.mx
JD: QFB. M. Sc. Salud Pública.
Ph. D. Salud Pública.
Facultad de Química Farmacéutica Biológica,
Universidad Veracruzana, Xalapa,
Veracruz, México.
jahazieldv@hotmail.com
JH: QC. Facultad de Bioanálisis de la
Universidad Veracruzana.
Xalapa, Veracruz, México.
Johc230899@outlook.com
CG: QC. M. Sc. Ciencias de la Salud.
Ph. D. Ciencias de la Salud.
Facultad de Bioanálisis de la Universidad
Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.
argallardo@uv.mx



DOI: <https://doi.org/10.15446/rsap.V27n3.117724>

Conclusion These findings indicate that antibodies against SARS-CoV-2 are produced after Cansino/Moderna vaccination, emphasizing the significance of hybrid immunity in the context of COVID-19. Additionally, these results underscore the detrimental effect of comorbidities on humoral response, potentially contributing to the increased risk of severe COVID-19 in individuals with underlying health conditions.

Keywords: COVID-19 vaccines; humoral immunity; comorbidities; antibodies (*source: MeSH, NLM*).

A finales del año 2019 en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, se reportaron casos de neumonía atípica con manifestaciones clínicas similares a las causadas por neumonía de etiología viral (1,2). El agente causal fue una cepa mutante de coronavirus, el cual se identificó como SARS-CoV-2 (3). De este modo, en enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció como una emergencia sanitaria las infecciones por dicho virus y determinó el inicio de una pandemia, incluyendo el término de COVID-19 a la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (4,5).

El cuadro clínico que se presenta en los pacientes con COVID-19 puede ser leve, moderado o severo, sin embargo, la mayoría de las personas que se infectan desarrollan síntomas leves a moderados. Las manifestaciones clínicas son variadas, como fiebre mayor a 38,1 °C, ataques de tos, dolor de garganta, anosmia, fatiga severa y mialgia. En casos severos, se desarrolla neumonía; la insuficiencia respiratoria aparece generalmente después de una semana y usualmente es la primera complicación de la enfermedad (2). Las personas con alguna comorbilidad, como enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) tienen una mayor probabilidad de progresar a un cuadro severo de COVID-19 (6).

La pandemia por la COVID-19 se convirtió en un grave problema de salud pública en todo el mundo y un desafío para los sistemas de salud. Con el objetivo de frenar su avance, se desarrollaron diversas vacunas contra el SARS-CoV-2 (7-9). De manera particular, la vacuna CanSino, desarrollada por CanSino Biologics Inc. (CanSinoBIO), se basa en el uso de vectores no replicantes de adenovirus (Ad5-nCoV), donde se inserta el gen de la proteína S del virus SARS-CoV-2. Dicha vacuna produce una respuesta inmunológica humoral con la generación de anticuerpos neutralizantes y a su vez induce una respuesta celular, en la cual se generan linfocitos T capaces de eliminar al virus (10).

Los datos de los estudios clínicos de la vacuna CanSino mostraron que se presentó una respuesta inmunológica significativa contra glicoproteína Spike (S, spiga o pico) del virus SARS-CoV-2 dentro de los 14 días posteriores a la aplicación de una sola dosis, así como una respuesta humoral y celular dentro de los 28 días. En cuanto a la efectividad de la vacuna, se demostró que una dosis tiene una eficacia del 57,5% contra la infec-

ción sintomática por COVID-19 y del 91,7% contra el desarrollo de cuadros graves (11). De manera inicial, el esquema de vacunación con el biológico CanSino se estableció de una sola dosis, sin embargo, en la población de adultos mayores se observó que su eficacia es menor, por lo que se recomienda una segunda dosis (12).

