

Determinantes inmunológicos y clínicos de la respuesta de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos (Immunological and clinical determinants of neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 in immunocompetent and immunocompromised individuals)

Jorly Mejia-Montilla ¹, Nadia Reyna-Villasmil ¹, Andreina Fernández-Ramírez ¹, Eduardo Reyna-Villasmil B²

¹ Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

² Hospital Central "Dr. Urquinaona". Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 20 de Julio de 2025.

Aceptado: 19 de Enero de 2026.

Publicación online: 20 de Febrero de 2026.

[Manuscrito de revisión]

PII: S2477-9369(26)15002-R

Resumen(español)

Los anticuerpos neutralizantes son un componente esencial de la inmunidad humoral frente al SARS-CoV-2. Su eficacia varía en función del estado inmunológico del huésped, el tipo de exposición (infección natural, vacunación o inmunidad híbrida) y la evolución viral. En individuos inmunocompetentes, las vacunas de ARNm y la inmunidad híbrida inducen respuestas humorales robustas y duraderas. En contraste, los pacientes inmunocomprometidos presentan respuestas atenuadas, con menor seroconversión, títulos reducidos y menor persistencia, lo que exige esquemas vacunales personalizados y refuerzos más frecuentes. La aparición de variantes con capacidad de escape inmunológico, como Ómicron y sus sublinajes, ha reducido la eficacia de los anticuerpos neutralizantes frente a infecciones leves. No obstante, la inmunidad celular, mediada por linfocitos T, se mantiene relativamente conservada y continúa ofreciendo protección frente a formas graves de la enfermedad. En este contexto, la vigilancia inmunológica, la adaptación de las plataformas vacunales y el desarrollo de vacunas de amplio espectro son estrategias clave. El objetivo de esta revisión fue analizar los determinantes inmunológicos y clínicos que modulan la respuesta de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

Palabras clave(español)

Anticuerpos Neutralizantes; SARS-CoV-2; Inmunocompromiso; Inmunidad Híbrida; Variantes Virales.

Abstract (english)

Neutralizing antibodies are an essential component of humoral immunity against SARS-CoV-2. Their efficacy varies depending on the host's immunological status, the type of exposure (natural infection, vaccination, or hybrid immunity), and viral

✉ **Autor de correspondencia:** Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. VENEZUELA. Teléfono: +584121049936. e-mail: sippenbauch@gmail.com.

evolution. In immunocompetent individuals, mRNA vaccines and hybrid immunity induce robust and durable humoral responses. In contrast, immunocompromised patients show attenuated responses, with lower seroconversion, reduced titers, and decreased persistence, which necessitates personalized vaccination schedules and more frequent boosters. The emergence of immune escape variants, such as Omicron and its sub lineages, has reduced the efficacy of neutralizing antibodies against mild infections. However, cellular immunity, especially T-cell mediated immunity, remains relatively conserved and continues to offer protection against severe forms of disease. In this context, immunological surveillance, the adaptation of vaccine platforms, and the development of broad-spectrum vaccines are key strategies. The objective of this review was to analyze the immunological and clinical determinants that modulate the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 in immunocompetent and immunocompromised individuals.

Keywords(english)

Neutralizing Antibodies; SARS-CoV-2; Immunocompromised; Hybrid Immunity; Viral Variants.

Introducción

Los anticuerpos neutralizantes (NAb) desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria humoral, ya que bloquean la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped y neutralizan sus efectos biológicos (1). La detección y cuantificación de estos anticuerpos permiten evaluar la inmunidad tanto a nivel individual como poblacional, además de servir como herramientas clave para estimar la eficacia vacunal y la duración de las respuestas protectoras (2).

En personas inmunocompetentes, la magnitud de la respuesta de NAb depende de múltiples factores, incluidos los antecedentes de infección, el esquema de vacunación, las características demográficas y la gravedad de la enfermedad. La denominada inmunidad híbrida —producto de la combinación entre infección natural y vacunación— genera concentraciones de anticuerpos más elevadas y persistentes. Las vacunas basadas en ARNm inducen títulos iniciales elevados de NAb; sin embargo, estos valores disminuyen progresivamente, lo que justifica la administración de dosis de refuerzo. Asimismo, variables como la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades influyen en la intensidad y duración de la respuesta inmunológica (3).

