

Seguridad e inmunidad humoral a 24 meses en lactantes tras vacunación materna con Abdala contra COVID-19

Safety and Humoral Immunity at 24 Months in Infants Following Maternal Vaccination with Abdala Against COVID-19

Jorge Antonio Aguilar Estrada¹ <https://orcid.org/0000-0001-8733-123X>

Iván Campa Legrá² <https://orcid.org/0009-0002-7208-1228>

Yudisay Reyes Pelier² <https://orcid.org/0009-0007-0093-6799>

Raúl Mendoza Quiñones^{2*} <https://orcid.org/0000-0003-0692-1145>

Verena L. Muzio-González² <https://orcid.org/0000-0001-8595-9170>

Idania Baladrón Castrillo² <https://orcid.org/0000-0002-1534-9307>

Kenia Almenares Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0003-3918-4241>

Marel Alonso Valdés² <https://orcid.org/0000-0003-0779-2234>

Francisco Hernández-Bernal² <https://orcid.org/0000-0002-1857-4219>

Julio Esmir Baldomero Hernández² <https://orcid.org/0000-0002-6458-6341>

¹Hospital de Ginecología y Obstetricia "Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: raul.mendoza@cigb.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 en el embarazo incrementa la morbilidad materna grave y los resultados perinatales adversos. La vacunación es una estrategia preventiva esencial, pero hay escasa evidencia sobre la seguridad e inmunidad pasiva a largo plazo en lactantes de madres vacunadas con vacunas de subunidad proteica.

Objetivo: Evaluar la seguridad y la respuesta inmune humoral funcional en lactantes a los 24 meses tras la vacunación materna con Abdala (CIGB 66).

Métodos: Estudio observacional de cohorte prospectivo en el Hospital “Ramón González Coro” (La Habana, Cuba). Se incluyeron 34 díadas madre lactante, cuyas madres recibieron tres dosis de Abdala (50 µg de proteína RBD en los días cero, 14 y 28) durante el embarazo o la etapa preconcepcional, con seguimiento de 24 meses y muestras de sangre pareadas. La morbilidad materna extrema se definió según criterios del Comité Nacional. Los resultados primarios fueron: eventos adversos, IgG anti RBD (BAU/ml) y actividad neutralizante (% inhibición) en sangre materna al parto y a los 24 meses, y en sangre de cordón al nacer y periférica del lactante a los 24 meses. Se usaron pruebas de Wilcoxon, U de Mann Whitney y correlación de Spearman.

Resultados: No se atribuyeron eventos adversos graves a la vacuna. El 100 % de los lactantes presentó IgG detectable al nacer (media geométrica 1288,5 BAU/ml). A los 24 meses, la IgG descendió un 79,6 % (IC 95 %: 74,8-84,4) a 353,5 BAU/ml ($p < 0,001$), y la neutralización un 70,6 % (IC 95 %: 64,8-76,4) desde el 68,0 % al 20,0 % ($p < 0,001$). Los lactantes que desarrollaron COVID-19 mostraron IgG en cordón más baja (mediana 49,6 vs. 1782,6 BAU/ml en no infectados; $p = 0,223$). La obesidad materna se correlacionó con menor IgG al parto ($p = 0,323$; IC 95 %: 0,596 a 0,018; $p = 0,048$).

Conclusiones: La vacunación materna con Abdala es segura y confiere inmunidad pasiva funcional a los lactantes, aunque los anticuerpos disminuyen marcadamente a los 24 meses. Estos resultados apoyan la inmunización directa en la infancia, pero se necesitan estudios con mayor tamaño muestral.

Palabras clave: vacuna Abdala; embarazo; lactante; inmunidad humoral; SARS-CoV-2; anticuerpos neutralizantes.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 infection during pregnancy increases severe maternal morbidity and adverse perinatal outcomes. Vaccination is an essential preventive strategy, yet there is limited evidence regarding safety and long-term passive immunity in infants born to mothers vaccinated with protein subunit vaccines.

Objective: To evaluate safety and functional humoral immune response in infants at 24 months following maternal vaccination with Abdala (CIGB 66).

Methods: A prospective observational cohort study was conducted at Ramón González Coro Hospital (Havana, Cuba). The study included 34 mother-infant dyads; the mothers had received three doses of Abdala (50 µg of RBD protein on days 0, 14, and 28) during pregnancy or the preconception period, with a 24-month follow-up and paired blood samples. Severe maternal morbidity was defined according to National Committee criteria. Primary outcomes included adverse events, anti-RBD IgG (BAU/mL), and neutralizing activity (% inhibition) in maternal blood at delivery and at 24 months, as well as in cord blood at birth and infant peripheral blood at 24 months. Wilcoxon tests, Mann-Whitney U tests, and Spearman correlation were used.

Results: No serious adverse events were attributed to the vaccine. 100% of the infants showed detectable IgG at birth (geometric mean 1288.5 BAU/mL). At 24 months, IgG levels had decreased by 79.6% (95% CI: 74.8–84.4) to 353.5 BAU/mL ($p < 0.001$), and neutralization capacity by 70.6% (95% CI: 64.8–76.4), dropping from 68.0% to 20.0% ($p < 0.001$). Infants who developed COVID-19 showed lower cord blood IgG levels (median 49.6 vs. 1782.6 BAU/mL in uninfected infants; $p = 0.223$). Maternal obesity correlated with lower IgG levels at delivery ($\rho = 0.323$; 95% CI: 0.596 to 0.018; $p = 0.048$).