Por su parte, la empresa Moderna y el Centro de Investigación de Vacunas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, dentro de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, desarrollaron la vacuna ARNm-1273, una vacuna contra el SARS-CoV-2 que utiliza como plataforma el ARN mensajero que expresa la glicoproteína de la espícula (S), para inducir la respuesta inmune contra el virus. La vacuna Moderna demostró una eficacia del 94,1% en la prevención de infección sintomática de COVID-19 en personas que recibieron dos dosis y que no presentaban ninguna evidencia de infecciones previas (13).

A pesar de que las vacunas contra el SARS-CoV-2 inducen una inmunidad efectiva, se generaron estrategias que permitieron mejorar dicha respuesta. De este modo, se demostró que la combinación de diferentes vacunas genera una respuesta inmune más robusta. En este sentido, la combinación de las vacunas Pfizer y AstraZeneca mostró producir altos niveles de anticuerpos y células inmunológicas específicas contra el virus en comparación con la respuesta generada posteriormente a la vacuna con los esquemas originales (14,15).

La inmunidad ante SARS-CoV-2 resultó un factor clave para reducir los efectos de la pandemia. En este sentido, algunos estudios evalúan la inmunidad híbrida, la cual se genera a partir de la respuesta inmune natural inducida por una infección de SARS-CoV-2 y por la vacunación contra el virus, observando una respuesta inmunitaria más efectiva y robusta (16-17).

Sin embargo, un factor determinante que afecta la respuesta inmunológica es la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como la diabetes, la hipertensión y la obesidad, donde la respuesta inmune disminuye en comparación con personas sin comorbilidades, representando una población vulnerable para desarrollar cuadros severos de COVID-19 (18-20).

El presente estudio evaluó el efecto de la inmunidad híbrida ante la COVID-19 en población vacunada con CanSino (Ad5-nCoV) y refuerzo de Moderna (ARNm-

1273) mediante la producción de anticuerpos antiproteína S, así como el efecto de las ECNT en la respuesta inmunológica humoral contra el SARS-CoV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Estudio observacional transversal comparativo, aprobado por los Comités del Centro de Alta Especialidad Dr. Rafael Lucio, Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación con folio 28/22. Todos los pacientes recibieron información clara sobre el estudio y dieron su consentimiento informado por escrito para participar.

Participantes

Se estudió a 47 participantes, empleados del sector educativo del estado de Veracruz, con residencia en la ciudad de Xalapa, México. Los criterios de inclusión fueron: edad de 18 a 60 años, con o sin antecedentes de COVID-19, con esquema de vacunación de primera dosis de CanSino (Ad5-nCoV) y segunda dosis de Moderna (ARNm-1273). Los criterios de exclusión fueron: sujetos con cuadro activo de COVID-19 (confirmado por PCR). Los participantes acudieron a la Unidad de Servicios Analíticos en Salud Bioanálisis de la Facultad de Bioanálisis de la Universidad Veracruzana, ubicada en la ciudad de Xalapa, Veracruz, México para la toma de muestra sanguínea.

Los datos fueron manejados bajo confidencialidad para la protección de los participantes. De igual forma, el presente trabajo cumple con los requisitos exigidos por la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, cumpliendo con las disposiciones indicadas en los artículos 13 y 14. Así mismo, se respetaron los preceptos éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la Asamblea Mundial de Helsinki 2013, y toma en cuenta los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana: NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Los participantes del estudio pertenecieron al sector educativo del estado de Veracruz, ya que el gobierno del Estado estableció este tipo de esquema de vacunación (Cansino/Moderna). Para obtener datos específicos de los participantes se solicitó que contestaran una encuesta en línea realizada en Google Forms.

Muestras

Se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa y se colectó en tubos secos (Vacutainer BD®, Franklin

Lakes, NJ, Estados Unidos). Los tubos se centrifugaron a 2000 rpm (centrífuga Kitalab) durante cinco minutos para obtener el suero, se dividió en alícuotas y se almacenó en refrigeración a -20°C, hasta su procesamiento.