Por otro lado, los individuos inmunocomprometidos presentan una respuesta humoral más débil y transitoria. En estos pacientes, las tasas de seroconversión son menores y la producción de NAb suele ser limitada, incluso tras múltiples dosis vacunales. Esta insuficiencia también puede afectar la inmunidad celular. La magnitud del deterioro inmunológico varía según la patología subyacente y los tratamientos inmunosupresores empleados (4). En consecuencia, estos grupos requieren esquemas de vacunación personalizados y más frecuentes para lograr una protección adecuada (5).

La aparición de variantes del SARS-CoV-2, en particular ómicron y sus sublinajes, plantea un reto

inmunológico significativo. Estas variantes presentan mutaciones en la proteína Spike que favorecen el escape frente a NAb preexistentes, reduciendo así la eficacia vacunal frente a infecciones leves. No obstante, la inmunidad celular conserva en muchos casos la capacidad de reconocimiento cruzado, lo que contribuye a una protección sostenida frente a formas graves de la enfermedad, incluso cuando los títulos de NAb son bajos (6). Comprender estas dinámicas resulta crucial para ajustar las estrategias de vacunación y optimizar la atención clínica, con el objetivo de mitigar el impacto de la pandemia.

El objetivo de esta revisión fue analizar los determinantes inmunológicos y clínicos que modulan la respuesta de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

Metodología de la investigación

La búsqueda de información se realizó en artículos científicos de bases de datos como PubMed, Scopus y Google Scholar, abarcando el periodo desde finales de 2019 hasta mediados de 2025. Se utilizaron términos clave como "anticuerpos neutralizantes", "SARS-CoV-2", "inmunidad híbrida", "vacunas", "variantes Ómicron" e "inmunidad celular". Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que abordaran la respuesta inmune humoral y celular, las diferencias entre poblaciones, el impacto de las variantes virales y la cinética de los anticuerpos. El proceso implicó una revisión exhaustiva de títulos y resúmenes, seguida de la lectura completa de los artículos más relevantes. Se extrajeron datos sobre los factores moduladores de la respuesta NAb, la eficacia vacunal, el escape inmunitario de las variantes y el papel de la inmunidad celular. Finalmente, la información recopilada se sintetizó para comprender cómo diversos elementos influyen en la protección

frente al SARS-CoV-2 y para destacar la importancia de adaptar las estrategias de salud pública.

Determinantes de la inmunidad humoral: entre infección, vacunación y persistencia.

Definición y mecanismos de acción. Los NAb son un componente esencial del sistema inmunitario humoral y representan un mecanismo clave de defensa frente a infecciones virales. Los linfocitos B los generan tras la exposición al virus, ya sea mediante infección natural o vacunación. Su característica distintiva consiste en bloquear la entrada del virus en las células huésped y neutralizar sus efectos biológicos, previniendo así la infección (1).

El efecto protector de los NAb se fundamenta en su región variable, conocida como sitio de unión al antígeno del fragmento, que se une de forma específica a estructuras virales, en particular al dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína Spike del SARS-CoV-2 (1). Esta interacción impide que el virus se adhiera al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), paso inicial para su ingreso en la célula. Además, los NAb bloquean los cambios conformacionales necesarios para la fusión con la membrana celular y para la escisión proteolítica, dificultando así el ciclo de replicación viral (2).

Más allá de su capacidad neutralizante directa, los NAb poseen una región constante (Fc) que interactúa con diversos componentes del sistema inmunológico. Esta región permite su participación en mecanismos efectores como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad mediada por complemento, en colaboración con células asesinas naturales (NK) y fagocitos. De este modo, los NAb pueden contribuir al control del SARS-CoV-2 incluso cuando el virus evade la neutralización directa, proporcionando una respuesta inmunitaria redundante y sinérgica. En contraste, los anticuerpos no neutralizantes actúan como marcadores virales sin intervenir en la neutralización (1).

