



**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA
SEDE QUITO
CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA**

**EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE INMUNIDAD HUMORAL ESPECÍFICA
CONTRA SARS-COV2 CAUSANTE DEL COVID-19, EN MUJERES DE LA UPS
SEDE QUITO EN EDADES SUPERIORES A 31 AÑOS, POSTERIOR AL PROCESO
DE VACUNACIÓN**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:
INGENIERAS EN BIOTECNOLOGÍA**

AUTORAS: KAREN ELIZABETH CANDO NARANJO

ANGELA TAMARA GORDÓN ESTÉVEZ

TUTORA: VIVIANA PAMELA CHILUISA UTRERAS

Quito -Ecuador

2022

**CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN**

Nosotras, Karen Elizabeth Cando Naranjo con documento de identificación N°. 1724247877 y
Angela Tamara Gordón Estévez con documento de identificación N°. 1726678970;
manifestamos que:

Somos las autoras y responsables del presente trabajo; y, autorizamos a que sin fines de
lucro la Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de
manera total o parcial el presente trabajo de titulación.

Quito, 02 de Agosto del año 2022

Atentamente,



Cando Naranjo Karen Elizabeth

CI. 1724247877



Gordón Estévez Angela Tamara

CI. 1726678970

**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Nosotras, Karen Elizabeth Cando Naranjo con documento de identificación No. 1724247877 y Angela Tamara Gordón Estévez con documento de identificación No. 1726678970, expresamos nuestra voluntad y por medio del presente documento cedemos a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que somos autores del Trabajo experimental: “Evaluación de la presencia de inmunidad humoral específica contra sars-cov2 causante del covid-19, en mujeres de la ups sede quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación”, perteneciente al proyecto “Evaluación de la presencia de inmunidad humoral específica contra el SARS-CoV-2 causante del Covid-19 en la población universitaria de la UPS sede Quito, Cuenca y Guayaquil, posterior al proceso de vacunación” dirigido por Elena Coyago Cruz PhD. Y que forma parte del “Estudio seroepidemiológico Covid-19 post vacunación contra el virus SARS-CoV-2 en la población militar y civil de las Fuerzas Armadas del Ecuador” y autorización del Ministerio de Salud Pública MSP – SNVSP- 2022 – 0082- O, el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: Ingenieras en Biotecnología en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En concordancia con lo manifestado, suscribimos este documento en el momento que hacemos la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

Quito, 02 de Agosto del año 2022

Atentamente,

Karen Elizabeth Cando Naranjo

CI. 1724247877

Angela Tamara Gordón Estévez

CI. 1726678970

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Viviana Pamela Chiluisa Utreras con documento de identificación N° 1713168258, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: “Evaluación de la presencia de inmunidad humoral específica contra SARS-CoV2 causante del COVID-19, en mujeres de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación”, realizado por Karen Elizabeth Cando Naranjo con documento de identificación N° 1724247877 y por Angela Tamara Gordón Estévez con documento de identificación N° 1726678970, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajo experimental que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Quito, 2 de Agosto del año 2022

Atentamente,



Ing. Viviana Pamela Chiluisa Utreras MSc.

CI. 1713168258

DEDICATORIA

A Dios por regalarme una familia maravillosa. A mi madre Rocío que con todo su cariño y amor logró darme todo en la vida para que yo pudiera cumplir mis sueños, gracias por siempre creer en mí y por enseñarme a trabajar con humildad, a mi padre Jorge por sus consejos, a mis hermanos Jonathan, Ninfa y Silvana que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y por el orgullo que sienten por mí, a mi primo Bryan por enseñarme a trabajar con paciencia, a mis sobrinos Jhael y Emilio que con sus ocurrencias alegran mis días, a mi sobrina Martina, que desde el cielo nos guía y nos cuida y a mis mascotas Annie, Luna y Fiona por su compañía fiel.

Karen Elizabeth Cando Naranjo

A Dios por ser el centro de mi vida. A mis padres por todo su amor y apoyo, a mi madre Yolanda a quien le debo la valentía de nunca rendirme y la pasión por conseguir mis sueños, a mi padre Norman por su ejemplo de tenacidad y fortaleza ante cualquier adversidad, a mi hermano Emiliano que cada día me inspira prosperar con su sonrisa, a mis abuelos Julita, Conchita y Emilio por brindarme la mejor infancia y enseñarme que la bondad y la humildad son la clave del éxito, finalmente a mi ángel del cielo Danielita que intercede con Dios por toda nuestra familia.

Angela Tamara Gordón Estévez

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Politécnica Salesiana por abrirnos sus puertas al aprendizaje, y formación continua, a la Ing. Elena Coyago PhD directora del proyecto en curso, por su consideración al brindarnos la oportunidad de formar parte de este prestigioso estudio.

A la Ing. Viviana Chiluisa Utreras MSc., por su apoyo constante, paciencia, sugerencias y correcciones como tutora para concluir nuestro trabajo de titulación, en especial por su amistad y motivación a pesar de las adversidades que atravesamos en el presente año.

Al grupo de investigación BIOARN, y sus integrantes en especial al Ing. Ramiro Acurio e Ing. Gabriela Méndez, por sus valiosas sugerencias, durante el desarrollo de este trabajo de titulación.

Karen Elizabeth Cando Naranjo & Angela Tamara Gordón Estévez

Resumen

El SARS-CoV-2 ha generado más de cien millones de personas contagiadas en el mundo, ocasionando una serie de repercusiones en la integridad económica y social de todos los países, donde se conoce que es necesario inmunizar a la población, a través de vacunas, pues, éstas se encargan de que el sistema inmunitario adquiera resistencia hacia la infección del virus. El objetivo del presente estudio es evaluar la presencia de inmunidad humoral específica contra SARS-CoV-2, en mujeres de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación, a través de tomas de muestra de sangre capilar y cualificarlas. La evaluación estadística fue realizada en Infostat, y determinó la correlación entre la respuesta inmune y las variables de tipos de vacunas, número de dosis obtenidas, tipos de vacunación, rangos de tiempo entre la última dosis y la toma de muestra, y la presencia de contagios pre y post vacunación, donde se evaluó el p-valor del estadístico Chi Cuadrado Pearson, siendo los valores de 0.1203, 0.1264, 0.0276, 0.0127, 0.2524, 0.4076, respectivamente, los obtenidos durante el procesamiento de los datos. Las correlaciones existentes se reportaron entre las variables de Respuesta Inmune vs Número de dosis administradas y Presencia o no de Contagios previos, con p-valores de 0.0276 y 0.0127 respectivamente, ambos menores al α de 0.05 aceptando la hipótesis alternativa (variables dependen entre sí), lo cual concluye que al momento que son colocados los refuerzos de las vacunas, el índice de inmunidad aumenta significativamente, en especial posterior a la primera dosis, pues, en los que presentaron contagio, la presencia de IgG se eleva, mientras que en los que nocontagiados, su titulación de anticuerpos es baja.

Palabras clave: Inmunizar; P - Valor; Pandemia; IgG; Infostat.

Abstract

SARS-CoV-2 has infected over 100 million people worldwide, causing a cascade of consequences in the economic and social integrity of all countries, making it necessary for population immunization through vaccines, which help the immune system acquire resistance to virus infection. Therefore, this study aims to evaluate specific humoral immunity against SARS-CoV-2 in women aged 31 years and older at UPS Quito after the vaccination process through capillary blood sampling and to qualify them. The statistical evaluation was carried out in Infostat and determined the correlation between the immune response and the variables of vaccines, the number of doses obtained, types of vaccination, time ranges between the last application and the sampling, and the presence of pre-and post-vaccination infections. The existing correlations were reported between immune Response vs Number of doses administered and Presence or not of previous Contagions variables, with p-values of 0.0276 and 0.0127, respectively, two less than α of 0.05 accepting the alternative hypothesis (variables depend on each other), which concludes that at the time of the booster vaccines, the immunity index increases significantly, and after the administration of the first dose, the presence of IgG rises in people who were infected. On the contrary, people who were not infected presented a low titration of antibodies.

Keywords: immunize; P - Value; pandemic; IgG; Infostat.

Índice General

Contenido

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA | 4 |
| 2.1. <i>Familia Coroviridae.....</i> | <i>4</i> |
| 2.2. <i>Género Betacoronavirus.....</i> | <i>4</i> |
| 2.2. <i>Especie SARS-CoV-2.....</i> | <i>5</i> |
| 2.3. <i>Organización del genoma de SARS-CoV-2</i> | <i>7</i> |
| 2.5. <i>Respuesta inmunitaria.....</i> | <i>10</i> |
| 2.5.1. <i>Respuesta inmunitaria innata</i> | <i>10</i> |
| 2.5.2. <i>Respuesta inmunitaria adaptativa.....</i> | <i>12</i> |
| 2.5.3. <i>Respuesta inmunitaria humoral.....</i> | <i>14</i> |
| 2.6. <i>Inmunidad colectiva.....</i> | <i>15</i> |
| 2.6.1. <i>Vacunas de ARNm:.....</i> | <i>17</i> |
| 2.6.2. <i>Vacunas de ADN:.....</i> | <i>18</i> |
| 2.6.3. <i>Vacunas vectores víricos:</i> | <i>18</i> |
| 2.6.4. <i>Vacunas inactivadas:</i> | <i>20</i> |
| 2.6.5. <i>Vacunas de subunidades proteicas:.....</i> | <i>20</i> |
| 3. MARCO METODOLÓGICO..... | 22 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 25 |
| 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 34 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 56 |