Todas las muestras de sangre y los productos fueron manipulados en el laboratorio de Biología Molecular Aplicada de la Facultad de Químico Farmacéutico Biológico de la Universidad Veracruzana, con uso de equipo de protección personal adecuado y las directrices de bioseguridad correspondientes.

Cuantificación de anticuerpos antiproteína S de clase IgG del virus Sars-CoV-2

La cuantificación de anticuerpos se llevó a cabo por medio del método de Elisa indirecto, utilizando un kit de la marca Uditest-V2G®, el cual permite la detección de anticuerpos clase IgG específicos para el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2 en muestras de suero o plasma.

Análisis estadístico

Se hicieron pruebas de normalidad y se utilizó una estadística descriptiva de acuerdo con la distribución de las variables. Los datos se presentan en medias y desviación estándar, así como en porcentajes. Las características sociodemográficas de la población se presentaron en tablas de frecuencia y porcentajes. Se utilizó la prueba de T de Student para comparar las medias de la cuantificación de anticuerpos, donde un valor de $p < 0,05$ se considera estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y efectos secundarios en la población con esquema de vacunación Cansino (Ad5-ncov)/ Moderna (ARNm-1273)

El estudio incluyó a 47 participantes, de los cuales 40 fueron mujeres (85,1%) y 7 hombres (14,8%). El 42,5% de los participantes presentó antecedentes de COVID-19, de los cuales el 19,1% fue previamente a la vacunación; el 17% posteriormente a la primera dosis de vacunación y el 6,4% con el esquema completo de vacunación. Es importante destacar que el 31,9% de los participantes indicaron padecer alguna ECNT, como se indica en la Tabla 1.

De este modo, entre la población con ECNT se observó una mayor proporción de hipertensión (40%) y diabetes mellitus (30%) (Tabla 2). Cabe destacar que se observó el caso de siete participantes que presentaron más de una ECNT, donde existe una mayor frecuencia del binomio diabetes-hipertensión.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes

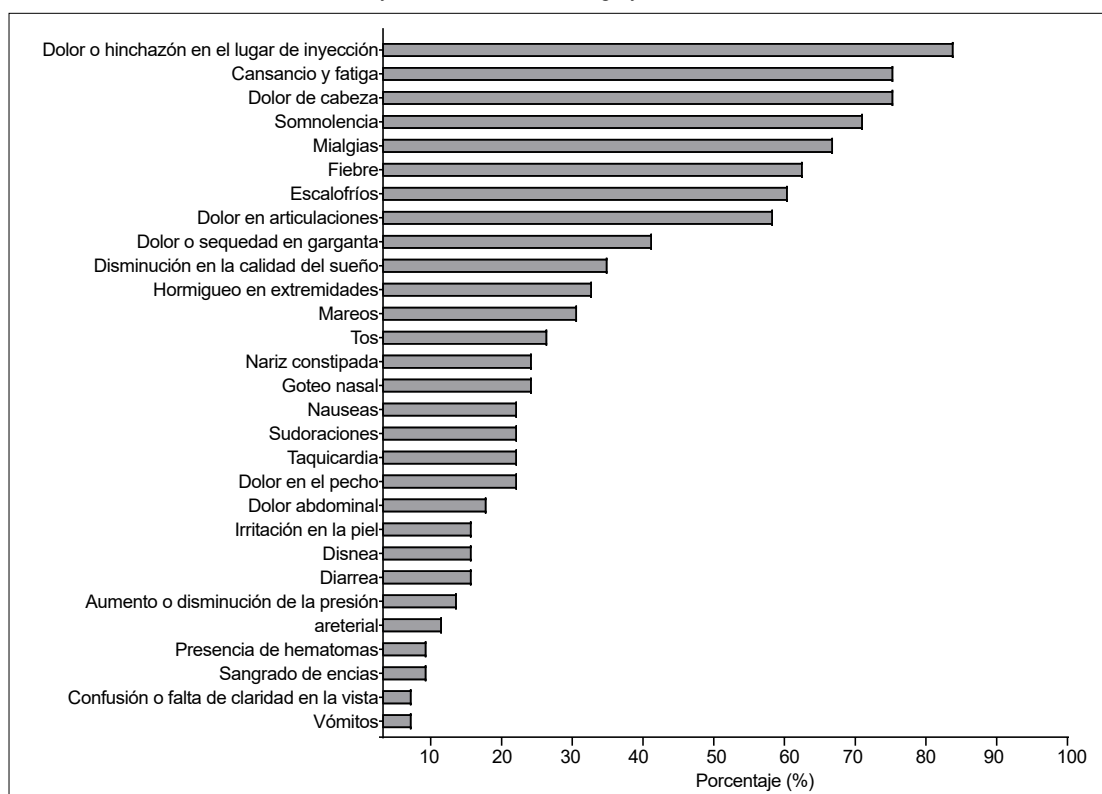
Característica	n=47	Porcentaje (%)
Edad		
20-29	1	2,1
30-39	11	23,4
40-49	11	23,4
50-59	24	51
Sexo		
Hombre	7	14,8
Mujer	40	85,1
Escolaridad		
Carrera técnica	6	12,8
Carrera técnica	6	12,8
Licenciatura	28	59,6
Maestría	12	25,5
Doctorado	1	2,1
COVID-19		
Sí	20	42,5
No	27	57,4
ECNT		
Sí	15	31,9
No	32	68,1