La capacidad de los NAb para bloquear la entrada viral y activar células inmunitarias sugiere una defensa más robusta y multifacética. En situaciones donde la neutralización se ve comprometida, las funciones efectoras mediadas por Fc pueden facilitar la eliminación o el control del virus, contribuyendo a prevenir formas graves de la enfermedad, incluso si no se evita completamente la infección inicial. En este contexto, una visión ampliada del concepto de "protección" incluye tanto la prevención de la infección como la mitigación de desenlaces clínicos severos. Por tanto, el diseño de vacunas y terapias debería

orientarse a inducir títulos elevados de NAb que no solo bloqueen al virus, sino que también optimicen las funciones efectoras mediadas por Fc (6).

NAbs en la protección contra la infección y la enfermedad por SARS-CoV-2. Los NAb desempeñan un papel crucial en la protección frente a la infección por SARS-CoV-2 (1). Su cuantificación es una herramienta valiosa para evaluar la inmunidad tanto individual como poblacional, analizar la eficacia de las vacunas y estimar la duración de las respuestas humorales protectoras (2). Además, se han propuesto como biomarcadores de protección frente a desenlaces clínicos adversos asociados a la infección (6).

Sin embargo, la correlación entre los títulos de NAb y la protección frente a formas clínicas graves es compleja. Aunque los títulos elevados se asocian con una menor probabilidad de infección, su utilidad como predictores de enfermedad grave ha sido objeto de debate. Diversos estudios han documentado una reducción significativa de los títulos de NAb frente a la variante ómicron; no obstante, la eficacia vacunal contra hospitalización y mortalidad se ha mantenido elevada, superando el 75% incluso cuando los valores de NAb se sitúan en el umbral de detección (6). Este hallazgo sugiere que los ensayos actuales podrían no ser suficientemente sensibles para predecir la protección frente a formas graves de COVID-19.

La aparente disociación entre los valores de NAb y la protección clínica indica que otros componentes del sistema inmunitario también desempeñan un papel relevante. En particular, se ha demostrado que las respuestas mediadas por células T contribuyen a la protección frente a la enfermedad grave (7). Asimismo, las funciones efectoras asociadas a la región Fc de los NAb podrían explicar la persistencia de la protección, incluso en presencia de títulos bajos (1). En consecuencia, una evaluación integral de la inmunidad frente al SARS-CoV-2 debe incluir no solo la cuantificación de NAb, sino también el análisis de las respuestas celulares y de las funciones efectoras de los anticuerpos.

Factores que influyen en las respuestas de anticuerpos neutralizantes en individuos inmunocompetentes

Inmunidad híbrida: sinergia entre infección natural y vacunación frente al SARS-CoV-2. La combinación de una infección previa por SARS-CoV-2 con la vacunación, conocida como inmunidad híbrida, confiere una protección más sólida y duradera frente a la COVID-19 (3). Los individuos con antecedente de infección natural que reciben al menos una dosis de

vacuna desarrollan respuestas inmunitarias más robustas en comparación con aquellos sin infección previa, quienes requieren al menos dos dosis para alcanzar niveles similares de protección (8).

Desde la perspectiva de la salud pública, la inmunidad híbrida ofrece una ventaja inmunológica sustancial, ya que amplía la cobertura poblacional y puede fortalecer la resistencia frente a variantes emergentes del virus (9). No obstante, la aparición continua de nuevas cepas con capacidad de escape inmunológico representa un riesgo de reinfección o disminución de la eficacia vacunal, incluso en personas con inmunidad híbrida. En este contexto, se refuerza la necesidad de mantener estrategias de vacunación actualizadas y una vigilancia epidemiológica constante para mitigar el impacto de futuras variantes (10).

Vacunas y refuerzos: claves para una inmunidad duradera frente al SARS-CoV-2. La vacunación contra el SARS-CoV-2 induce respuestas humorales detectables que se correlacionan con un grado significativo de protección frente a infecciones futuras (3). Las vacunas basadas en ARN mensajero, como ARNm-1273 (Moderna) y BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), generan concentraciones máximas de anticuerpos superiores a las inducidas por la infección natural, con una duración estimada de la protección de 29,6 meses frente a 21,5 meses, respectivamente. En comparación, las plataformas vectoriales como ChAdOx1 (Oxford-AstraZeneca) y Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen) inducen concentraciones de anticuerpos similares a los observados tras infección natural, aunque con una duración protectora más limitada (11).