Índice de Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1 Taxonomía del SARS-CoV-2..... | 5 |
| Tabla 2 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Respuesta Inmune vs Tipos de vacunas en dosis completa. | 26 |
| Tabla 3 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Respuesta Inmune vs Tipo de vacunación (Homóloga y Heteróloga). | 26 |
| Tabla 4 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Respuesta Inmune vs Número de dosis obtenidas..... | 27 |
| Tabla 5 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Presencia de contagios vs Respuesta Inmune. | 29 |
| Tabla 6 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Rango de tiempo entre la administración de la segunda dosis y la toma de muestras vs Respuesta inmune..... | 30 |
| Tabla 7 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Rango de tiempo entre la administración de la tercera dosis y la toma de muestras vs Respuesta inmune..... | 31 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 Estructura del virión CoV | 6 |
| Figura 2 Organización del genoma del SARS CoV-2 y sus proteínas codificadas..... | 8 |
| Figura 3 Mecanismo de patogénesis de SARS-CoV-2 | 12 |
| Figura 4 Inmunidad colectiva. (A) susceptible, infeccioso, recuperado. (B) Propagación de la enfermedad..... | 16 |

Índice de anexos

| | |
|--|----|
| Anexo 1 Consentimiento Informado..... | 36 |
| Anexo 2 Presentación de respuesta inmune ante los distintos tipos de vacunas..... | 39 |
| Anexo 3 Construcción de resultados para el ingreso al programa estadístico Infostat..... | 40 |
| Anexo 4 Presentación de respuesta inmune por tipo de Vacunación respecto al número de dosis obtenidas | 41 |
| Anexo 5 Construcción de resultados para el ingreso al programa estadístico Infostat..... | 42 |
| Anexo 6 Construcción de resultados para el ingreso al programa estadístico Infostat..... | 43 |
| Anexo 7 Cálculo de la amplitud de intervalo en días..... | 44 |
| Anexo 8 Intervalo de días y frecuencia..... | 45 |
| Anexo 9 Cálculo de contagios (positivo y negativo) según el rango de días..... | 46 |
| Anexo 10 Construcción de datos para el ingreso al programa estadístico Infostat..... | 47 |
| Anexo 11 Cálculo de la amplitud de intervalo en días. | 48 |
| Anexo 12 Intervalo de días y frecuencia..... | 49 |
| Anexo 13 Cálculo de contagios (positivo y negativo) según el rango de días..... | 50 |
| Anexo 14 Construcción de datos para el ingreso al programa estadístico Infostat..... | 51 |
| Anexo 15 Asignación de códigos..... | 52 |
| Anexo 16 Conteo de resultados respecto a los contagios. | 53 |
| Anexo 17 Construcción de datos para el ingreso al programa estadístico Infostat..... | 54 |
| Anexo 18 Oficio Nro MSP–SNVSP-2022–0082-O Autorización del estudio | 55 |

1. Introducción

El SARS-CoV-2 o también denominado Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus tipo 2 es un virus de ARN causante de la pandemia del año 2020. Según estudios filogenéticos este virus pertenece al género *Betacoronavirus* (Malik, 2020) descritos ya en la década de 1960.

Entre las distintas cepas existentes, incluida la variante humana (HCoV)-229E, OC43, HKU1 y NL63, se consideran patógenos respiratorios leves para huéspedes inmunocompetentes y se pueden aislar de muchos pacientes con infecciones de las vías respiratorias superiores (URI) o el "resfriado común"(Cui et al., 2019; Zhang et al., 2021). Sin embargo, desde el cambio de siglo, han surgido tres cepas de la familia coronavirus altamente virulentas.

En 2002-2003, el SARS-CoV se identificó inicialmente en Guangdong, China y posteriormente se propagó a 17 países, causando más de 8000 casos (Chen et al., 2020), como se citó en de Wit et al., 2016; Zhong et al., 2003). No se ha notificado ninguna infección por SARS-CoV desde 2004. Sin embargo, aproximadamente 10 años después, se notificó el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) causado por el coronavirus MERS (MERS-CoV) en 2012-2013, principalmente en países de Oriente Medio. También surgió un brote de MERS en Corea del Sur en 2017 (de Wit et al., 2016). Años más tarde surgió la enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por la cepa (SARS-CoV-2) la misma que se informó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019 (Jayaweera et al., 2020).

El SARS-CoV-2 ha infectado a más de cien millones de personas en todo el mundo (Rojas et al., 2022) ocasionando una problemática que ha tenido consecuencias tanto económicas, políticas y sociales. Además, se conoce con certeza que para frenar y prevenir los contagios de COVID-19 es necesario inmunizar a la población en general, a través de vacunas contra este virus (Zannatul et al., 2020), provocando la adquisición de la inmunidad, siendo esta la

encargada de que el sistema inmunitario del cuerpo genere un tipo de resistencia adquirida contra la enfermedad causada por la infección del virus (Jordan, 2021). Por ello, específicamente para la comunidad conformada por mujeres de 31 años en adelante de la Universidad Politécnica Salesiana sede Quito, se destaca la importancia de este estudio para conocer si se generó inmunidad humoral específica contra SARS-CoV-2, luego del proceso de inmunización con vacunas del tipo ADN, ARNm, con Vectores víricos, inactivadas o de subunidades proteicas; a través de kits de pruebas rápidas para medir inmunidad humoral específicamente IgG2/IgM contra SARS- COV2 (IgG – IgM Rapid Test 1507A), la cual al cabo de aproximadamente 10 minutos arroja los resultados de presencia o ausencia de inmunidad, para posteriormente analizar los datos obtenidos en el programa estadístico el cual permita correlacionar las variables y determinar si influyen entre sí con respecto a la edad y el sexo, con estos precedentes se pueden establecer protocolos de bioseguridad efectivos, para el retorno seguro a clases, pues el conocimiento de inmunidad colectiva da el indicio de que la pandemia mundial está siendo controlada.

La investigación propuesta se realizó dentro de la ciudad de Quito de la provincia de Pichincha en la Universidad Politécnica Salesiana, campus El Girón y campus Sur, se realizó la toma de muestras y de información durante el periodo de tiempo comprendido entre marzo y julio del presente año, considerando la evaluación de la presencia de inmunidad humoral específica contra SARS-CoV-2 causante del Covid-19, en mujeres de edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación.

Este trabajo responde a la siguiente pregunta hipotética: ¿Presentarán inmunidad humoral específica contra SARS-Cov2 las mujeres de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación?

Finalmente, el objetivo del presente estudio es evaluar la presencia de inmunidad humoral específica contra SARS-CoV-2 causante del COVID-19, en mujeres de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación, a través de la toma de datos y toma de muestras de sangre capilar a las mujeres de la comunidad universitaria de la UPS sede Quito, en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación contra SARS-CoV-2.

2. Fundamentación teórica

2.1. Familia *Coronaviridae*

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) dividió esta familia en las subfamilias Orthocoronavirinae y Letovirinae. Orthocoronavirinae consta de cuatro géneros, incluidos Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los alfacoronavirus y los betacoronavirus infectan a los mamíferos y suelen causar enfermedades respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Los gammacoronavirus y deltacoronavirus infectan especies aviarias; sin embargo, algunos de ellos también se han encontrado en huéspedes mamíferos (Heydari et al., 2021).

Se cree que los murciélagos son los reservorios más grandes de diversos coronavirus que las especies animales; los animales domésticos y las aves de corral son los huéspedes intermediarios que causan la transmisión zoonótica del virus finalmente a los humanos (Satyam et al., 2020).

Los coronavirus conocidos que infectan a los humanos son: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el nuevo SARS-CoV-2.

2.2. Género *Betacoronavirus*

El género Betacoronavirus se divide en cinco subgéneros, Embecovirus, Sarbecovirus, Merbecovirus, Nobecovirus e Hibecovirus, establecidos a partir del análisis filogenético de dominios proteicos conservados. Los primeros cuatro de estos subgéneros se conocían anteriormente como linajes o subgrupos A, B, C y D, respectivamente (Llanes et al., 2020).

El sarbecovirus comprende los coronavirus relacionados con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), como el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 (2019-nCoV) (Llanes et al., 2020).

2.2.Especie SARS-CoV-2

El análisis filogenético de todo el genoma muestra que el SARS-CoV-2 está agrupado con el SARS-CoV y los coronavirus relacionados con el SARS (SARSr-CoV) que se encuentran en los murciélagos, lo que lo ubica en el subgénero Sarbecovirus. Dentro de este clado, el SARS-CoV-2 se agrupa en un linaje distinto junto con cuatro aislamientos de coronavirus de murciélagos de herradura (RaTG13, RmYN02, ZC45 y ZXC21), así como nuevos coronavirus identificados recientemente en pangolines, que se agrupan en paralelo con el SARS-CoV y otros SARSr-CoVs (Zhu et al., 2020).

2.2.1. Taxonomía

La taxonomía del SARS-CoV-2 se presenta en Tabla 1

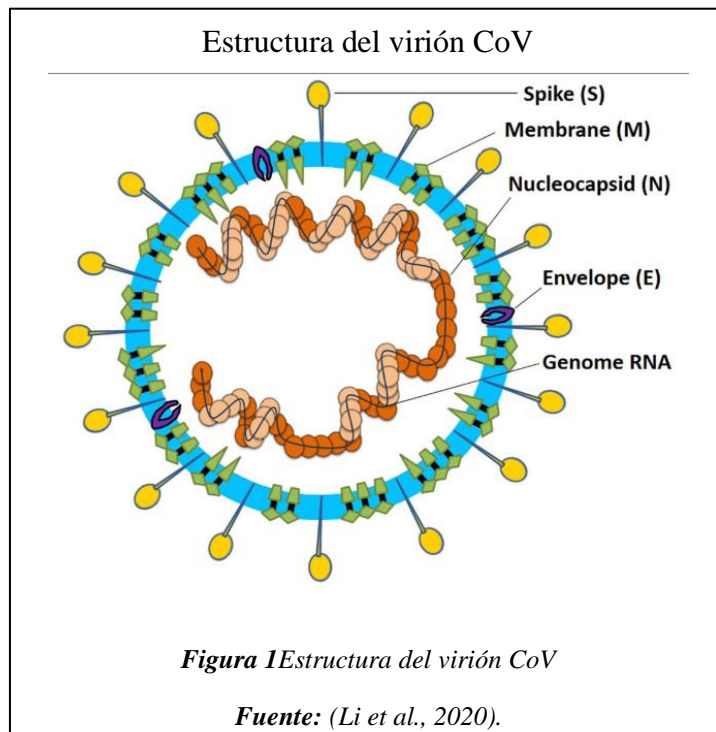
| Taxonomía del SARS-CoV-2 | |
|--------------------------|---------------------------|
| Orden | <i>Nidovirales</i> |
| Suborden | <i>Cornidovirineae</i> |
| Familia | <i>Coronaviridae</i> |
| Subfamilia | <i>Orthocoronavirinae</i> |
| Género | <i>Betacoronavirus</i> |
| Subgénero | <i>Sarbecovirus</i> |
| Especie | <i>SARS-CoV-2</i> |

Tabla 1 Taxonomía del SARS-CoV-2

Fuente: (Helmy et al., 2020; Pastrian, 2020).