Tabla 2. Proporción de ECNT en la población vacunada con el esquema Cansino/Moderna

Enfermedad	n=20	Porcentaje (%)
Hipertensión	8	40
Diabetes Mellitus tipo II	6	30
Trastorno de la tiroides	1	5
Lupus eritematoso sistémico	1	5
Litiasis renal	1	5
Inflamaciones articulares	1	5
Enfermedad respiratoria crónica	1	5
Hipotiroidismo	1	5

Por su parte, los efectos secundarios más comunes que se presentaron después de la aplicación del refuerzo con la vacuna Moderna fueron: dolor o hinchazón en el lugar de la inyección (80,8%), cansancio y fati-

ga (72,3%), dolor de cabeza (72,3%), dolor muscular (63,8%) y, en menor porcentaje, fiebre, escalofríos, dolor en las articulaciones y dolor o sequedad en la garganta (Figura 1).

Figura 1. Principales efectos secundarios a la vacunación en personas con el esquema Cansino/Moderna. Los tres principales efectos secundarios a la vacunación con el esquema de Cansino/Moderna fueron dolor o hinchazón en el sitio de inyección, cansancio, fatiga y dolor de cabeza

Participantes con inmunidad híbrida presentan una mayor concentración de anticuerpos antiproteína S. Las personas que cursaron con un cuadro activo de COVID-19 y además fueron vacunadas con el esquema Cansino/Moderna, generaron una mayor concentración de anticuerpos de clase IgG contra el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) de la proteína S del virus SARS-CoV-2, en comparación con las personas sin historia previa de COVID-19 (Figura 2).

La presencia de ECNT impacta en la generación de anticuerpos de memoria posteriormente a la vacunación con el esquema Cansino/Moderna.

Las personas con ECNT presentan una menor concentración de anticuerpos anti RBD de clase IgG contra el SARS-CoV-2 en comparación con los que no la padecen, a pesar de haber recibido el esquema de vacunación Cansino/Moderna (Figura 3A).