Conclusions: Maternal vaccination with Abdala is safe and confers functional passive immunity to infants, although antibody levels decline markedly by 24 months. These results support direct immunization in infancy, though studies with larger sample sizes are needed.

Keywords: Abdala vaccine; pregnancy; infant; humoral immunity; SARS-CoV-2; neutralizing antibodies.

Recibido: 11/07/2026

Aceptado: 26/08/2026

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo incrementa los riesgos de morbilidad materna grave y resultados neonatales adversos, incluyendo el parto pretérmino y la preeclampsia.^(1,2,3) La vacunación constituye una estrategia preventiva fundamental para este grupo de alto riesgo, y la evidencia internacional confirma la seguridad y eficacia de las vacunas contra la COVID-19 durante la gestación.⁽⁴⁾

La caracterización de la respuesta inmune en las díadas madre lactante requiere un seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección humoral y la seguridad.⁽⁵⁾ Estudios con vacunas de ARNm han demostrado una transferencia placentaria eficiente de anticuerpos neutralizantes.⁽⁶⁾ Las vacunas de ARNm son seguras durante el embarazo, con eventos adversos mayormente leves y autolimitados.⁽⁷⁾

La vacuna cubana Abdala (CIGB 66) es de subunidad recombinante, que utiliza el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, producida en *Pichia pastoris* y adyuvada con alúmina.^(8,9) Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que Abdala es segura, inmunogénica y eficaz en adultos, niños y adolescentes.^(10,11) Tras su autorización de uso de emergencia en julio de 2021, la vacunación masiva en Cuba incluyó a las mujeres embarazadas.⁽¹²⁾

Sin embargo, existe una brecha crítica de evidencia con respecto a su seguridad e inmunogenicidad, específicamente en mujeres embarazadas, y los datos a largo plazo sobre la inmunidad pasiva en lactantes nacidos de madres vacunadas con vacunas de subunidad proteica contra la COVID-19 son escasos. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la inmunidad humoral funcional en lactantes hasta los 24 meses después de la vacunación materna con Abdala.

Métodos

Diseño y ámbito del estudio

Se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo en el Hospital de Ginecología y Obstetricia “Ramón González Coro” de La Habana, Cuba, con el objetivo de evaluar la seguridad y la inmunogenicidad a los 24 meses en lactantes nacidos de madres vacunadas con Abdala durante la gestación.

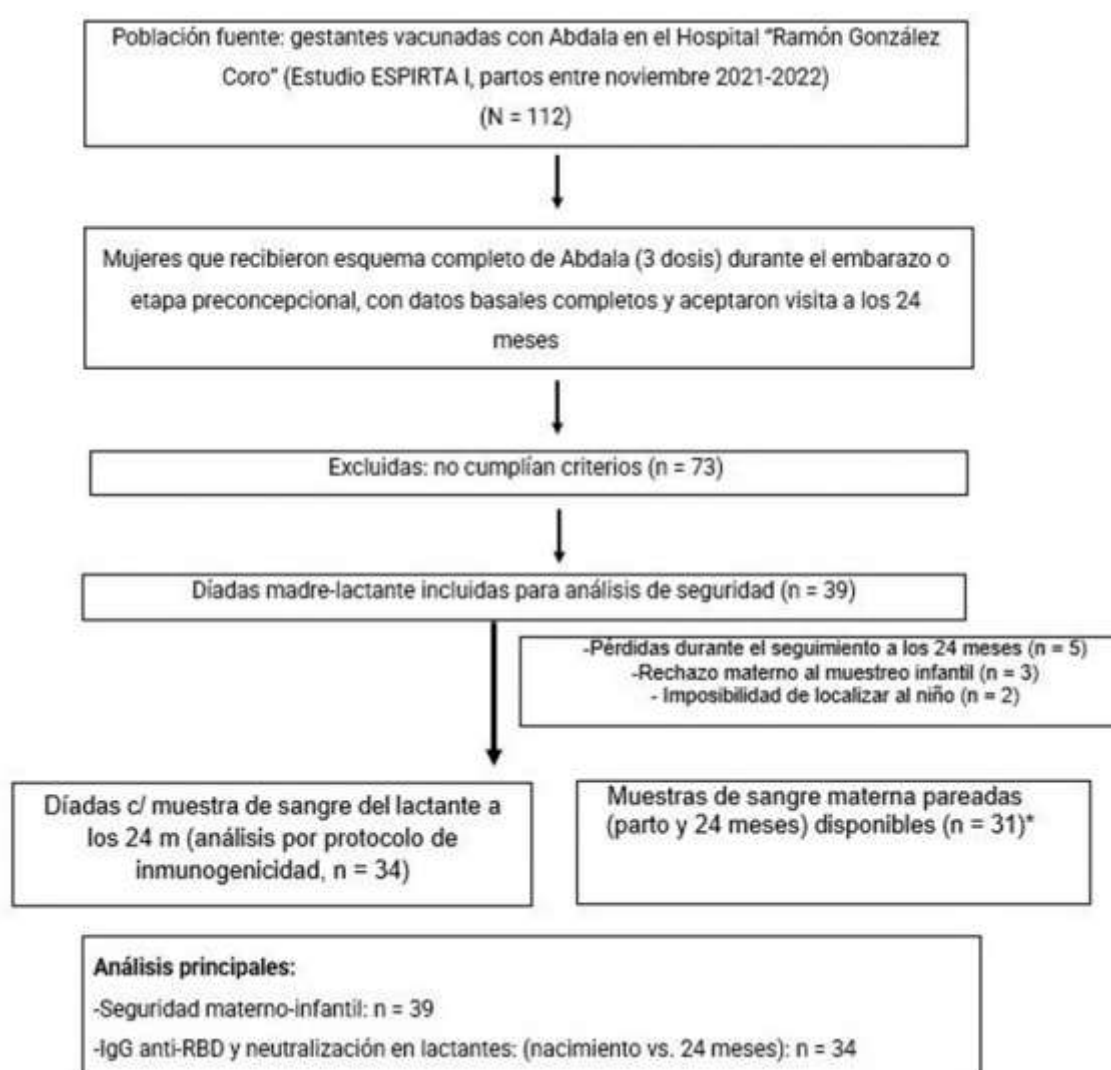
Los participantes procedían del estudio ESPIRTA (Estudio de Seguimiento de la Inmunogenicidad y Protección en gestantes vacunadas con Abdala), que reclutó a mujeres embarazadas que recibieron la vacuna Abdala entre julio y agosto de 2021. Para el presente estudio, se seleccionaron todas las participantes del ESPIRTA en el centro que dieron a luz entre noviembre de 2021 y mayo de 2022 (n = 112). Los criterios de inclusión fueron:

- Haber recibido el esquema completo de tres dosis de Abdala (50 μ g de proteína RBD en los días 0, 14 y 28).
- Disponibilidad de datos basales completos de inmunogenicidad al momento del parto.
- Aceptación para asistir a la visita de seguimiento a los 24 meses posparto.

Un total de 39 díadas madre-lactante cumplieron estos criterios y constituyeron la cohorte de seguridad (análisis por intención de tratar). De estas, cinco lactantes no pudieron ser muestreados a los 24 meses porque la madre rechazó la extracción (n = 3) o no se pudo localizar al niño (n = 2), lo que representó una pérdida del 12,8 % durante el seguimiento. La comparación de las características basales entre las 34 díadas que completaron el seguimiento y las cinco que se perdieron, no mostró diferencias significativas en edad materna, IMC, ni niveles de IgG al nacimiento (datos no mostrados), lo que sugiere que las pérdidas fueron aleatorias.

El análisis de inmunogenicidad se realizó mediante un enfoque por protocolo, incluyendo exclusivamente las 34 díadas con muestras de sangre pareadas disponibles al nacimiento y a los 24 meses. Este enfoque se seleccionó porque

el objetivo principal fue evaluar la evolución temporal de la respuesta inmune en los mismos individuos, lo que requiere mediciones pareadas completas. Aunque algunas madres ($n = 3$) no tuvieron disponibilidad de todas las mediciones en ambos tiempos (por pérdida de muestra o cantidad insuficiente), la cohorte unificada para los análisis de inmunogenicidad fue de 34 díadas (madres e hijos), con la excepción de los análisis que requirieron datos pareados específicos, donde se utilizaron los datos disponibles. El diagrama de flujo de los participantes se muestra en la figura 1.



Leyenda: El análisis de seguridad incluyó a las 39 díadas (intención de tratar). El análisis de inmunogenicidad se realizó por protocolo en las 34 díadas madre lactante con muestras pareadas disponibles al nacimiento y a los 24 meses. En los análisis que requirieron datos pareados específicos, se utilizaron los datos disponibles (ej. 31 madres con IgG a los 24 meses).

Fig. 1 - Diagrama de flujo de las díadas madre-lactante incluidas en el estudio.

El reclutamiento para el seguimiento se realizó entre el 22 de marzo y el 7 de mayo de 2024, y la visita de los 24 meses se completó en noviembre de 2024. Todas las madres habían recibido el esquema primario completo de Abdala como parte del Programa Nacional de Inmunización de Cuba, ya sea durante el embarazo o en la etapa preconcepcional.⁽¹³⁾

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Ginecología y Obstetricia “Ramón González Coro” de La Habana, Cuba (IG/ABDALA/CVD-19-SEG/2301, 19/09/2023), y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las madres participantes, de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Variables y procedimientos de medición

Los datos demográficos, obstétricos y neonatales se recogieron de las historias clínicas. El estado nutricional materno se clasificó mediante el índice de masa corporal pregestacional, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽¹⁴⁾

Las muestras de sangre materna se obtuvieron en el momento del parto y a los 24 meses posparto; las muestras de los lactantes se tomaron de la sangre del cordón umbilical al nacer y de la sangre periférica a los 24 meses. El resultado principal de seguridad fue el registro de todos los eventos adversos en las madres (desde la vacunación hasta los 24 meses posparto) y en los lactantes (desde el nacimiento hasta los 24 meses). La gravedad se clasificó utilizando la versión 5.0 de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE).⁽¹⁵⁾ La relación causal con la vacunación se evaluó utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud y el marco de Bradford Hill.⁽¹⁶⁾

El resultado principal de inmunogenicidad fueron los niveles de IgG anti-RBD (BAU/ml) medidos mediante ELISA cuantitativo (EuroImmuno), el cual consideró positivo $\geq 35,2$ BAU/ml, siguiendo las instrucciones del fabricante y utilizando un estándar internacional para la cuantificación en unidades BAU/ml. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo se encontraban dentro de los rangos aceptables establecidos por el fabricante. La actividad neutralizante (% de inhibición) se midió mediante el ensayo cPass™ (GenScript), que evalúa la

capacidad de los anticuerpos para bloquear la unión del RBD a la ACE2, que consideró positivo > 30 %, de acuerdo con las especificaciones del fabricante.