2.2.2. Descripción morfológica

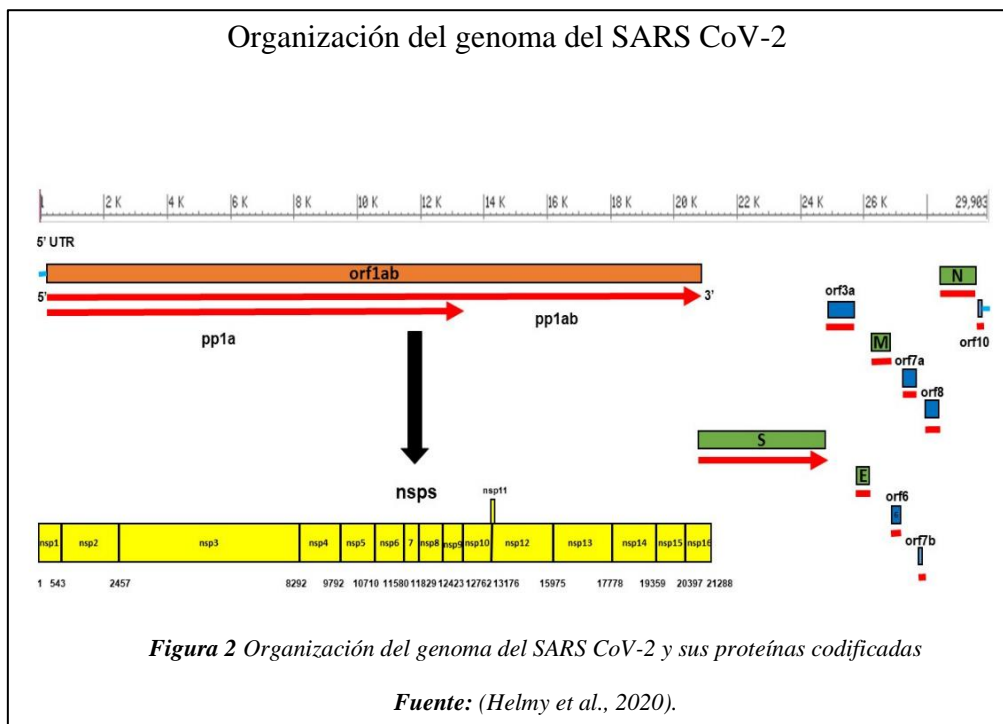
Los coronavirus están envueltos, no segmentados, con genoma viral de ARN monocatenario de sentido positivo, en un tamaño que oscila entre 26 y 32 kilobases, el genoma de ARN viral más grande conocido. El virión tiene una nucleocápside compuesta de ARN genómico y proteína de nucleocápside fosforilada (N), que está entre las bicapas de fosfolípidos y cubierta por dos tipos diferentes de proteínas Spike: el recortador de glicoproteína Spike (S) que se puede encontrar en todos los CoV, y el hemaglutinina-esterasa (HE) que existe en algunos CoV. La proteína de membrana (M) (una glicoproteína transmembrana de tipo III) y la proteína de la envoltura (E) se encuentra entre las proteínas S en la envoltura del virus (Ver Figura 1) Los CoV recibieron su nombre en función de la característica apariencia de corona (Zheng et al., 2022).



2.3. Organización del genoma de SARS-CoV-2

El genoma de referencia en la base de datos del genoma del NCBI es de 29 903 nucleótidos, (Secuencia de referencia: NC_045512.3). Hasta la fecha, hay un total de 875 secuencias, incluida una secuencia RefSeq y 768 genomas completos en NCBI (Helmy et al., 2020).

El genoma de SARS-CoV-2 está formado por una única cadena de RNA monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) de aproximadamente 30.000 pares de bases (Zhang et al., 2021). Esta cadena de RNA, presenta un capuchón metilado (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', lo que le da un gran parecido a los RNAm de la célula huésped. Sin embargo, a diferencia de los RNAm eucarióticos, este genoma viral contiene al menos seis marcos abiertos de lectura (ORF) (Pastrian, 2020). El primer ORF (ORF1/ab) constituye aproximadamente dos tercios del genoma del virus, más cerca del extremo 5' codifican para el gen de la replicasa viral. Este gen está constituido por dos ORF (ORF 1a y ORF 1b) los que, al comienzo de la infección, serán traducidos directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab (Ver Figura 2). Estas poliproteínas posteriormente serán procesadas proteolíticamente para generar 16 proteínas no estructurales (nsps), las cuales estarán implicadas en la replicación del genoma viral y en la transcripción de RNAm subgenómicos (sgRNAs) (Helmy et al., 2020; Pastrian, 2020), mientras que el tercio restante del genoma codifica 4 proteínas estructurales y al menos 6 proteínas accesorias. Las proteínas estructurales son glicoproteína espiga (S), proteína de matriz (M), proteína de envoltura (E) y proteína de nucleocápside (N), mientras que las proteínas accesorias son orf3a, orf6, orf7a, orf7b, orf8 y orf10 (Figura 2) (Helmy et al., 2020).



El 5'UTR y el 3'UTR del SARS CoV-2 están compuestos por 265 y 229 nucleótidos, respectivamente. Orf1ab tiene 21 290 nucleótidos y codifica proteínas replicasas pp1a de 4405 aminoácidos (aa) (nsp1–nsp11) o pp1ab de 7096 aa (nsp1–nsp16), según el cambio de marco ribosomal. De estas proteínas, nsp1 suprime la respuesta antiviral del huésped, nsp3 es una proteasa similar a la papaína, nsp5 es una 3CLpro (dominio de proteasa similar a 3C), nsp7 forma un complejo con nsp8 para formar una primasa, nsp9 es responsable de la actividad de unión de ARN/ADN, nsp12 es una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), nsp13 se confirma como una helicasa, nsp14 es un 3'–5' exonucleasa (ExoN), nsp15 es una endorribonucleasa específica de poli(U) (XendoU). Los nsp restantes están involucrados en la transcripción y replicación del genoma viral (Helmy et al., 2020).

2.4. Vías de transmisión de SARS-CoV-2

La infección por COVID-19 desencadena una enfermedad respiratoria aguda grave, con fiebre, tos, mialgia y fatiga como síntomas comunes al inicio de la enfermedad (Jayaweera et al., 2020, como se citó en Huang et al., 2020; Judson y Munster, 2019; Nicas et al., 2005). Los agentes infecciosos pueden propagarse desde su reservorio natural a un huésped sensible en diferentes

vías. Se ha presentado una clasificación para la transmisión de virus, que incluye la transmisión de persona a persona, la transmisión por el aire y otros medios de transmisión, como la infección endógena, el vehículo común y la propagación por vectores (Jayaweera et al., 2020).

Las personas infectadas propagan partículas virales por medio del habla, respiración, tos o estornudos, éstas se encuentran encapsuladas en grumos de moco, saliva o agua, y su comportamiento en el medio ambiente depende de su tamaño. Las partículas respiratorias a menudo se pueden distinguir específicamente en términos del diámetro aerodinámico (Hinds, 1999), ya que, a diferencia de las gotas más grandes, los aerosoles pueden presentar un mayor riesgo de propagación de la enfermedad COVID-19, entre muchos huéspedes susceptibles ubicados lejos del punto de contagio. El diámetro aerodinámico de 10 μm o menos debe considerarse como aerosol, en función de su capacidad para permanecer en el aire durante un período prolongado y la accesibilidad a la región alveolar del pulmón (Jayaweera et al., 2020, como se citó en Galton et al., 2011; Nicas et al., 2005; Tellier, 2009), causando infección en los tejidos de la parte inferior del tracto respiratorio, mientras que las gotas grandes quedan atrapadas en las vías respiratorias superiores (Jayaweera et al., 2020).

Comúnmente la transmisión por gotas pequeñas ocurre cuando una persona está en contacto cercano dentro de 1 m, con alguien que tiene complicaciones respiratorias o síntomas de la enfermedad y, por lo tanto, corre el riesgo de tener sus mucosas o conjuntiva expuestos a partículas potencialmente infecciosas. La transmisión también puede ocurrir a través de vectores en el entorno inmediato alrededor de la persona infectada. Por lo tanto, la transmisión del virus COVID-19 puede ocurrir por contacto directo e indirecto con superficies del entorno inmediato u objetos utilizados de la persona infectada (World Health Organization, 2020).

2.5.Respuesta inmunitaria

La pandemia causada por COVID-19 ha generado la necesidad indispensable de comprender, tanto la inmunidad humoral producida por vacunas, como la inducida por la infección por SARS-CoV-2, así como su duración y eficacia, pero se ve limitada la comprensión ante estos aspectos, que involucran las variaciones de los niveles de anticuerpos, donde se ve oportuno el análisis exhaustivo de los mecanismos inmunes al momento de combatir el virus.

Las respuestas inmunitarias iniciales del huésped implican la activación de las respuestas de IFN tipo I y III, seguidas de la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, lo que proporciona una defensa antiviral contra la infección viral (Zhang et al., 2021).