No obstante, todas las plataformas vacunales muestran una disminución progresiva de los títulos de anticuerpos a partir de los 3 a 6 meses posteriores a la inmunización, lo que respalda la necesidad de administrar dosis de refuerzo (3). Estas dosis incrementan de forma consistente los títulos de NAb, con aumentos que oscilan entre 1,8 y 3,3 veces respecto a los valores alcanzados tras el esquema primario (5,12). En particular, la tercera dosis de vacunas de ARNm potencia la capacidad neutralizante de los anticuerpos (13). Además, formulaciones actualizadas como la vacuna monovalente XBB.1.5 (campana 2023–2024) han demostrado ofrecer hasta 54% más de protección frente a infección sintomática en comparación con la ausencia de vacunación (14).

Dado que la velocidad de disminución de la inmunidad varía según la plataforma utilizada y que las variantes emergentes presentan propiedades de escape inmunológico, se requiere una estrategia vacunal adaptativa y sostenida (6). Esta debe incluir

refuerzos periódicos formulados para las cepas circulantes, con el fin de mantener una protección eficaz frente a la COVID-19 (14).

Factores moduladores de la inmunidad humoral en individuos inmunocompetentes. Las respuestas de NAb en individuos inmunocompetentes están moduladas por múltiples factores demográficos y clínicos. La menor edad se asocia con concentraciones más altas de IgG dirigida contra la proteína Spike tras la vacunación, y se ha observado que niños que se recuperan de infecciones leves pueden desarrollar NAb duraderos (3,8,14,15). Por otro lado, el sexo femenino se relaciona con títulos de anticuerpos más elevados, mientras que ciertas comorbilidades, como la hipertensión, se asocian con una menor producción de anticuerpos (3).

El grupo sanguíneo también parece influir en la respuesta inmunitaria: los individuos con tipos A y AB presentan una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 y una menor prevalencia de anticuerpos en comparación con aquellos del grupo O (8). Además, la gravedad clínica de la COVID-19 desempeña un papel importante en la intensidad de la respuesta humoral. Los casos graves tienden a inducir títulos de NAb más altos y persistentes; sin embargo, incluso las infecciones asintomáticas pueden generar una respuesta humoral protectora (2,8,15).

Cinética de anticuerpos y el reto de la protección sostenida. La cinética y la durabilidad de las respuestas de NAb son clave para comprender la inmunidad a largo plazo frente al SARS-CoV-2. Tras la administración inicial de dos dosis de vacuna, las concentraciones de anticuerpos suelen mantenerse en valores detectables durante un periodo de hasta 10 meses. No obstante, diversos estudios han documentado una disminución progresiva de la respuesta humoral cuantificable, con reducciones observadas entre los 3 y 6 meses posteriores a la vacunación. Esta pérdida gradual de inmunidad es la principal justificación para la administración de dosis de refuerzo (3).

La velocidad de disminución de los títulos de NAb varía según la plataforma vacunal utilizada, lo que pone de manifiesto la naturaleza transitoria de la inmunidad humoral (6). Esta pérdida progresiva de protección, combinada con la emergencia de variantes virales con capacidad de escape inmunológico, representa un reto dinámico para alcanzar una inmunidad sostenida a nivel poblacional (14).

Vulnerabilidad inmunológica e impacto del inmunocompromiso frente al SARS-COV-2.

Inmunocompromiso frente al SARS-CoV-2. Los pacientes inmunocomprometidos presentan respuestas inmunitarias comprometidas y de menor intensidad frente a la infección por SARS-CoV-2 y a la vacunación. Este compromiso se manifiesta como un retraso o una disminución en la producción de anticuerpos, así como una reducción de las respuestas mediadas por células T (16). Las tasas de seroconversión tras la vacunación contra la COVID-19 son más bajas en estos pacientes, y una proporción considerable no alcanza valores detectables de anticuerpos incluso después de completar el esquema primario de inmunización (4,17).

El déficit inmunitario en este grupo trasciende la producción de NAb. Incluso después de recibir tres dosis de vacuna, muchos pacientes inmunocomprometidos presentan títulos bajos de NAb, respuestas reducidas de células T CD8+ y una menor secreción de interferón gamma (IFN- γ) en comparación con individuos inmunocompetentes (18). Este perfil inmunológico refleja una disfunción del sistema inmunitario adaptativo, que limita su capacidad para generar una respuesta protectora robusta, integral y duradera.