Análisis estadístico

El análisis de seguridad siguió el principio de intención de tratar (las 39 díadas). Los análisis de inmunogenicidad utilizaron un enfoque por protocolo, basado en las 34 díadas madre-lactante con muestras de sangre pareadas disponibles al nacimiento y a los 24 meses. Las variables continuas no normales se presentaron como mediana (rango intercuartílico) y se compararon mediante la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas o la prueba de U de Mann Whitney para grupos independientes. Las correlaciones utilizaron el coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Un valor de p bilateral < 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron con el empleo del paquete estadístico SPSS versión 25.0. Este estudio se presentó mediante la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios de cohortes. Los ensayos de laboratorio se realizaron sin conocimiento del estado clínico de los participantes (cegado del analista).

Resultados

Características de la muestra

El estudio incluyó inicialmente 39 díadas madre-lactante. De ellas, 34 niños (87,2 %) completaron el seguimiento de 24 meses con disponibilidad de muestras de sangre (cinco niños no fueron muestreados porque la madre lo rechazó o no se pudo localizar al niño). Las características basales de las 34 díadas que completaron el seguimiento se resumen a continuación:

- La edad materna media fue de $29,6 \pm 5,8$ años (rango: 17-40)
- Color de la piel
 - El 35,3 % ($n = 12$) eran blancas

- El 26,5 % (n = 9) eran negras
- El 38,2 % (n = 13) eran mestizas
- Índice de masa corporal (IMC) promedio fue de $28,3 \pm 5,1$ kg/m², con una alta prevalencia de exceso de peso
 - El 67,6 % de las madres presentaba sobrepeso (32,4 %, n = 11)
 - Obesidad (35,3 %, n = 12)
 - Normopeso: solo el 29,4 % (n = 10)
 - El 2,9 % (n = 1) tuvo bajo peso

Los lactantes a los 24 meses mostraron un desarrollo antropométrico adecuado, con una talla media de $87,3 \pm 3,9$ cm y un peso medio de $12,9 \pm 1,7$ kg.

Seguridad materno-infantil y eventos adversos

Se observó una baja frecuencia de eventos adversos en las madres durante el seguimiento de dos años: seis de 39 madres (15,3 %; intervalo de confianza del 95 %: 5,9; 30,5 %). Los eventos notificados (cefalea tensional, mastitis, trastorno menstrual, infección de episiorrafia, enfermedad respiratoria superior y embarazo ectópico, cada uno con 2,6 %) fueron leves y, tras aplicar los criterios de Bradford Hill, no se identificó ninguna relación causal con la vacunación. No se registraron eventos adversos graves atribuibles a la inmunización.

Durante el seguimiento, 17 de 39 niños (43,6 %; intervalo de confianza del 95 %: 27,8; 60,4 %) presentaron al menos un evento adverso (36 eventos en total). Los más frecuentes fueron:

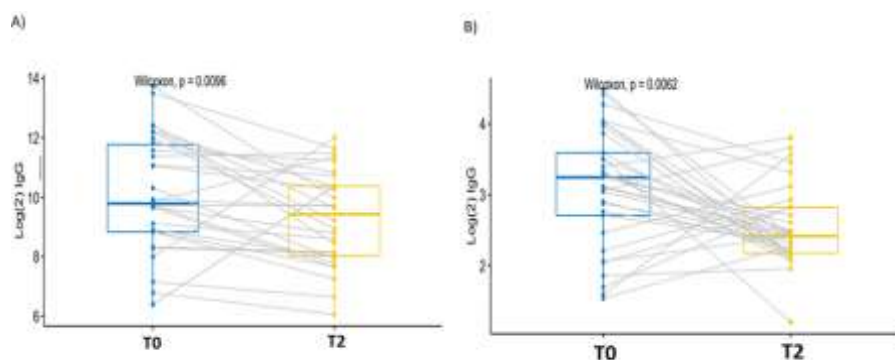
- Sibilancias (cinco niños, 12,8 %)
- Otitis (tres niños, 7,7 %)
- Resfriado común (dos casos)
- Dermatitis atópica (dos casos)
- Asma bronquial (dos casos)
- Atopia (dos casos)
- Náuseas (dos casos)

- Síndrome de dificultad respiratoria (dos casos)
- El resto de los eventos ocurrieron en un niño cada uno y correspondieron a morbilidades pediátricas comunes

El análisis de causalidad (criterios de Bradford Hill) descartó la asociación con la vacunación materna. No se identificaron eventos adversos graves atribuibles a la inmunización.

Inmunogenicidad

En las madres, el 100 % desarrolló anticuerpos IgG anti RBD, con títulos entre 83,0 y 13 742,1 BAU/ml en el momento del parto (media geométrica: 1065,30 BAU/ml); el 82,4 % (28 / 34) mostró actividad neutralizante (fig. 2). A los dos años, los títulos de IgG disminuyeron a 671,41 BAU/ml (reducción del 51,5 %; $p = 0,004$), mientras que el porcentaje de inhibición se mantuvo estable (65,2 % frente a 67,8 %; $p = 0,96$). Se encontró una correlación positiva moderada entre la IgG en el momento del parto y a los dos años ($\rho = 0,377$; $p = 0,040$), y una correlación fuerte entre la IgG a los dos años y la funcionalidad ($\rho = 0,757$; $p < 0,001$).