Figura 2. El grupo con antecedentes de COVID-19 genera mayor concentración de anticuerpos contra el virus SARS-COV-2. El análisis estadístico fue realizado por medio de una prueba T-Student. $^{**}p=0,0053$

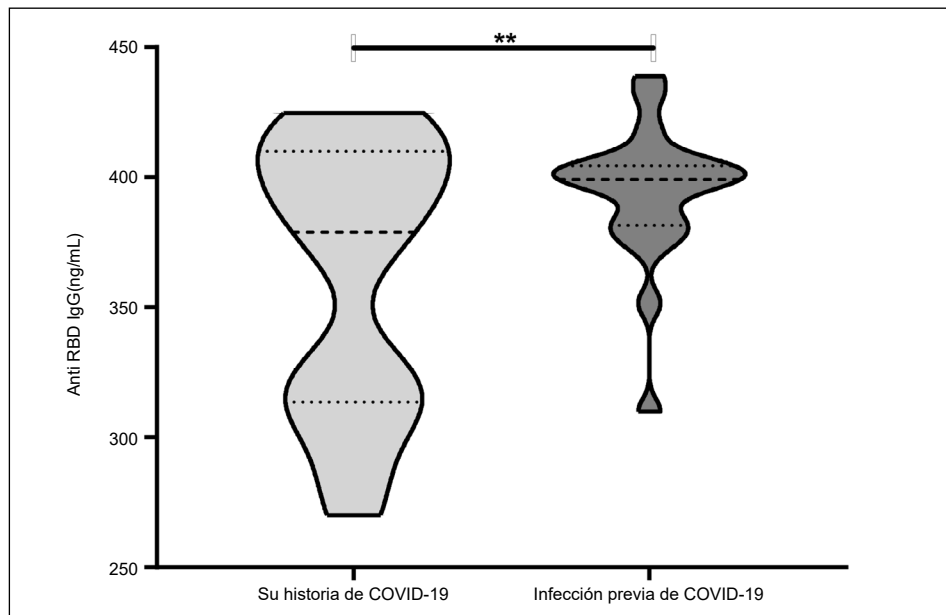
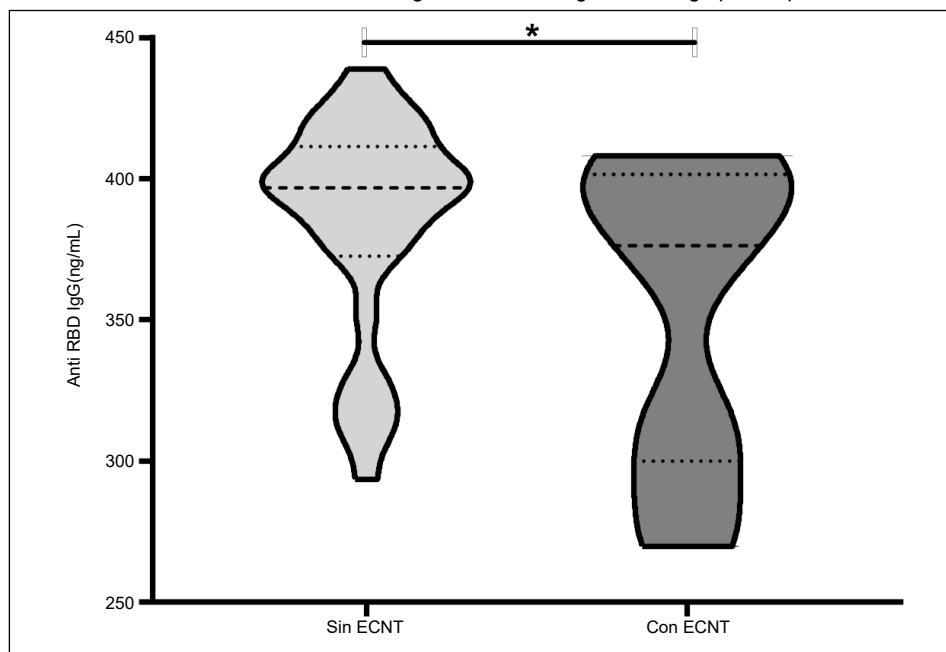