2.5.1. Respuesta inmunitaria innata

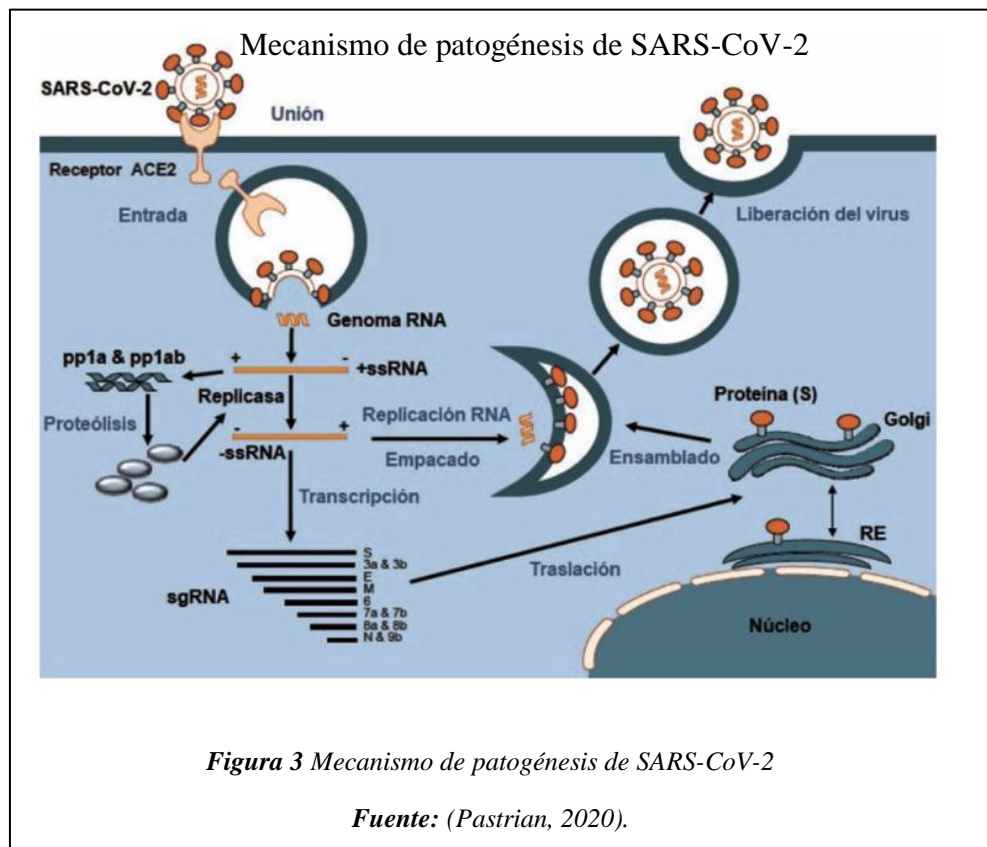
El análisis de la secuencia de ácido nucleico dentro del dominio de unión al receptor de proteína Spike (RBD) sugiere que SAR-CoV-2 usa la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor celular para la entrada e infección celular, que es el mismo receptor que usa el SARS-CoV (Hasan et al., 2021; Momin et al., 2021).

La proteína de Spike viral (S) del SARS-CoV-2 se une a ACE2 en conjunto con el cebador de proteína S por la transmembrana de la célula huésped serina proteasa TMPRSS2, que media la entrada del virus en la célula huésped (Chen et al., 2020); el receptor de ACE2 se halla expresado en el tracto respiratorio bajo, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino (Jin et al., 2020), pero es expresado principalmente por células alveolares tipo 2 en el pulmón, esta unión da cuenta de la especificidad y del tropismo del virus hacia un tejido en particular (Pastrian, 2020), además los macrófagos pulmonares, más específicamente los AM, pueden controlar las células T de memoria residentes en los pulmones (TRM). TRM están perfectamente posicionados para mediar una protección rápida contra patógenos respiratorios

como el coronavirus (Melenotte et al., 2020), ACE2 contribuye en la regulación de la presión arterial al realizar la conversión de la angiotensina I en angiotensina (1-9) (Jin et al., 2020), también se expresan en la cavidad oral, está altamente expresado en células epiteliales de la lengua (Pastrian, 2020).

El virus penetra la célula y es censado por los receptores PAMPS (patrones moleculares asociados con patógenos) (Ver Figura 3). En este caso, principalmente por los receptores tipo toll (TLR por sus siglas en inglés) TLR3, TLR7 y TLR 8, que se activan después del contacto con el ARN viral. La vía de señalización de los TLR induce en la célula infectada la producción de citocinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina-6 (IL-6) y, también, la producción de interferones de tipo inflamatorio o tipo I (α y β). Los IFN tipo I se combinan con complejos IFNAR1/2 en la superficie celular, lo que desencadena la fosforilación de la cinasa 1 activada por Janus (JAK1) y la tirosina cinasa 2 (TYK2) preasociadas, que a su vez fosforilan los receptores en residuos de tirosina intracelulares específicos. Esto conduce al reclutamiento y la fosforilación de las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción 1 (STAT1) y (STAT2). El IRF9 interactúa con el heterodímero STAT1 y STAT2 fosforilado para producir el complejo del factor 3 del gen estimulado por IFN (ISGF3). Este complejo se une a los elementos de respuesta estimulados por IFN (ISRE) y activa su transcripción. Los ISG y otros componentes posteriores controlados por IFN de tipo I (incluidas las citoquinas proinflamatorias) podrían inhibir directamente la replicación del virus y reclutar y activar varias células inmunitarias (Zhang et al., 2021), los interferones tipo I inhiben la síntesis de proteína viral, inducen la degradación del ARN del virus, inhiben la expresión de genes y el ensamble de viriones (Espinosa, 2020). Las citocinas proinflamatorias inducen una señal de alarma en las células vecinas y activan el endotelio para

atraer a células del sistema inmune adaptativo, que ayudarán en la lucha contra el organismo invasor (Espinosa, 2020).



2.5.2. Respuesta inmunitaria adaptativa

Las respuestas inmunitarias adaptativas son lentas debido al requisito intrínseco de seleccionar y expandir células específicas de virus de los grandes grupos de células B vírgenes y células T específicas para diferentes estructuras y secuencias moleculares ($>10^9$ células cada una), toman tiempo para generar suficientes células para controlar una infección viral, de 6 a 10 días, debido a las demandas de tiempo para la proliferación y diferenciación en poblaciones suficientes de células T efectoras (células T auxiliares y células T citotóxicas) y células B efectoras (células secretoras de anticuerpos, conocidas como plasmablastos y células plasmáticas), trabajan juntas para eliminar rápida y específicamente células infectadas y viriones circulantes (Sette & Crotty, 2021). Al reclutar células inmunitarias en el sitio infectado y activar la respuesta inmunitaria adaptativa, la producción de citoquinas proinflamatorias contribuye a formar la respuesta

inmunitaria general (Zhang et al., 2021), en especial los macrófagos en el tejido afectado, fagocita las células muertas por la infección viral y se activan, expresando en su superficie marcadores de activación (moléculas del MHC-II, CD80, CD86), viajan por capilares linfáticos a los ganglios cercanos “buscando” linfocitos T cooperadores (LTh por sus siglas en inglés), cuyo receptor (TCR) reconozca péptidos del virus que están colocados en la superficie del MHC-II. Cuando estas dos células se encuentran, se lleva a cabo la sinapsis inmunológica, donde el macrófago u otra célula presentadora de antígenos profesional (linfocito B o célula dendrítica) activada, le “enseña” a los LTh, un péptido viral. Cuando los LTh reciben las señales adecuadas (reconocimiento de péptido y señales de coestimulación en el macrófago) se activan y empiezan a proliferar y a producir diferentes patrones de citocinas (Espinosa, 2020).

Si se presentan muchas citocinas proinflamatorias (IL-1,6, TNF α) e IL-12, el linfocito Th se diferencia como Th1 y produce grandes cantidades de IL-2 e interferón gamma (IFN- γ) que estimulan a los linfocitos NK y linfocitos CD8+ o LT citotóxicos (LTc) para llevar a cabo la citotoxicidad y muerte por apoptosis de las células infectadas por el virus (Espinosa, 2020).

La piroptosis celular, una forma de muerte celular programada que es extremadamente proinflamatoria, es un probable mecanismo patogénico del SARS-CoV-2. Después de la entrada celular, la rápida replicación viral puede causar una apoptosis sustancial de las células epiteliales y endoteliales y una fuga vascular, lo que desencadena la liberación de abundantes citocinas y quimiocinas proinflamatorias (Pastrian, 2020).

La adecuada respuesta adaptativa incluye una buena respuesta Th1 y la inducción de citotoxicidad mediada por LTc y NK, así como una adecuada producción de anticuerpos IgM inicialmente, que activan el complemento por la vía clásica, eliminan células infectadas y

producen complejos inmunitarios IgM-SARS-CoV-2 y más adelante IgG de memoria, que evitará la viremia y generará protección de largo plazo (Pastrian, 2020).

2.5.3. Respuesta inmunitaria humoral

La respuesta inmune humoral juega un importante papel protector en las fases posteriores a la infección, especialmente con la producción de anticuerpos, evitando así una reinfección. La respuesta inmune mediada por linfocitos T es esencial en la inmunidad adaptativa frente a las infecciones virales. El microambiente de citoquinas generado por las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, dicta la dirección del tipo de respuesta de los linfocitos T (Pastrian, 2020). En el caso de la epidemia de SARS-CoV del año 2002, los epítomos o determinantes antigénicos para los linfocitos T y B se establecieron para las proteínas estructurales del virus, es decir, las proteínas (S), (N), (M) y (E) (Prompetchara et al., 2020), se puede destacar que las respuestas específicas de los linfocitos T son importantes para el reconocimiento de SARS-CoV-2 y a su vez, en la destrucción de las células infectadas, particularmente, en los pulmones de los pacientes contagiados.