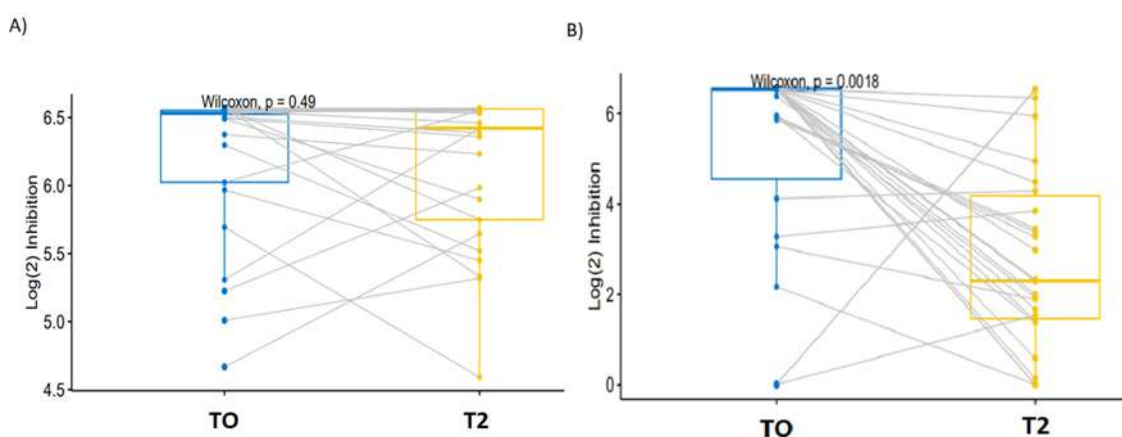


Leyenda: A). Madres. Las medias geométricas de los títulos disminuyeron significativamente de 1065,30 BAU/ml en el parto a 671,41 BAU/ml a los dos años posparto (reducción del 51,46 %; prueba de Wilcoxon, $p = 0,004$). Los valores de mediana (Q1-Q3) fueron de 844 (312-2653) BAU/ml en el parto y de 712 (217-1317) BAU/ml a los dos años.
B). Lactantes. Las medias geométricas de los títulos en sangre de cordón umbilical (1288,47 BAU/ml) disminuyeron a 353,49 BAU/ml a los dos años de edad (reducción del 79,64 %; prueba de Wilcoxon, $p = 0,004$). Los valores de mediana (Q1-Q3) fueron de 1151 (162-3320) BAU/ml al nacimiento y de 252 (141-660) BAU/ml a los dos años.

Fig. 2 - Títulos de anticuerpos IgG anti-RBD en madres e hijos en el momento del parto y a los dos años de seguimiento.

El índice de masa corporal materno se correlacionó inversamente con los títulos de IgG en el momento del parto ($\rho = 0,323$; $p = 0,048$). Las madres con hijos normopesos presentaron niveles más altos (media geométrica: 1219,71 BAU/ml) que aquellas con sobrepeso (641,10 BAU/ml) u obesidad (453,02 BAU/ml). El momento de administración de la tercera dosis no mostró asociación con los títulos de IgG ($p = 0,157$) ni con la inhibición ($p = 0,087$).

En los lactantes, la transferencia placentaria fue eficiente: el 100 % presentó IgG anti RBD al nacer (media geométrica en sangre de cordón: 1288,47 BAU/ml; rango 16,0-30.950,4 BAU/ml); el 85,3 % (29/34) mostró actividad neutralizante (fig. 3). A los dos años, los títulos disminuyeron a 353,49 BAU/ml (reducción del 79,6 %; $p = 0,004$), y la inhibición disminuyó del 67,96 % al 20,00 % (reducción del 70,6 %; $p < 0,001$).



Leyenda: A). Madres. El porcentaje medio de inhibición se mantuvo estable desde el parto ($65,15 \pm 35,77$ %) hasta los dos años posparto ($67,80 \pm 28,89$ %), sin diferencia significativa (prueba de Wilcoxon, $p = 0,96$). Los valores de mediana (Q1-Q3) fueron del 89,1 % (50,8-92,8 %) en el parto y del 84,8 % (49,1-93,6 %) a los dos años.

B). Lactantes. Se observó una reducción significativa desde el nacimiento ($67,96 \pm 36,46$ %) hasta los dos años de edad ($20,00 \pm 29,72$ %), lo que representa una disminución del 70,57 % (prueba de Wilcoxon, $p < 0,001$). Los valores de mediana (Q1-Q3) fueron del 91,8 % (57,6-93,8 %) al nacer y del 4,0 % (1,7-18,5 %) a los dos años.

Fig. 3 - Porcentaje de inhibición (capacidad neutralizante) en madres e hijos en el momento del parto y a los dos años de seguimiento.

No se encontró correlación entre la IgG en sangre de cordón y la IgG a los dos años ($\rho = -0,189$; IC 95 %: -0,501 - 0,165; $p = 0,293$). Se observó una correlación

fuerte entre la IgG a los dos años y la inhibición ($p = 0,832$; IC 95 %: 0,687-0,913; $p < 0,001$).