La inmunodeficiencia observada en estos pacientes se traduce en una menor producción de NAb, una eliminación menos eficiente de células infectadas y una capacidad reducida para desarrollar memoria inmunológica sostenida. En consecuencia, estos factores contribuyen a un mayor riesgo de enfermedad grave y a una diseminación viral prolongada (4).

Respuestas heterogéneas y riesgos en pacientes Inmunocomprometidos. La respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2 en pacientes inmunocomprometidos varía según la condición subyacente y el tipo de tratamiento inmunosupresor recibido. Entre los grupos con respuesta inmunitaria más deficiente se encuentran los receptores de trasplantes, quienes presentan tasas de seroconversión marcadamente bajas incluso tras dos dosis de vacuna, especialmente si el trasplante fue reciente o si reciben antimetabolitos (4). De forma similar, los pacientes tratados con micofenolato muestran una inmunosupresión significativa que compromete tanto la inmunidad humoral como la celular, incluso después de una tercera dosis de vacuna (17).

En el grupo con respuesta inmunitaria moderada se incluyen los pacientes con neoplasias hematológicas, quienes experimentan una reducción de hasta 50% en la seroconversión tras la primera dosis, con mejoras parciales tras la segunda, aunque sin alcanzar los valores observados en individuos inmunocompetentes. También pertenecen a este grupo

los pacientes con trastornos inflamatorios mediados por el sistema inmunitario, cuya respuesta es inferior a la de personas sanas, pero superior a la de receptores de trasplantes (4).

Por último, los pacientes con una respuesta inmunitaria parcialmente preservada incluyen aquellos con tumores sólidos. Aunque sus tasas de seroconversión son menores que las de la población general, superan las observadas en subgrupos más comprometidos, como los pacientes oncohematológicos o trasplantados (4).

Respuesta inmunitaria diferencial y el impacto del estado inmunológico frente al SARS-CoV-2. La comparación entre individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos revela diferencias sustanciales en la magnitud, cinética y persistencia de las respuestas de NAb frente al SARS-CoV-2. En general, los individuos inmunocompetentes desarrollan títulos más altos de NAb, con una aparición más rápida y una duración prolongada. En contraste, los pacientes inmunocomprometidos presentan respuestas atenuadas, caracterizadas por tasas de seroconversión más bajas, concentraciones reducidas de anticuerpos y una inmunidad humoral de corta duración. Estas diferencias reflejan el impacto del estado inmunológico en la capacidad de generar una respuesta protectora eficaz. Los pacientes inmunocomprometidos muestran valores más bajos de NAb, incluso tras recibir múltiples dosis de vacuna, en comparación con individuos inmunocompetentes (18).

En pacientes inmunocomprometidos seropositivos, las concentraciones de NAb disminuyen más rápidamente, lo que sugiere una protección humoral transitoria y una mayor vulnerabilidad a la reinfección. Aunque algunos estudios han reportado respuestas de células T específicas del SARS-CoV-2 similares entre ciertos subgrupos inmunocomprometidos e inmunocompetentes, estas respuestas celulares de larga duración dependen del número de células T CD4+ y células NK (19). No obstante, otros datos indican que incluso la inmunidad celular puede estar comprometida, especialmente en lo que respecta a las células T CD8+ y la producción de IFN- γ (18). En este contexto, la inmunidad celular podría mantenerse en algunos casos, pero con frecuencia se ve reducida en magnitud o funcionalidad.

A pesar de una respuesta inicial comprometida y de una cinética de declive acelerada, diversos estudios han demostrado que los pacientes inmunocomprometidos pueden generar una respuesta humoral robusta tras la administración de dosis de refuerzo. Por ejemplo, en pacientes en hemodiálisis, los títulos de NAb alcanzaron su punto máximo 18 días

después del refuerzo, disminuyendo posteriormente a un promedio del 42 % del valor máximo entre las semanas 10 y 12 (5). Estos hallazgos indican que, aunque la respuesta es transitoria, el sistema inmunitario de estos pacientes puede ser estimulado eficazmente. En reconocimiento de esta vulnerabilidad, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado una tercera dosis para todas las personas inmunocomprometidas, y algunos países han extendido esta indicación a una cuarta dosis en adultos con inmunosupresión grave (16).