Respecto a los anticuerpos producidos por los linfocitos B, la inmunoglobulina M (IgM) se produce cuando la infección es más incipiente, mientras que, la inmunoglobulina G (IgG) se produce en etapas más tardías (Pastrian, 2020). Los anticuerpos frente a la infección por SARS-CoV-2 se determinaron en un estudio preliminar donde se mostró, que después del inicio de la enfermedad, se obtuvo un pico para IgM al 9no día, mientras que, para IgG se obtuvo el pico en la 2da semana (Prompetchara et al., 2020). Además, se ha reportado que SARS-CoV-2 induce producción de IgG contra la proteína (N), la que puede ser detectada en el suero a los 14 días después del inicio de la enfermedad (Rokni et al., 2020).

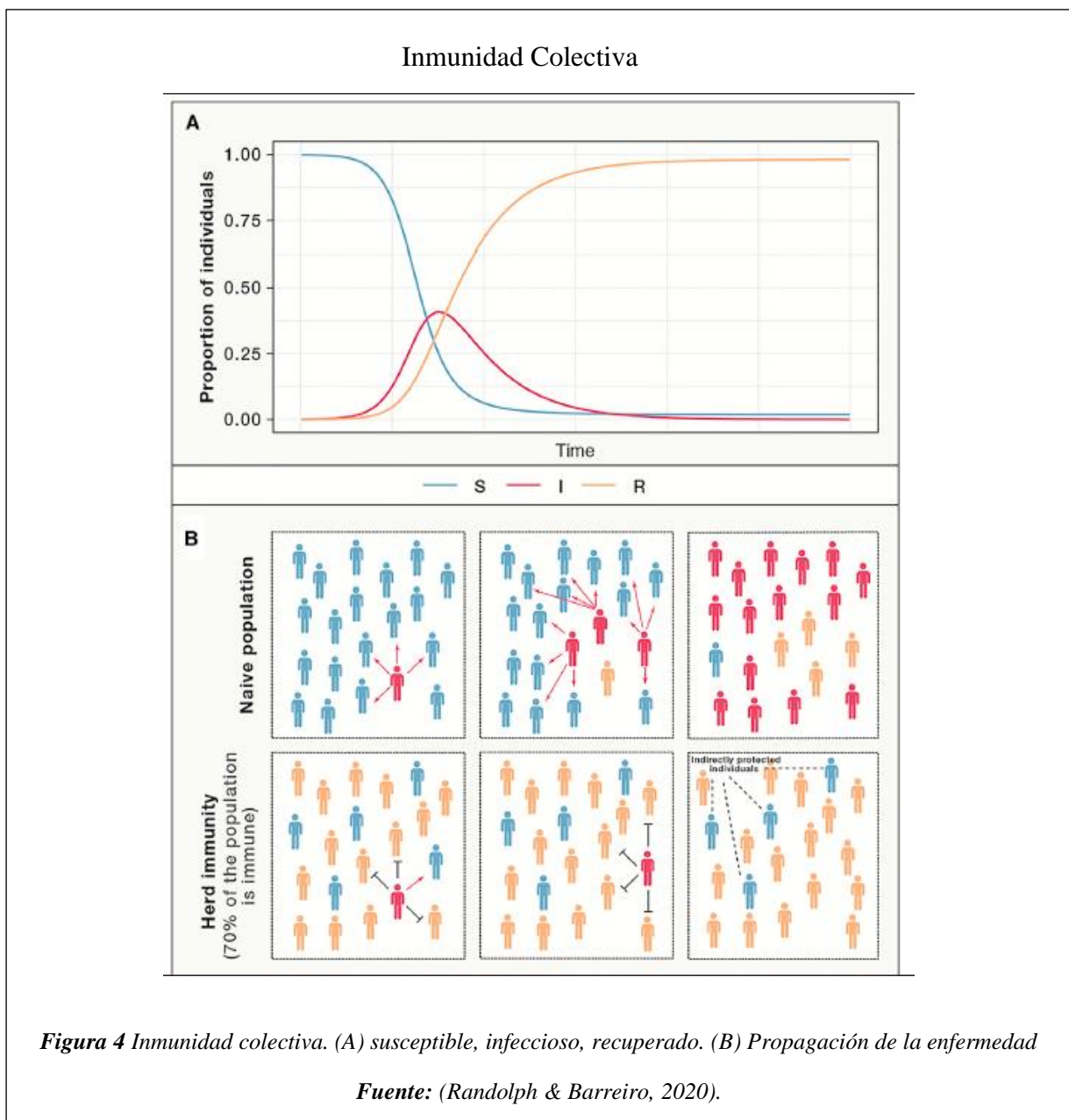
2.6. Inmunidad colectiva

La inmunidad colectiva es un concepto importante de la teoría epidémica con respecto al efecto a nivel de población de la inmunidad animal para prevenir la transmisión de patógenos. Existe inmunidad cuando un número suficiente de animales en un grupo o población tiene inmunidad contra un agente tal que un brote no se materializa cuando el agente ha sido introducido por un individuo infectado, porque la probabilidad de un contacto efectivo entre individuos enfermos y susceptibles se ha reducido (Randolph & Barreiro, 2020).

La inmunidad colectiva surge de los efectos de la inmunidad individual escalados al nivel de la población. Se refiere a la protección indirecta contra la infección conferida a individuos susceptibles cuando existe una proporción suficientemente grande de individuos inmunes en una población. Este efecto a nivel de la población a menudo se considera en el contexto de los programas de vacunación, cuyo objetivo es establecer la inmunidad colectiva para que aquellos que no pueden ser vacunados, incluidos los muy jóvenes y los inmunocomprometidos, aún estén protegidos contra la enfermedad. Dependiendo de la prevalencia de la inmunidad existente a un patógeno en una población, la introducción de un individuo infectado conducirá a diferentes resultados (Ver Figura 4 Inmunidad colectiva. (A) susceptible, infeccioso, recuperado. (B) Propagación de la enfermedad

Fuente: (Randolph & Barreiro, 2020). En una población completamente ingenua, un patógeno se propagará a través de huéspedes susceptibles sin control luego de la exposición efectiva de los huéspedes susceptibles a individuos infectados. Sin embargo, si una fracción de la población tiene inmunidad a ese mismo patógeno, la probabilidad de un contacto efectivo entre los huéspedes infectados y susceptibles se reduce, ya que muchos huéspedes son inmunes y, por lo tanto, no pueden transmitir el patógeno. Si la fracción de individuos susceptibles en una población es demasiado pequeña, entonces el patógeno no puede propagarse con éxito y su

prevalencia disminuirá. El punto en el que la proporción de individuos susceptibles cae por debajo del umbral necesario para la transmisión se conoce como umbral de inmunidad colectiva (Anderson y May, 1985). Por encima de este nivel de inmunidad, la inmunidad colectiva comienza a surtir efecto y las personas susceptibles se benefician de la protección indirecta contra la infección (Ver Figura 4) (Randolph & Barreiro, 2020).



El umbral de inmunidad colectiva se alcanza cuando un individuo infectado contagia al menos a otra persona, en promedio. Para una nueva infección para la cual no existe inmunidad preexistente, la inmunidad colectiva puede generarse a través de la infección con el patógeno o mediante la vacunación. Para el SARS-CoV-2, el alcance y la naturaleza de la reactividad cruzada de las respuestas inmunitarias son variables que pueden influir en la trayectoria a corto y largo plazo de la actual pandemia (Lipsitch et al., 2020).

El SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales del tracto respiratorio superior (URT, incluidas las fosas nasales y la garganta) y los pulmones (bronquios y alvéolos pulmonares). Estos sitios están involucrados en diferentes aspectos de la patología y transmisión del SARS-CoV-2. La COVID-19 grave implica una infección pulmonar extensa, mientras que la infección URT por SARS-CoV-2 es importante para la transmisión viral y se asocia con síntomas de enfermedad más leves (Lipsitch et al., 2020).

Por lo mencionado anteriormente la vacunación contra el SARS-CoV-2 protege eficazmente contra el desarrollo de COVID-19, como se muestra en grandes ensayos de fase III y en la experiencia de la vida real. La vacunación contra el SARS-CoV-2 parece ser la forma más adecuada de alcanzar la inmunidad colectiva y, por lo tanto, reduce la transmisión del SARS-CoV-2 en la comunidad. En un tiempo récord, muchas farmacéuticas se han desarrollado varias vacunas utilizando diferentes tecnologías (Giannella et al., 2021), entre ellas se puede mencionar a:

2.6.1. Vacunas de ARNm:

Estas vacunas están constituidas por pequeños pedazos de ácido nucleico del coronavirus (ARNm) con la información genética para fabricar una proteína específica (Han et al., 2021a).

Dentro de este grupo se encuentran las siguientes vacunas:

- *BioNTech- BNT162b2*: fabricada por la farmacéutica “Pfizer”. BNT162b2 provoca una capacidad de activación del sensor inmunitario innato embotado y, por lo tanto, aumenta la expresión del antígeno (World Health Organization, 2021).
- *Spikevax*: fabricada por la farmacéutica “Moderna”. Spikevax contiene nanopartículas lipídicas (LNP), compuestas por (ARNm) que codifica la glicoproteína Spike estabilizada antes de la fusión (S) del virus SARS-CoV-2 y cuatro lípidos, formulados con los ingredientes no medicinales (ModernaTX, 2021).

2.6.2. Vacunas de ADN:

Una vacuna de ADN consta de un plásmido bacteriano con un fuerte promotor viral, el gen de interés (un gen que codifica la proteína inmunoestimuladora), y una poliadenilación/transcripcional (secuencia de terminación). El plásmido se cultiva en bacterias, se purifica, se disuelve en una solución salina, y luego es administrado por inyección intramuscular directa, luego se activa la expresión de proteínas *in vivo* y, en última instancia, induce una respuesta inmunitaria a una enfermedad (Silveira et al., 2021), dentro de este grupo tenemos a la vacuna:

- *ZyCoV-D*: desarrollada y fabricada por Zydus Cadila. Esta vacuna se compone de un ADN plásmido que lleva el gen de la espiga-S del SARS-CoV-2 junto con el gen que codifica el péptido señal. La región espiga (S) incluye el dominio de unión al receptor (RBD), que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina humana (ACE)-2 y media la entrada del virus dentro de la célula. La construcción de ADN fue producida por transformación en *E. coli* (Momin et al., 2021).