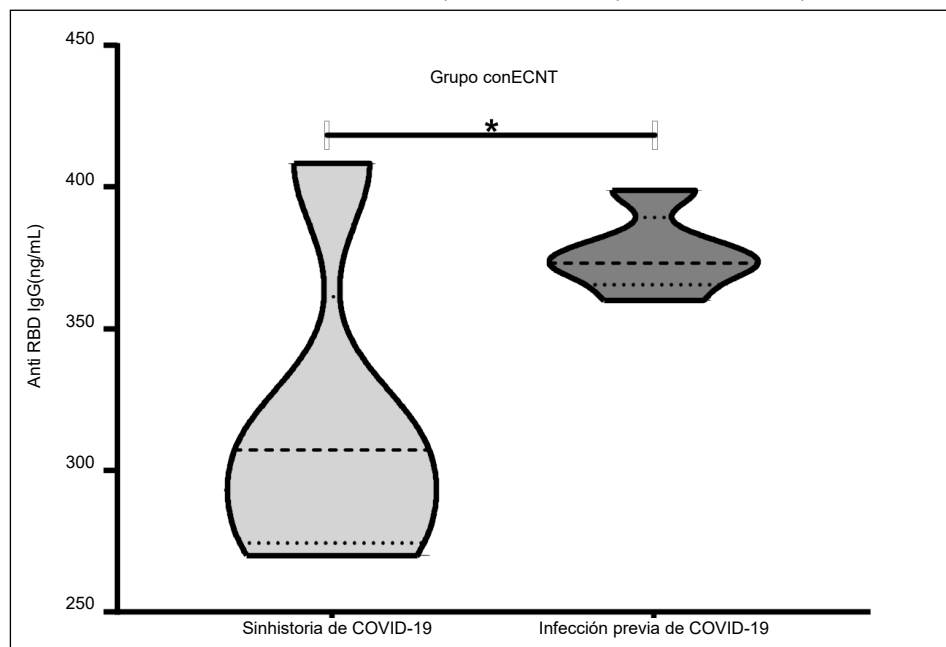
Figura 3A. La presencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) reduce la producción de anticuerpos contra el virus SARS-COV-2. A. Concentración de IgG anti RBD en ng/mL en los grupos de personas con o sin ECNT.



De manera similar, se analizaron los niveles de dichos anticuerpos en las personas con ECNT y que tuvieron antecedentes de COVID-19, en comparación con aquellos que nunca tuvieron la infección. Si bien es cierto que el hecho de padecer alguna ECNT reduce los niveles de

anticuerpos IgG anti-proteína S, también lo es que los participantes con inmunidad híbrida tienen una mayor concentración de dichos anticuerpos, sin embargo, estos no logran alcanzar las cifras de una persona sin ECNT (Figura 3B).

Figura 3B. Concentración de anticuerpos IgG anti RBD en ng/mL en individuos con ECNT con o sin antecedentes de COVID-19. El análisis estadístico fue realizado por medio de una prueba T-Student. * $p = 0,0477$; $0,0439$



DISCUSIÓN

La inmunidad híbrida, considerada la respuesta inmunológica resultante de la infección natural y las vacunas, presenta una mayor magnitud y durabilidad en comparación con la que se produce de manera independiente (21).

En México, se aplicaron esquemas de vacunación que incluyeron la combinación de diferentes tipos de vacunas. De manera particular, el sector educativo del estado de Veracruz recibió la combinación de las vacunas Ad5-nCoV y refuerzo de ARNm-1273. En este sentido, la presente investigación determinó la respuesta humoral de dicha combinación y el efecto protector en personas con inmunidad híbrida.

En primer lugar, se encontró que las personas que recibieron la combinación de las vacunas y tenían antecedentes de COVID-19 desarrollaron una mayor producción de anticuerpos de clase IgG contra la proteína S del virus SARS-CoV-2. Lo anterior responde a que la respuesta inmunológica generada de manera natural se potencia por la acción de la combinación de las vacunas aplicadas. Existe evidencia que demuestra la presencia de una mayor especificidad de anticuerpos en personas previamente infectadas y que

recibieron algún esquema de vacunación. En dicho estudio se observó la producción de anticuerpos de clase IgG₃ dirigidos particularmente contra el dominio S₂ de la proteína S del virus SARS-CoV-2, el cual se encuentra altamente conservado. Además, los anticuerpos generados mostraron tener una unión más específica hacia los receptores FcγR_{2a} y FcγR_{3a}, los cuales permiten la activación de la respuesta citotóxica mediada por anticuerpos y la opsonofagocitosis del virus, propiciando su eliminación y la muerte de células infectadas (22). De esta manera, se proporciona una ventaja incluso ante la aparición de variantes de virus que evaden la neutralización (23).