Escape inmunitario y el rol crucial de la inmunidad celular frente a variantes emergentes.

Desafío de la evasión inmunitaria por variantes clave. La evolución continua del SARS-CoV-2 ha dado lugar a la aparición de múltiples variantes de preocupación, caracterizadas por mutaciones que permiten evadir la inmunidad preexistente del huésped. Variantes como Ómicron (B.1.1.529) han reemplazado a cepas previamente dominantes, como Delta. Un mecanismo central en este proceso es la acumulación de mutaciones en la proteína Spike, particularmente en el RBD, una región crítica para la interacción con el receptor humano de la ECA2. Estas mutaciones modifican la conformación antigénica de la Spike, lo que facilita el escape de la neutralización mediada por anticuerpos inducidos por la vacunación (13).

Todos los sublinajes de Ómicron muestran un escape parcial frente a los NAb generados por vacunas basadas en la cepa original Wuhan-Hu-1. Los sublinajes más recientes han desarrollado mecanismos de escape inmunológico más complejos (7). Entre ellos destacan JN.1, KP.3.1.1, XEC y LP.8.1 (14, 19). En particular, la variante JN.1 presenta más de 30 mutaciones en su proteína Spike en comparación con XBB.1.5, lo que potencia su capacidad de evasión inmunitaria (14). Esta acumulación de mutaciones, junto con su rápida propagación global, refleja una fuerte presión selectiva ejercida por la inmunidad poblacional.

La aparición continua de variantes con propiedades inmunoelusivas cada vez más avanzadas sugiere que futuras cepas podrían seguir esta tendencia, lo que dificultaría la protección sostenida mediante vacunas formuladas a partir de cepas anteriores (7). En este escenario, incluso respuestas iniciales robustas de NAb o los beneficios conferidos por la inmunidad híbrida podrían verse erosionados por variantes evasivas.

Por tanto, resulta esencial mantener una vigilancia genómica constante del SARS-CoV-2,

garantizar la capacidad de adaptación de las plataformas vacunales y fomentar el desarrollo estratégico de vacunas pan-SARS-CoV-2, así como de anticuerpos monoclonales dirigidos contra epítomos virales conservados (19).

Inmunidad celular: clave frente a variantes evasivas del SARS-CoV-2. La aparición de variantes del SARS-CoV-2 con mecanismos de escape inmunitario tiene implicaciones directas sobre la eficacia vacunal y la incidencia de infecciones posvacunación, tanto en poblaciones inmunocompetentes como inmunocomprometidas.

En individuos inmunocompetentes, aunque se ha observado una menor protección frente a la variante Ómicron en comparación con cepas anteriores, una tercera dosis de vacunas de ARNm ha demostrado proporcionar una protección sustancial contra la infección sintomática por SARS-CoV-2 (13). Un factor clave que contribuye a esta protección sostenida es la preservación de las respuestas celulares de linfocitos T CD4+ y CD8+, que mantienen su capacidad de reconocimiento frente a los sublinajes de Ómicron (7). Esta inmunidad celular es una defensa esencial contra la progresión a enfermedad grave, incluso cuando los NAb no logran prevenir la infección inicial. En este contexto, la formulación monovalente XBB.1.5 utilizada en la campaña de vacunación 2023–2024 ha demostrado ofrecer aproximadamente 54 % más de protección frente a la infección sintomática en comparación con no recibir una vacuna actualizada, lo que indica una eficacia sostenida frente a los linajes circulantes (14).

En pacientes inmunocomprometidos, el impacto del escape inmunológico es especialmente relevante. Por ejemplo, individuos con enfermedades reumáticas autoinmunes mostraron respuestas neutralizantes cruzadas más bajas frente a Ómicron tras una tercera dosis de vacuna, en comparación con trabajadores sanitarios (26 % frente a 50%). Además, solo el 39% de los sueros de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas demostraron capacidad de neutralización frente a esta variante (13).