2.6.3. Vacunas vectores víricos:

Una de las opciones de vectores virales más exploradas es el Adenovirus (Ad). El adenovirus es un virus del resfriado común con un ADN de doble cadena, puede codificar la proteína S

completa de SARS-CoV-2. Este gen se deriva de la secuencia Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 y se clona en el vector Ad5 con eliminación de E1 y E3 junto con el péptido señal activador del plasminógeno tisular (Han et al., 2021).

- *Johnson & Johnson's*: desarrollo por la farmacéutica Janssen. Esta vacuna contiene una parte de un virus modificado que no es el virus que causa el COVID-19. Este virus modificado se denomina virus vector. El virus vector no puede reproducirse, por lo que no puede causar COVID-19. Este virus vector da instrucciones a las células del cuerpo para crear una respuesta inmunitaria (CDC, 2022).
- *Sputnik V*: Los investigadores de Gamaleya utilizaron virus del resfriado común en su prototipo de vacuna. Utilizaron dos vectores de adenovirus (rAd26 y rAd5) por separado en una primera y segunda dosis, 21 días de diferencia. Usar el mismo adenovirus para las dos dosis podría llevar al cuerpo a desarrollar respuesta inmunológica contra el vector y destruirlo cuando se administra la segunda dosis. Dos vectores diferentes reducen la posibilidad de esto. Para hacer la vacuna, los adenovirus se combinan con la proteína espiga del SARS-CoV-2, lo que provoca el cuerpo para hacer una respuesta inmune a ella (Baraniuk, 2021).
- *CanSino - Covidecia (Ad5-nCoV)*: la vacuna fue desarrollada por la empresa farmacéutica CanSino Biologics junto al Instituto de Biotecnología de Beijing (China). Esta vacuna utiliza un adenovirus modificado genéticamente, para administrar el gen que codifica la proteína de punta del SARS-CoV-2 en las células humanas y así conducir a una respuesta inmunitaria (Zhu et al., 2020).
- *ChAdOx1-S*: desarrollado por la Universidad de Oxford y AstraZeneca. La vacuna expresa el gen de la proteína espiga del SARS-CoV-2, que instruye a las células huésped para que produzcan la proteína del antígeno S exclusivo del SARS-CoV-2, lo que

permite que el cuerpo genere una respuesta inmunitaria y retenga esa información en la memoria (World Health Organization, 2020).

2.6.4. Vacunas inactivadas:

Estas vacunas están hechas de microorganismos (virus, bacterias, otros) que han muerto por procesos físicos o químicos. En donde los organismos no pueden causar enfermedades (World Health Organization, 2018).

- *CoronaVac*: fabricado por Sinovac Life Sciences Co., Ltd. Esta vacuna utiliza una versión muerta del virus SARS-CoV-2 para que no pueda replicarse, pero mantiene intacta la proteína de pico de la superficie para activar el sistema inmunitario del cuerpo y crear anticuerpos para protegerse contra el virus vivo, si llegara a invadir (Kim et al., 2020).
- *Covaxin*: desarrollada en India por Bharat Biotech. La vacuna se desarrolla utilizando tecnología de plataforma derivada de células Vero inactivadas de virión completo. Las vacunas inactivadas no se replican y, por lo tanto, es poco probable que reviertan y causen efectos patológicos. Contienen virus muertos, incapaces de infectar a las personas, pero aún capaces de instruir al sistema inmunitario para que organice una reacción defensiva contra una infección (Bharat, 2019).
- *Sinopharm*: fabricada por el Instituto de Productos Biológicos Co., Ltd de Beijing. Esta vacuna es adyuvada con hidróxido de aluminio, para potenciar la respuesta del sistema inmunitario (World Health Organization, 2021).

2.6.5. Vacunas de subunidades proteicas:

Este tipo de vacunas incluye componentes específicos que se originan de bacterias, parásitos o virus que causan enfermedades llamados antígenos. La proteína antigénica del patógeno es

expresado y purificado a través de la ingeniería genética para inducir una respuesta inmune (Han et al., 2021).

- *Nuvaxovid - NVX-CoV2373*: ha sido desarrollada por la empresa Novavax (Maryland, EE. UU.). Este tipo de vacuna contiene parte de la proteína espiga del coronavirus (proteína S y M). Las células de su sistema inmunitario reconocen la proteína espiga como una amenaza y comienzan a generar una respuesta inmunitaria contra ella. Esta vacuna contiene un ingrediente adyuvante (Matrix-M). Esto ayuda a crear una respuesta inmune más fuerte a la vacuna (Nuvaxovid, 2022).

3. Marco Metodológico

El trabajo experimental se desarrolló en la Universidad Politécnica Salesiana, tanto en el Campus Girón como en el Campus Sur, situado en la provincia de Pichincha, del cantón Quito, Parroquias el Girón y Quitumbe respectivamente. La población de estudio fue conformada por los alumnos, docentes y administrativos de todas las facultades de la UPS, distribuidos en 44% de mujeres y 56% de hombres. Destacando el porcentaje dirigido a las mujeres, que conforman el grupo etario de 31 años en adelante.

Ante este panorama se ha decidido tomar en consideración el uso de una metodología que permita alinear los objetivos de la investigación con los resultados esperados.

Se utilizó el método estadístico de “Tablas de contingencia” el cual determina si existe interacción o dependencia entre las variables encontradas, con el fin de evaluar la presencia de inmunidad humoral específica contra SARS-CoV2 causante del COVID-19, posterior al proceso de vacunación.

De la misma manera se estableció el tamaño de muestra utilizando la siguiente fórmula que tiene en cuenta el tamaño de la población, el nivel de confianza de 99% y un Z de 2.58.

Fórmula:

$$n = \frac{N * Z * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z * p * q}$$

Datos:

n = Tamaño de la muestra buscado

N = Tamaño de la población: 198

Z = Parámetro estadístico que depende del nivel de confianza: 2.58

e = Error de estimación máximo aceptado: 5%

p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito): 50%

q = 1-p Probabilidad de que ocurra el evento estudiado: 50%

$$n = \frac{198 * 2.58^2 * 50 * 50}{5^2 * (198 - 1) + 198^2 * 50 * 50}$$

$$n = 153$$

El tamaño de la muestra encontrado es de 153, el cual indica el valor mínimo con el que se podría trabajar para el procesamiento estadístico de los datos, sin embargo, se decidió utilizar el tamaño de la población total de 198.

Posterior a la aprobación del Oficio por parte del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) (Anexo 18), se pudo llevar a cabo la evaluación de la presencia de inmunidad humoral específica contra SARS-CoV2 causante del COVID-19, en mujeres de la UPS sede Quito, posterior al proceso de vacunación, en conjunto con el análisis estadístico de correlaciones que involucró las siguientes variables dependientes: vacunas administradas y el número de dosis obtenidas; tipos de vacunación homóloga y heteróloga; rangos de tiempo entre la última dosis y la toma de muestra; la presencia de contagios antes de la primera y última dosis, con la finalidad de determinar la influencia de cada variable sobre la inmunidad generada por las mujeres de 31 años en adelante, este análisis se realiza empleando cálculos en el software Infostat.

Con la aprobación del proyecto nacional por parte de las autoridades, se generó la petición respectiva desde GTH y el Vicerrectorado Académico para que el personal de la UPS y los estudiantes participen de dicha propuesta. En esta petición, se establecieron los días que las personas involucradas se acercaron al lugar asignado para la toma de muestra, donde

previamente se entregó a cada participante voluntario una hoja de Consentimiento Informado que se presenta en el Anexo 1, en la que se describe el estudio y la aceptación para que los datos obtenidos sean publicados, resguardando la identidad de los pacientes.

Para cualificar las muestras de sangre capilar de las mujeres de la comunidad universitaria de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación contra SARS-CoV-2 se llevaron a cabo los siguientes procedimientos:

1. Previo a la toma de muestra se dejó que el casete y el tampón alcancen la temperatura ambiente (15 a 30 °C) durante 30 minutos y esta pudo ser utilizada hasta una hora posterior a sacarla de la bolsa sellada.
2. Una vez firmado el Consentimiento Informado por parte del participante, se procedió con el protocolo de toma de muestra:
 - 2.1 Se desinfectó con alcohol antiséptico al 70% la superficie del dedo donde se extrajo la muestra capilar mediante punción, la cual inmediatamente fue colocada en el kit de pruebas rápidas para medir inmunidad humoral específicamente IgG2/IgM contra SARS- COV2 (IgG – IgM Rapid Test 1507A).
 - 2.2 La muestra depositada en el kit de ensayo agregando 2 gotas de buffer, reposó un tiempo aproximado de 10 minutos para posteriormente ser leídos e interpretados los resultados.
 - 2.3 Los resultados obtenidos y los respectivos datos de cada participante fueron transcritos a una base de datos, la cual permitió la distribución de estos y a su vez facilitó los procesos estadísticos en el software Infostat.

4. Resultados y Discusión

El presente estudio, que involucró a la comunidad de la Universidad Politécnica Salesiana sede Quito, específicamente a la población de mujeres de 31 años en adelante, y en el que se obtuvieron datos a lo largo de la toma de muestras, a través de pruebas rápidas de Covid-19, tiene la finalidad de conocer información sobre la persistencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 después de la vacunación. Esto permite un adecuado seguimiento de la respuesta inmunitaria individual y colectiva, así como la interpretación de la vigilancia inmunitaria a nivel institucional.