Los lactantes pretérminos (5/34, 14,7 %) mostraron valores numéricamente más altos de IgG a los dos años (media geométrica 430,60 frente a 373,32 BAU/ml) e inhibición (45,8 % frente a 18,5 %), aunque sin significación estadística ($p = 0,940$ y $p = 0,980$). La lactancia materna no influyó en la IgG a los dos años ($p = 0,605$) ni en la inhibición ($p = 0,866$).

Durante el seguimiento, seis lactantes (17,6 %; intervalo de confianza del 95 %: 6,8-35,9 %) y seis madres (15,4 %; intervalo de confianza del 95 %: 5,9-30,5 %) desarrollaron infección por SARS-CoV-2, todos sin síntomas graves. Un análisis de sensibilidad no mostró diferencias en la IgG a los dos años entre los lactantes infectados y los no infectados (mediana 663,8 frente a 252,8 BAU/ml; $p = 0,303$). Los lactantes que posteriormente desarrollaron COVID-19 tenían una IgG en sangre de cordón más baja (mediana 49,6 BAU/ml [rango intercuartílico: 42,9-111,2] frente a 1782,6 BAU/ml [rango intercuartílico: 292,0-3145,8] en los no infectados), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,223$; prueba de Mann-Whitney), posiblemente debido al reducido tamaño del grupo infectado ($n = 5$) y a la amplia variabilidad de los títulos. Ninguna de las madres de estos lactantes había recibido dosis de refuerzo antes del parto.

Discusión

Este seguimiento a 24 meses de lactantes después de la vacunación materna con Abdala muestra un perfil de seguridad favorable, una transferencia placentaria eficiente, pero una disminución marcada de la inmunidad pasiva a los dos años de edad. La obesidad materna se asoció con una menor respuesta inmune inicial.

Seguridad

La baja frecuencia de eventos adversos maternos (15,3 %; intervalo de confianza del 95 %: 5,9; 30,5 %), todos leves, se alinea con el perfil de seguridad favorable notificado para la vacunación contra la COVID-19 durante el embarazo.⁽⁴⁾ Estos

hallazgos coinciden con estudios sobre vacunas de ARNm, que también demostraron eventos adversos leves y autolimitados en mujeres embarazadas.⁽⁷⁾ Los criterios de Bradford Hill descartaron relaciones causales con la vacunación. En los niños, las morbilidades observadas reflejaron patologías infantiles comunes, sin ninguna señal de seguridad atribuible a la exposición a la vacuna *in utero*. No se identificaron eventos adversos graves, lo que respalda la seguridad de Abdala en mujeres embarazadas hasta los 24 meses posparto.

Respuesta humoral en las madres

Abdala indujo una seroconversión universal en las mujeres embarazadas (media geométrica de IgG: 1065,30 BAU/ml en el momento del parto). Como era de esperar, los títulos disminuyeron un 51,5 % a los dos años ($p = 0,004$). Notablemente, la capacidad neutralizante se mantuvo estable (65,2 % frente a 67,8 %; $p = 0,96$), lo que sugiere una maduración de la afinidad o la persistencia de células B de memoria. La fuerte correlación entre la IgG a los dos años y la funcionalidad ($\rho = 0,757$; $p < 0,001$) respalda una memoria inmunológica duradera. Se han descrito cinéticas similares para las vacunas de ARNm en el embarazo, donde los títulos de anticuerpos disminuyen, pero la actividad neutralizante persiste.^(17,18)

Transferencia placentaria y persistencia de anticuerpos en el lactante

Se confirma una transferencia placentaria eficiente, con el 100 % de los recién nacidos con IgG detectable en sangre de cordón, aunque con una amplia variabilidad (rango 16,0-30,950,4 BAU/ml). Esta variabilidad es consistente con los factores conocidos que afectan la transferencia transplacentaria, como el momento de la vacunación y los niveles de IgG maternos.⁽⁶⁾ A los 24 meses, la IgG disminuyó un 79,6 % y la actividad neutralizante un 70,6 % (ambos $p < 0,001$), consistente con la naturaleza transitoria de la inmunidad pasiva de la vacunación materna.^(19,20) Estudios con vacunas de ARNm han notificado una disminución similar, con una proporción significativa de lactantes que pierden

anticuerpos detectables a los seis meses de edad.⁽²¹⁾ La fuerte correlación entre la IgG a los dos años y la inhibición ($p = 0,832$; $p < 0,001$) indica que los anticuerpos persistentes conservan su funcionalidad.

Factores modificadores: obesidad materna y parto pretérmino

El índice de masa corporal materno se correlacionó inversamente con la IgG en el momento del parto ($p = 0,323$; $p = 0,048$). Las madres con normopeso presentaron títulos más altos (1219,71 BAU/ml) que las madres con sobrepeso (641,10) u obesidad (453,02), lo que se suma a la evidencia que vincula la obesidad con respuestas vacunales atenuadas, también observado en vacunas COVID-19 durante el embarazo.^(4,22) Los mecanismos propuestos incluyen inflamación crónica de bajo grado, perfiles de citocinas alterados y presentación antigénica deficiente.^(22,23,24) Los lactantes pretérmino mostraron valores numéricamente más altos de IgG e inhibición a los dos años en comparación con los lactantes a término, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,940$ para IgG y $p = 0,980$ para inhibición). Sin embargo, el 50 % de las infecciones por SARS-CoV-2 en lactantes ocurrieron en lactantes pretérmino (3/6) a pesar de representar solo el 12,8 % de la cohorte, lo que sugiere una vulnerabilidad inmunológica más allá de los títulos de anticuerpos, que incluye una inmunidad celular inmadura.^(25,26)