En términos generales, las variantes del SARS-CoV-2 con cambios antigénicos, como Ómicron, pueden provocar reducciones marcadas en los títulos de NAb y en la efectividad de las vacunas primarias frente a infecciones leves, superando incluso la disminución inmunitaria atribuible al paso del tiempo. No obstante, la eficacia vacunal frente a formas graves y letales de la enfermedad se mantiene elevada, incluso cuando los títulos de NAb se reducen de forma sustancial (3). Este patrón refuerza la noción de que, si bien los NAb son

fundamentales para prevenir la infección, las respuestas celulares desempeñan un papel crucial en la mitigación de la gravedad clínica, especialmente frente a variantes con alta capacidad de evasión inmunológica.

Conclusiones

Los NAb son un componente fundamental de la inmunidad frente al SARS-CoV-2; sin embargo, su eficacia depende del tipo de exposición, del estado inmunológico del individuo y de la evolución del virus. Mientras que los individuos inmunocompetentes suelen desarrollar respuestas humorales robustas — mediante la inmunidad híbrida y las vacunas basadas en ARNm—, los pacientes inmunocomprometidos generan respuestas más débiles y de menor duración. Esta situación exige esquemas vacunales individualizados y la administración de dosis de refuerzo más frecuentes.

La emergencia de variantes con capacidad de escape inmunológico, como Ómicron, ha reducido la eficacia de los NAb frente a infecciones leves. No

obstante, la inmunidad celular continúa ofreciendo una protección sustancial frente a formas graves de la enfermedad. En este contexto, se refuerza la necesidad de mantener una vigilancia inmunológica constante, desarrollar vacunas adaptadas a las variantes emergentes y aplicar estrategias de refuerzo adaptativas.

De cara al futuro, una estrategia de salud pública eficaz deberá integrar el monitoreo continuo de la cinética inmunitaria, la personalización de los esquemas vacunales según el perfil de riesgo individual y la inversión en plataformas vacunales de amplio espectro y mayor duración inmunológica. Solo mediante este enfoque integral será posible proteger de forma sostenida a las poblaciones más vulnerables y mitigar el impacto prolongado de la pandemia.

Conflictos de interés

Ninguno que declarar.

Referencias

1. Abebe EC, Dejenie TA. Protective roles and protective mechanisms of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 infection and their potential clinical implications. *Front Immunol*. 2023; 14: 1055457. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Morales-Núñez JJ, Muñoz-Valle JF, Torres-Hernández PC, Hernández-Bello J. Overview of neutralizing antibodies and their potential in COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9: 1376. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Ebinger JE, Joung S, Liu Y, Wu M, Weber B, Claggett B, Botting PG, Sun N, Driver M, Kao YH, Khuu B, Wynter T, Nguyen TT, Alotaibi M, Prostko JC, Frias EC, Stewart JL, Goodridge HS, Chen P, Jordan SC, Jain M, Sharma S, Fert-Bober J, Van Eyk JE, Minissian MB, Arditi M, Melmed GY, Braun JG, McGovern DPB, Cheng S, Sobhani K. Demographic and clinical characteristics associated with variations in antibody response to BNT162b2 COVID-19 vaccination among healthcare workers at an academic medical centre: a longitudinal cohort analysis. *BMJ Open*. 2022; 12: e059994. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, Tay SH, Teo CB, Tan BKJ, Chan YH, Sundar R, Soon YY. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022; 376: e068632. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Tillmann FP, Figiel L, Ricken J, Still H, Korte C, Plaßmann G, Harth A, Jörres A, von Landenberg P. Effect of third and fourth mRNA-based booster vaccinations on SARS-CoV-2 neutralizing antibody titer formation, risk factors for non-response, and outcome after SARS-CoV-2 Omicron breakthrough infections in patients on chronic hemodialysis: A prospective multicenter cohort study. *J Clin Med*. 2022; 11: 3187. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Liu C, Tsang TK, Sullivan SG, Cowling BJ, Yang B. Comparative duration of neutralizing responses and protections of COVID-19 vaccination and correlates of protection. *Nat Commun*. 2025; 16: 4748. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Pather S, Madhi SA, Cowling BJ, Moss P, Kamil JP, Ciesek S, Muik A, Türeci Ö. SARS-CoV-2 Omicron variants: burden of disease, impact on vaccine effectiveness and need for variant-adapted vaccines. *Front Immunol*. 2023; 14: 1130539. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Petersson A, Holmberg J, Pattison-Granberg J, Ekblom K. Differences in SARS-CoV-2 antibodies depending on age, blood group, and sex in a Swedish blood donor cohort. *Scand J Clin Lab Invest*. 2024; 84: 230-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Tsagkli P, Geropeppa M, Papadatou I, Spoulou V. Hybrid immunity against SARS-CoV-2 variants: A narrative review of the literature. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12: 1051. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Bausch-Jurken M, Alter G. The immunological impact of revaccination in a hybrid-immune world. *Front Immunol*. 2025; 16: 1588259. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Townsend JP, Hassler HB, Sah P, Galvani AP, Dornburg A. The durability of natural infection and vaccine-induced immunity against future infection by SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119: e2204336119. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