Se encontró que la presencia de ECNT impacta en la respuesta inmunológica humoral de las personas con el esquema de vacunación antes descrito. Los resultados muestran que la hipertensión y la diabetes mellitus fueron las ECNT con mayor incidencia en la población de estudio. En este sentido, se ha demostrado que las ECNT se relacionan con una mala progresión de la COVID-19 y el desarrollo de cuadros severos de la enfermedad. Estudios han reportado que los diabéticos infectados con el SARS-CoV-2 presentan una mayor tasa de hospitalización, desarrollo de neumonía severa y alta mortalidad.

En este caso, la severidad de la COVID-19 se atribuye al desarrollo de un proceso inflamatorio descontrolado que se caracteriza por la liberación de citocinas proinflamatorias. Es importante destacar que los pacientes con diabetes presentan una mayor concentración de IL-6, ferritina y proteína C reactiva, los cuales son factores que contribuyen a la inflamación patológica. Además, se observó que dichos pacientes tienen una menor cantidad de linfocitos en comparación con los no diabéticos (24). Por su parte, se observa una reducción en la concentración de anticuerpos posteriormente a la vacunación contra el virus SARS-CoV-2 en pacientes con diabetes y obesidad (25). En conjunto, es posible que el estado de hiperglucemia podría afectar la activación de poblaciones de células B responsables de la producción de anticuerpos y de este modo reflejarse con una deficiente respuesta humoral ante la infección por el SARS-CoV-2. Por su parte, se ha demostrado que los pacientes hipertensos tienen una menor cantidad de células B específicas contra el dominio RBD del virus SARS-CoV-2 y una baja producción de anticuerpos posteriormente a la vacunación. A pesar de que el mecanismo por el cual la hipertensión genera una disrupción de la respuesta inmunológica humoral en la COVID-19 no es claro, se ha demostrado que los pacientes hipertensos desarrollan células B atípicas, consideradas como células agotadas que no generan anticuerpos (26).

A pesar de que el pronóstico para la generación de memoria inmunológica puede afectarse en individuos con ECNT, estudios previos han descrito que un refuerzo heterólogo de vacunas aumenta los niveles de Ig anti-RBD S1 en comparación con un esquema de vacunación homólogo (Ad5-nCoV/Ad5-nCoV) (27). En este contexto, no descartamos la idea de que aun en presencia de ECNT, estos individuos podrían desarrollar una respuesta inmunitaria más sólida frente a futuras infecciones por SARS-CoV-2. Adicionalmente, se encontró que los pacientes con inmunidad híbrida y ECNT mejoran su respuesta inmunológica humoral en comparación con la población sin antecedentes de COVID-19, lo cual demuestra la relevancia de la inmunidad híbrida como factor protector contra dicha enfermedad.

En conjunto, nuestros resultados describen que la población veracruzana con esquema de vacunación heteróloga genera una mejor respuesta inmune humoral en ausencia de ECNT. Es importante dar seguimiento a esta población y evaluar la respuesta inmune humoral y celular ante consecuentes infecciones por SARS-CoV-2 ♣