Este análisis involucró una población de 198 mujeres vacunadas contra SARS-CoV-2, el 74% corresponde a 148 voluntarias que no presentaron anticuerpos, mientras que, el 24% que involucra a 46 participantes sí presentaron anticuerpos IgG, y el 2% resultante que incluye a 4 pacientes, presentaron IgM positivo, indicando un contagio al momento de la toma de muestra o muy reciente.

Conforme a las variables mencionadas en la metodología tales como: vacunas administradas y el número de dosis obtenidas, tipos de vacunación homóloga y heteróloga, también rangos de tiempo entre la última dosis y la toma de muestra, y la presencia de contagios pre y post vacunación, se procede a la distribución de los datos de acuerdo a cada variable para el procesamiento de los mismos en el programa estadístico Infostat.

VARIABLES DE RESPUESTA INMUNE VS TIPOS DE VACUNAS EN DOSIS COMPLETA

| Estadístico | Valor | gl | p |
|------------------------|-------|----|--------|
| Chi Cuadrado Pearson | 12.76 | 8 | 0.1203 |
| Chi Cuadrado MV-G2 | 15.65 | 8 | 0.0476 |
| Coef. Conting. Cramer | 0.20 | | |
| Coef. Conting. Pearson | 0.27 | | |

Tabla 2 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Respuesta Inmune vs Tipos de vacunas en dosis completa.

Elaborado por: Las autoras, 2022.

VARIABLES DE RESPUESTA INMUNE VS TIPO DE VACUNACIÓN (HOMÓLOGA Y HETERÓLOGA).

| Estadístico | Valor | gl | p |
|------------------------|-------|----|--------|
| Chi Cuadrado Pearson | 2.34 | 1 | 0.1264 |
| Chi Cuadrado MV-G2 | 2.35 | 1 | 0.1251 |
| Coef. Conting. Cramer | 0.08 | | |
| Coef. Conting. Pearson | 0.11 | | |

Tabla 3 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Respuesta Inmune vs Tipo de vacunación (Homóloga y Heteróloga).

Elaborado por: Las autoras, 2022.

Por medio del análisis estadístico en tablas de contingencia, llevado a cabo en el software Infostat, para las variables de Respuesta Inmune vs Tipos de vacunas en dosis completa se pudo determinar que, al considerar el estadístico Chi Cuadrado Pearson como principal indicador de correlación correspondiente entre las variables, con un p-valor de 0.1203, mayor al α de 0.05, el cual indica que se acepta la hipótesis nula, donde la respuesta inmune no depende del tipo de vacunas administradas en dosis completa, por ende, no existe relación entre las variables ya que, son independientes, al igual que entre las variables de Respuesta Inmune vs Tipo de vacunación, se determina que, con un p – valor de 0.1264 mayor al α de 0.05, también se acepta la hipótesis nula y afirma que las diferencias son solo fruto del azar.

Un ensayo realizado por Goobi en el 2021, respalda lo anteriormente propuesto para ambos cálculos, pues a través de un estudio llevado a cabo en trabajadores de la salud entre enero y marzo del 2021, en el que demostraban que los anticuerpos inducidos por la vacunación con Comirnaty® de Pfizer/BioNTech si fueron significativamente más altos en los trabajadores

estando infectados con SARS-CoV2, pues al ser la vacuna que cuenta con más estudios sobre todo en EEUU, Israel y Reino Unido, comprueba su eficacia vacunal frente a la enfermedad grave y muerte (AEP, 2021), sin embargo, no logra superar la cantidad de anticuerpos resultantes de un contagio normal pues, los resultados apuntan que, al final, la presencia de estos fue similar a los logrados después de una infección natural (Gobbi et al., 2021), por ende, independientemente de estar colocado la vacuna o no, al sufrir un contagio, la concentración de los anticuerpos es la misma y los resultados del p-valor concuerdan, pues directamente la respuesta inmune no depende exclusivamente de la vacuna, sino también de una posible infección.

Esta postura se contrapone con Domínguez en su investigación durante 2021, donde al estudiar la respuesta humoral con la vacuna de Pfizer, se sugiere que la detección de IgG en el 99,9% de los participantes vacunados es altamente eficaz y genera una respuesta de anticuerpos significativamente mayor y más robusta en comparación con la infección natural (Domínguez, 2021), y también lo sostiene Altawalah, 2021, en su revisión realizada en julio de 2021, que destaca que las respuestas inmunes inducidas por la vacunación con COVID-19 superan a las producidas por la infección natural por SARS-CoV-2, lo que indica que las personas que se han recuperado de una infección por COVID-19 deberían beneficiarse de la vacunación.

VARIABLES DE RESPUESTA INMUNE VS NÚMERO DE DOSIS OBTENIDAS.

| Estadístico | Valor | gl | p |
|------------------------|--------------|-----------|----------|
| Chi Cuadrado Pearson | 4.85 | 1 | 0.0276 |
| Chi Cuadrado MV-G2 | 4.46 | 1 | 0.0346 |
| Coef. Conting. Cramer | 0.11 | | |
| Coef. Conting. Pearson | 0.16 | | |

Tabla 4 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Respuesta Inmune vs Número de dosis obtenidas.

Elaborado por: Las autoras, 2022.

En cuanto a las variables de Respuesta Inmune vs Número de dosis administradas se pudo determinar que, al considerar el estadístico Chi Cuadrado Pearson como principal indicador de correlación, con un p-valor de 0.0276, menor al α de 0.05, el cual indica que se acepta la hipótesis alternativa, donde la respuesta inmune depende del número de dosis colocadas, por ende, la una es dependiente de la otra y el índice de correlación es alto, pues se acerca al 0.05 (Cerdeira & Villarroel, 2007).

Los resultados obtenidos de una amplia gama de estudios afirman que el número de dosis colocadas de cada vacuna contra COVID-19, sí proporcionan protección contra las infecciones severas y leves, evitando sus complicaciones a corto y largo plazo, incluso para las principales variantes del SARS-CoV-2; como en el ensayo realizado por Wheeler durante el 2021, se destaca que la respuesta inmunitaria humoral es relativamente débil a la primera dosis y se esfuma después de ser reforzada con una segunda dosis (Wheeler et al., 2021).

También, en un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud de Lima - Perú citado por (Soto et al., 2021), aporta a este criterio pues en su estudio presenta a 95 personas que no han sido registrados con contagios previos y 34 con el antecedente de infección por SARS-CoV-2, donde se pudo determinar que, del primer grupo, 21 días después a la primera dosis de la vacuna, el 31% generó anticuerpos IgG, pero luego de 21 días, posterior a la segunda dosis, este aumenta a un 99%, mientras que en el grupo correspondiente al antecedente de infección, tras 21 días de la primera dosis el 82% generó anticuerpos IgG, y luego de 21 días de la segunda dosis el 100% generó anticuerpos IgG (Soto et al., 2021).

Estas afirmaciones respaldan a los resultados obtenidos en el presente estudio pues al observar el índice de correlación alto, que indica el p-valor de 0.0276, la respuesta inmunitaria depende del número de dosis vacunales que son administradas en las pacientes, pues, al ser colocados

los refuerzos el índice de inmunidad aumenta significativamente, donde se comprueba la importancia de propiciarse de estos para prevalecer inmunizados por un prolongado periodo de tiempo, y así, evitar contagios o reinfecciones por SARS-CoV-2.

Variables de Presencia de contagios vs Respuesta Inmune

| Estadístico | Valor | gl | p |
|------------------------|-------|----|--------|
| Chi Cuadrado Pearson | 16.21 | 6 | 0.0127 |
| Chi Cuadrado MV - G2 | 15.18 | 6 | 0.0189 |
| Coef. Conting. Cramer | 0.2 | | |
| Coef. Conting. Pearson | 0.28 | | |

Tabla 5 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Presencia de contagios vs Respuesta Inmune.

Elaborado por: Las autoras, 2022.

Lo propuesto en el estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud de Lima – Perú, citado por (Soto et al., 2021), también sostiene firmemente los resultados obtenidos en el cálculo realizado entre las variables de Presencia de Contagios vs Respuesta Inmune, ya que, al presentar un p-valor de 0.0127, inferior al α de 0.05, que acepta la hipótesis alternativa, indicado una dependencia directa entre las variables, con un índice de correlación bajo, que a pesar de alejarse del alfa 0.05 (Cerdeña & Villarreal, 2007), es imprescindible la comprensión del comportamiento de la inmunidad humoral dependiente de contagios.

Principalmente la parte del estudio que respalda a esta correlación recae en la comparación del comportamiento de los porcentajes de inmunidad humoral generada, pues, el primer grupo, al no contar con el antecedente de un contagio previo, indica que 21 días después a la primera dosis de la vacuna, el 31% generó anticuerpos IgG, mientras que el grupo que sí estuvo contagiado generó anticuerpos en el 82% de las personas del estudio (Soto et al., 2021), por ende, existe una diferencia significativa que afirma la codependencia del contagio en la respuesta inmunitaria y su influencia en el proceso de vacunación, especialmente en la primera

dosis, ya que en los refuerzos a partir de la segunda dosis los porcentajes son muy similares entre sí.

En cuanto a los resultados obtenidos en el presente estudio, reflejan que, 126 voluntarias no se contagiaron durante el proceso de pre y post vacunación, mientras que 103 de estas no presentaron niveles de IgG positivo. Esta información se alinea a lo descrito por Mahase, 2021; quien propone que dentro de los virus que producen las enfermedades más estudiadas como: sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela apenas mutan, pero en el caso del coronavirus, se han encontrado al menos ocho variantes, cuyas mutaciones esquivan la respuesta inmunitaria que el organismo genera, siendo una de las razones que suponen el comportamiento de esta población específica de estudio, pues al ser difíciles de controlar, estas mutaciones hacen que sea complicado que la vacuna genere inmunidad.

Por otro lado, Saadat et al., 2021, en su estudio logra determinar que los pacientes con infección previa por COVID-19, tuvieron en la mayoría de los grupos de estudio, la presencia de anticuerpos más elevados tras una sola dosis de vacuna, que aquellos que no estaban infectados previamente. Por lo que se muestra una inmunidad humoral significativamente mayor en las personas infectadas que en las que no lo fueron (Steensels et al., 2021).