12. Livieratos A, Schiro LE, Gogos C, Akinosoglou K. Durability of adaptive immunity in immunocompetent and immunocompromised patients across different respiratory viruses: RSV, influenza, and SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12: 1444. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Kim WJ, Choi SH, Park JY, Song JS, Chung JW, Choi ST. SARS-CoV-2 Omicron escapes mRNA vaccine booster-induced antibody neutralisation in patients with autoimmune rheumatic diseases: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81: 1585-93. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Link-Gelles R, Ciesla AA, Mak J, Miller JD, Silk BJ, Lambrou AS, Paden CR, Shirk P, Britton A, Smith ZR, Fleming-Dutra KE. Early estimates of updated 2023-2024 (Monovalent XBB.1.5) COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection attributable to co-circulating Omicron variants among immunocompetent adults - Increasing community access to testing program, United States, September 2023-January 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024; 73: 77-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Awadalla M, AlRawi HZ, Henawi RA, Barnawi F, Alkadi H, Alyami A, Alsughayir A, Alsaif AS, Mubarak A, Alturaiki W, Alosaimi B. Humoral and cellular immune durability of different COVID-19 vaccine platforms following homologous/heterologous boosters: one-year post vaccination. *Front Immunol*. 2025; 16: 1526444. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Ekström N, Leino TM, Juutinen A, Lehtonen T, Haveri A, Liedes O, Vara S, Salo H, Palmu AA, Nohynek H, Martelius T, Melin M. Hybrid immunity improves the immune response after the fourth COVID-19 vaccine dose in individuals with medical conditions predisposing to severe COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2024; 12: 247. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Rizzi M, Tonello S, Brinno C, Zecca E, Martino E, Cittone M, Rizzi E, Casciaro GF, D'Onghia D, Colangelo D, Minisini R, Bellan M, Castello LM, Chiochetti A, Pirisi M, Rigamonti C, Lilleri D, Zavaglio F, Bergami F, Sola D, Sainaghi PP. SARS-CoV-2 infection risk is higher in vaccinated patients with inflammatory autoimmune diseases or liver transplantation treated with mycophenolate due to an impaired antiviral immune response: results of the extended follow up of the RIVALSA prospective cohort. *Front Immunol*. 2023; 14: 1185278. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Russo C, Otero A, Uranga M, Seery V, Raiden S, Algieri S, De Carli N, Borda M, Albistur MF, Heinitz L, Marcó Del Pont M, Pardini M, Budano G, Alvarez L, Simaz N, Merhar C, Quintana MC, Garbini C, Portela LA, Pereira MS, Ferrero F, Geffner J, Arruvito L. Immunological memory to COVID-19 vaccines in immunocompromised and immunocompetent children. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025; 15: 1527573. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Sjöwall J, Hjorth M, Gustafsson A, Göransson R, Larsson M, Waller H, Nordgren J, Nilsdotter-Augustinsson Å, Nyström S. SARS-CoV-2 specific antibody response and T cell-immunity in immunocompromised patients up to six months post COVID: A pilot study. *J Clin Med*. 2022; 11: 3535. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Determinantes inmunológicos y clínicos de la respuesta de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-COV-2 en individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos. *Avan Biomed* 2026; 15: 6-13



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.



<https://q.me-qr.com/2g3f1tsj>