Infección por SARS-CoV-2 durante el seguimiento

Los lactantes que posteriormente desarrollaron COVID-19 presentaron una IgG en sangre de cordón más baja (mediana 49,6 BAU/ml [rango intercuartílico: 42,9-111,2] frente a 1782,6 BAU/ml [rango intercuartílico: 292,0-3145,8] en los no infectados; $p = 0,223$), lo que sugiere una posible asociación entre una menor transferencia placentaria de anticuerpos y la infección subsiguiente, aunque el estudio no tuvo la potencia suficiente para demostrarlo. Ninguna de las madres afectadas había recibido dosis de refuerzo antes del parto, lo que plantea la hipótesis de que la vacunación de refuerzo en el tercer trimestre podría optimizar la transferencia. Esta hipótesis está respaldada por estudios que

demuestran que la vacunación en fases más tardías de la gestación se traduce en concentraciones más altas de anticuerpos en sangre de cordón.^(27,28)

Fortalezas y limitaciones

Las fortalezas incluyen el seguimiento de 24 meses (que supera a la mayoría de los estudios de farmacovigilancia), una alta retención (> 90 % para la IgG), una evaluación estandarizada de la causalidad (Bradford Hill) y la triangulación de datos inmunológicos y clínicos. Las limitaciones son el tamaño muestral pequeño (39 díadas), que no se basó en un cálculo formal de potencia, debido al carácter exploratorio del estudio, la ausencia de un grupo control, el enfoque en la inmunidad humoral sin evaluación de las respuestas celulares y el posible sesgo de recuerdo, lo que limita la generalización y hace que los hallazgos de los subgrupos sean exploratorios, así como la posible confusión por infección natural no detectada, ya que, aunque se registraron los casos de COVID-19 confirmados, pudieron haber ocurrido infecciones asintomáticas no reportadas. Se concluye que la vacuna Abdala administrada durante el embarazo mostró un perfil de seguridad favorable y una robusta inmunogenicidad, con seroconversión universal en las madres y una transferencia placentaria eficiente al recién nacido. Aunque los títulos de IgG disminuyeron significativamente a los dos años (51,5 % en las madres, 79,6 % en los lactantes; ambos $p < 0,001$), la capacidad neutralizante se mantuvo estable en las madres y se correlacionó con los niveles residuales en los lactantes ($\rho = 0,832$; $p < 0,001$), lo que indica una funcionalidad preservada.

La obesidad materna se asoció con una menor respuesta inmune inicial ($\rho = 0,323$; $p = 0,048$). En los lactantes pretérmino, los niveles más altos de anticuerpos coexistieron con una mayor frecuencia de infección por SARS-CoV-2 (50 % frente a 6,1 %), lo que sugiere una vulnerabilidad inmunológica más allá de los títulos de anticuerpos.

Estos hallazgos respaldan la vacunación materna con Abdala como estrategia de protección temprana. Sin embargo, debido al reducido tamaño muestral y a la ausencia de un grupo control, estos resultados deben interpretarse con cautela y se requieren estudios con mayor tamaño muestral que los confirmen.

La marcada disminución de los anticuerpos a los dos años de edad subraya la necesidad de la inmunización directa en la infancia y de estrategias personalizadas para grupos vulnerables, incluidas las madres con obesidad y los lactantes pretérminos.

Referencias bibliográficas

1. Ciapponi A, Berrueta M, Parker EPK, Bardach A, Mazzoni A, Anderson SA, et al. Safety of COVID-19 vaccines during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2023;41(25):3688-700. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.03.038>
2. Kalafat E, Heath P, Prasad S, O'Brien P, Khalil A. COVID-19 vaccination in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(2):136-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.020>
3. Tormen M, Taliento C, Salvioli S, Piccolotti I, Scutiero G, Cappadona R, et al. Effectiveness and safety of COVID 19 vaccine in pregnant women: a systematic review with meta analysis. *BJOG*. 2023;130(5):348-57. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17354>
4. Ciapponi A, Berrueta M, Argento FJ, Ballivian J, Bardach A, Brizuela ME, et al. Safety and Effectiveness of COVID-19 Vaccines During Pregnancy: A Living Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf*. 2024;47(10):991-1010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01458-w>
5. Badell ML, Dude CM, Rasmussen SA, Jamieson DJ. Covid-19 vaccination in pregnancy. *BMJ*. 2022;378:e069741. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069741>
6. Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 and Pregnancy. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(2):423-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.002>
7. Morro P, Olson C, Clark E. Post-authorisation surveillance of adverse events following COVID-19 vaccines in pregnant persons in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), December 2020-October 2021. *Vaccine*. 2022;40(35):5170-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.031>