REFERENCIAS

- Gostin LO, Gronvall GK. The origins of covid-19 - Why it matters (and why it doesn't). *N Engl J Med*. 2023; 388(25):2305-8. <https://doi.org/10.1056/nejmp2305081>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020; 25(3):2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045>.
- Reina, J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas*. 2020; 21(1):17-22. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.03.001>.
- Domínguez L, Amador C. El origen de COVID-19: lo que se sabe, lo que se supone y (muy poquito) sobre las teorías de complot. *Educ Quím*. 2020; 31(2):3-11. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2020.2.75461>.
- Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 99:47-56. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.029>.
- Chakraborty C, Bhattacharya M, Dhama K. SARS-CoV-2 vaccines, vaccine development technologies, and significant efforts in vaccine development during the pandemic: The lessons learned might help to fight against the next pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11(3):682. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030682>.
- Beladiya J, Kumar A, Vasava Y, Parmar K, Patel D, Patel S, et al. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of controlled and randomized clinical trials. *Rev Med Virol*. 2024; 34(1):e2507. <https://doi.org/10.1002/rmv.2507>.
- Pérez Hernández M, Castillo Chávez LM. Trayectoria tecnológica y productiva de la industria de vacunas humanas en México: perspectivas post Covid-19. *Rev. salud pública (Bogotá) [Internet]*. 2023; 25(5):1-7. <https://doi.org/10.15446/rsap.v25n5.110791>.
- Halperin SA, Ye L, MacKinnon D, Smith B, Cahn PE, Ruiz-Palacios GM, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 399(10321):237-48. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02753-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02753-7).
- Kennedy RB. Efficacy of an adenovirus type 5 vectored SARS-CoV-2 vaccine. *Lancet*. 2022; 399(10321):212-3. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02834-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02834-8).
- Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 396(10249):479-88. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31605-6).
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021; 384(5):403-16. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>.
- Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med*. 2021; 27(9):1525-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9>.
- Rashedi R, Samieefar N, Masoumi N, Mohseni S, Rezaei N. COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. *J Med Virol*. 2022; 94(4):1294-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.27463>.
- Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose. *Science*. 2021; 372(6549):1418-23. <https://doi.org/10.1126/science.abh1282>.
- Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2021; 372(6549):1413-8. <https://doi.org/10.1126/science.abg9175>.

18. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals after mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2021; 6(58). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950>.
19. Chavarría Castro DY, Reyes Varón E, Salgado Cordero AM, Irissón Mora I, Morales Bartolo LE, Álvarez-Montero F. Asociación entre SARS-COV-2 y enfermedades crónicas en personal de salud. Un programa de medicina preventiva. *Rev. salud pública (Bogotá)* [Internet]. 2023; 25(2). <https://doi.org/10.15446/rsap.V25n2.105359>.
20. Pal R, Bhadada SK, Misra A. COVID-19 vaccination in patients with diabetes mellitus: Current concepts, uncertainties and challenges. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(2):505-8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.026>.
21. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman LS, Ash N, et al. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2022; 386(23):2201-12. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2118946>.
22. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc-gamma receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(1):34-47. <https://doi.org/10.1038/nri2206>.
23. Bowman KA, Stein D, Shin S, Ferbas KG, Tobin NH, Mann C, et al. Hybrid immunity shifts the fc-effector quality of SARS-CoV-2 mRNA vaccine-induced immunity. *mBio.* 2022; 13(5):e0164722. <https://doi.org/10.1128/mbio.01647-22>.
24. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(7):e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>.
25. Gaborit B, Fernandes S, Loubet P, Ninove L, Dutour A, Cariou B, et al. Early humoral response to COVID-19 vaccination in patients living with obesity and diabetes in France. The COVPOP OBEDIAB study with results from the ANRS0001S COV-POPART cohort. *Metabolism.* 2023; 142:155412. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155412>.
26. Yang L, Zeng T, Li Y, Guo Q, Jiang D. Poor immune response to inactivated COVID-19 vaccine in patients with hypertension. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11:1329607. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1329607>.
27. Özbay Kurt FG, Lepper A, Gerhards C, Roemer M, Lasser S, Arkhypov I, et al. Booster dose of mRNA vaccine augments waning T cell and antibody responses against SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2022; 13:1012526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1012526>.