8. Izquierdo M, Costa L, Valdés R, Martínez Y, Bequet-Romero M, Besada V, *et al.* Demonstrating "Abdala" subunit vaccine Thermostability study. *Bioprocess J.* 2022;21(2):52-64. DOI: <https://doi.org/10.12665/J210A.Izquierdo>
9. Limonta-Fernández M, Chinea-Santiago G, Martín-Dunn AM, Gonzalez-Roche D, Bequet-Romero M, Marquez-Perera G, *et al.* An engineered SARS-CoV-2 receptor-binding domain produced in *Pichia pastoris* as a candidate vaccine antigen. *N Biotechnol.* 2022;72:11-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2022.08.002>
10. Hernández-Bernal F, Ricardo-Cobas MC, Martín-Bauta Y, Navarro-Rodríguez Z, Piñera-Martínez M, Quintana-Guerra J, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial (ABDALA Study). *EClinicalMedicine.* 2022;46:101345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101383>
11. Hernández-Bernal F, Ricardo-Cobas MC, Martín-Bauta Y, Rodríguez-Martínez E, Urrutia-Pérez K, Urrutia-Pérez K, *et al.* A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluation of the efficacy and safety of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine in adults (ABDALA-3 study). *Lancet Reg Health Am.* 2023;21:100497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100497>
12. Más-Bermejo PI, Dickinson-Meneses FO, Almenares-Rodríguez K, Sánchez-Valdés L, Guinovart-Díaz R, Vidal-Ledo M, *et al.* Cuban Abdala vaccine: Effectiveness in preventing severe disease and death from COVID-19 in Havana, Cuba; A cohort study. *Lancet Reg Health Am.* 2022;16:100366. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100366>
13. Lázaro RP, Ileana GL, Carmen Rosa CP, Claribel PP. Impacto epidemiológico del primer programa nacional de vacunación en Cuba. *Morfovirtual.* 2018. [acceso 11/08/2026]. Disponible en: <http://morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/viewPaper/194/364s>

14. Institute of Medicine. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009. DOI: <https://doi.org/10.17226/12584>
15. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2021;112(1):90-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009>
16. Santos Buelga MD. Aproximación al análisis de las relaciones causales en las ciencias de la salud. Aten Primaria. 2018;50(2):129-34. DOI: <https://doi.org/10366/145557>
17. Butt AA, Chemaitelly H, Al Khal A, Coyle PV, Saleh H, Kaleeckal AH, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in preventing confirmed infection in pregnant women. J Clin Invest. 2021;131(23):e153278. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI153662>
18. Kugelman N, Nahshon C, Shaked-Mishan P, Cohen N, Sher ML, Gruber M, et al. Maternal and neonatal SARS-CoV-2 immunoglobulin G antibody levels at delivery after receipt of the BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine during the second trimester of pregnancy. JAMA Pediatr. 2022;176(3):290-5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.5683>
19. Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. Nat Rev Immunol. 2022;22(5):277-82. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00703-6>
20. Omer SB. Maternal immunisation. N Engl J Med. 2017;376(13):1256-67. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1509044>
21. 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. 2022;327(11):1087-9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1206>
22. Cosma S, Carosso AR, Corcione S, Cusato J, Borella F, Antonucci M, et al. Longitudinal analysis of antibody response following SARS-CoV-2 infection in pregnancy: From the first trimester to delivery. J Reprod Immunol. 2021;144:103285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103285>

23. 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. DOI: <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.732414>
24. Wierzchowska-Opoka M, Grunwald A, Rekowska AK, Łomża A, Mekler J, Santiago M, et al. Impact of obesity and diabetes in pregnant women on their immunity and vaccination. *Vaccines*. 2023;11(12):1247. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11071247>
25. Fortmann MI, Dirks J, Goedicke-Fritz S, Liese J, Zemlin M, Morbach H, et al. Immunisation of preterm infants: current evidence and future strategies to individualized approaches. *Semin Immunopathol*. 2022;44(5):767-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00957-1>
26. Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*. 2013;7:79. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00079>
27. Munoz FM, Jamieson DJ. Maternal immunisation. *Obstet Gynecol*. 2019;133(4):739-53. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003161>
28. Rottenstreich M, Sela H, Rotem R, Kadish E, Wiener-Well Y, Grisaru-Granovsky S. COVID-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG*. 2022;129(2):248-55. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16941>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Jorge Antonio Aguilar Estrada, Iván Campa Legrá y Raúl Mendoza Quiñones.

Curación de datos: Yudisay Reyes Pelier y Idania Baladrón Castrillo.

Investigación: Jorge Antonio Aguilar Estrada, Iván Campa Legrá, Yudisay Reyes Pelier, Raúl Mendoza Quiñones, Verena L. Muzio-González, Idania Baladrón Castrillo y Kenia Almenares Rodríguez.

Metodología: Iván Campa Legrá y Verena L. Muzio-González.

Administración del proyecto: Julio Esmir Baldomero Hernández.

Supervisión: Francisco Hernández-Bernal y Julio Esmir Baldomero Hernández.

Visualización: Yudisay Reyes Pelier y Jorge Antonio Aguilar Estrada.

Redacción-borrador original: Jorge Antonio Aguilar Estrada, Iván Campa Legrá y Raúl Mendoza Quiñones.

Redacción-revisión y edición: Jorge Antonio Aguilar Estrada, Iván Campa Legrá, Yudisay Reyes Pelier, Raúl Mendoza Quiñones, Verena L. Muzio-González, Idania Baladrón Castrillo, Kenia Almenares Rodríguez, Marel Alonso Valdés, Francisco Hernández-Bernal y Julio Esmir Baldomero Hernández.

Financiación

Este estudio fue financiado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recogida de datos, el análisis, la interpretación ni la redacción del manuscrito.