Variabes de variables de Rango de tiempo entre la administración de la segunda dosis y la toma de muestras vs Respuesta inmune

| Estadístico | Valor | gl | p |
|------------------------|--------------|-----------|----------|
| Chi Cuadrado Pearson | 6.6 | 5 | 0.2524 |
| Chi Cuadrado MV - G2 | 8.53 | 5 | 0.1291 |
| Coef. Conting. Cramer | 0.36 | | |
| Coef. Conting. Pearson | 0.45 | | |

Tabla 6 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Rango de tiempo entre la administración de la segunda dosis y la toma de muestras vs Respuesta inmune.

Elaborado por: Las autoras, 2022.

VARIABLES DE RANGO DE TIEMPO ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE LA TERCERA DOSIS Y LA TOMA DE MUESTRAS VS RESPUESTA INMUNE

| Estadístico | Valor | gl | p |
|------------------------|-------|----|--------|
| Chi Cuadrado Pearson | 7.21 | 7 | 0.4076 |
| Chi Cuadrado MV - G2 | 8.11 | 7 | 0.3231 |
| Coef. Conting. Cramer | 0.15 | | |
| Coef. Conting. Pearson | 0.21 | | |

Tabla 7 Cálculo del p-valor correspondiente a las variables de Rango de tiempo entre la administración de la tercera dosis y la toma de muestras vs Respuesta inmune.

Elaborado por: Las autoras, 2022.

Al llevar a cabo el análisis de las variables, tiempo transcurrido entre la administración de la segunda dosis y toma de muestras vs respuesta inmune, se ha podido determinar que, con un p-valor de 0,2524, se acepta la hipótesis nula y rechaza la hipótesis alternativa, es decir, la respuesta inmune no depende del tiempo transcurrido entre la administración de la segunda dosis y la toma de muestras, lo que indica que las variables son independientes, asimismo, el análisis de las variables tiempo transcurrido entre la administración de la tercera dosis y toma de muestras vs respuesta inmune indica un p - valor del estadístico Chi Cuadrado Pearson de 0,4076, donde también, se acepta la hipótesis nula.

Actualmente, no se conocen estudios que coincidan con los resultados mencionados anteriormente, sin embargo, un estudio realizado por Hall en 2022, contradice los datos presentados, pues en un total de 93 trabajadores de la salud (HCW) que recibieron la segunda dosis de vacunación en el periodo comprendido entre los meses de enero a junio de 2021, donde los participantes fueron predominantemente mujeres en edades de 31 a 54 años, distribuidas en dos grupos (31/39 versus 43/54), que presentaron inmunidad humoral después de la segunda dosis de la vacuna en todos los participantes. Por otro lado, el título de anticuerpos fue significativamente mayor en el grupo de individuos que se vacunaron posteriormente al periodo de tiempo recomendado entre la primera y segunda dosis; en comparación con el grupo de

individuos vacunados en el rango de tiempo establecido, donde se evidencia un $p < 0,0001$, que indica que se acepta la hipótesis alternativa, es decir, las variables tienen una correlación moderadamente positiva entre si con el intervalo de tiempo entre las dos dosis (Hall et al., 2022).

Otros estudios sugieren que, las vacunas de tercera dosis podrían funcionar como se espera, para aumentar la inmunidad, pues en julio de 2021, Israel se convirtió en el primer país del mundo en desplegar terceras dosis en la población general de 60 años o más. Para las personas vacunadas al menos cinco meses antes, una tercera dosis resultó en un aumento en la presencia de anticuerpos que fue igualado por una reducción significativas en las infecciones a nivel mundial, sin embargo, existe poco consenso sobre el despliegue apropiado de refuerzos de vacunas. En otros países como el Reino Unido, los refuerzos se restringieron inicialmente a individuos inmunocomprometidos antes de expandirse a la población más amplia de más de 50 años, lo que refleja cierta incertidumbre sobre la mejor manera de dirigir las dosis de vacunas de refuerzo y así poder mitigar la propagación del virus a nivel mundial (Waxman et al., 2022).

Adicionalmente existen estudios que plantean que la respuesta mediada por células T aparenta ser más intensa en mujeres, mientras que los niveles de varias quimiocinas y citoquinas inmunes innatas parece ser más alta en pacientes masculinos (Soto et al., 2021). También, se conoce que la severidad de la enfermedad causada por SAR-CoV-2 es minoritaria en el sexo femenino (Takahashi et al., 2020), siendo estas características particulares entre los sexos, una posible respuesta ante las diferencias existentes respecto a la severidad de la enfermedad (Soto et al., 2021).

Mientras que, otro estudio, evaluó la presencia de anticuerpos 7 días después de la segunda dosis de la vacuna Pfizer, donde destacó que las mujeres, personas delgadas y los jóvenes poseen la capacidad de generar mejores respuestas inmunitarias humorales, en comparación con los hombres con sobrepeso, y poblaciones de mayor edad (Pellini et al., 2021). Aunque estos datos confirman la existencia de una codependencia entre la edad y su respuesta inmune humoral, inducida por la vacuna (Wheeler et al., 2021), se podría considerar una explicación a que la susceptibilidad a infecciones sintomáticas y graves parece aumentar con el paso de la edad (Kang & Jung, 2020), y también presentan mayor sintomatología, que implica una respuesta de anticuerpos aumentada (Gobbi et al., 2021), por ende, la vacunación completa incluidos sus refuerzos proporciona una cantidad suficiente de anticuerpos, para combatir la infección por SARS-CoV-2, y evitar las complicaciones que podrían producirse en la evolución de la enfermedad, especialmente en personas de mayor edad pues, sí se considerarían el grupo etario más vulnerable.

5. Conclusiones y recomendaciones

- Las pruebas rápidas de COVID-19, ejecutadas durante los meses de marzo y abril, permitieron la realización de la toma de datos y de muestras de sangre capilar a las mujeres de la Universidad Politécnica Salesiana, tanto en el Campus Girón como en el Campus Sur, situados en la provincia de Pichincha, del cantón Quito, Parroquia el Girón y Quitumbe respectivamente. Estas fueron aplicadas a un rango etario superior a los 31 años de edad, lo cual dio paso a la evaluación de la inmunidad humoral posterior al proceso de vacunación contra SARS-CoV-2.
- Una vez establecida la cualificación de los resultados arrojados por el test rápido de COVID-19, se llevó a cabo un proceso de ordenamiento y recodificación de datos, lo cual dio paso al establecimiento de variables que permitió poner en marcha un análisis descriptivo y correlacional.
- La correlación sí existe entre las variables de Respuesta Inmune vs Número de dosis administradas pues, con un p-valor de 0.0276, menor al α de 0.05, que acepta la hipótesis alternativa, donde la respuesta inmune depende del número de dosis colocadas, indica un índice de correlación alto, pues se acerca al 0.05, afirmando que al momento que son colocados los refuerzos el índice de inmunidad aumenta significativamente, donde se comprueba la importancia de propiciarse de estos para prevalecer inmunizados por un prolongado periodo de tiempo, y así, evitar contagios o reinfecciones por SARS-CoV-2.
- También, existe correlación entre las variables de Presencia de Contagios vs Respuesta Inmune, ya que, al presentar un p-valor de 0.0127, inferior al α de 0.05, acepta la hipótesis alternativa, indicado una dependencia directa entre las variables, con un índice de correlación bajo, que a pesar de alejarse del alfa 0.05, señala la codependencia del

contagio en la respuesta inmunitaria y su influencia en el proceso de vacunación, especialmente en la primera dosis, ya que actúa directamente en la titulación de los anticuerpos, pues los que sí presentaron contagio, la presencia de IgG es elevada, mientras los que no lo fueron, su titulación de anticuerpos es baja, mientras que, a partir del primer refuerzo la presencia de anticuerpos independientemente del antecedente de contagio o no, son elevados.

- Se recomienda que todo tipo de personas, ya sea niños, jóvenes, adultos y adultos mayores independientemente del sexo, que se han recuperado del contagio por SARS-CoV-2, o no lo han contraído, sean vacunadas con los refuerzos correspondientes, indistintamente del tipo de vacuna que se hayan colocado o combinaciones de las mismas, pues es el único método comprobado que refuerza el sistema inmunitario y garantiza la disminución de complicaciones causadas por la enfermedad, también previene posibles infecciones primarias o reinfecciones, además de impedir el colapso de los sistemas médicos, la vacunación completa es la única forma de inmunizar a la población y superar completamente la pandemia mundial causada por Covid-19.
- También se sugiere que, tras la administración de cada dosis de las vacunas, se lleve a cabo un proceso de seguimiento semestral, y evaluación del nivel de inmunidad humoral posterior a cada proceso de vacunación, con la finalidad de corroborar la persistencia de la inmunización poblacional, en conjunto con los futuros reportes de las variantes del SARS-CoV-2.

Anexos

Anexo 1 Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado (a) Sr(a)_____

Usted ha sido invitado/ a participar en la “**Evaluación de la presencia de inmunidad humoral específica contra el SARS-Cov2 causante del COVID-19 posterior al proceso de vacunación**”, dirigido por la Universidad Politécnica Salesiana.

Lo hemos contactado porque usted es mayor de edad y pertenece a la población universitaria de la Universidad Politécnica Salesiana que fue vacunado contra el virus SARS-COV-2 y es invitado/a a participar para conocer el estado inmunológico luego de la vacunación contra la COVID-19. Esta evaluación ayudará a aprender más sobre la eficacia de las vacunas contra la COVID-19 para apoyar en la toma de decisiones médicas sanitarias en la población estudiada.

Su participación es totalmente voluntaria, que puedo negarme a participar o dejar de participar en cualquier momento sin dar explicaciones o recibir sanción alguna y no involucra ningún daño o peligro para su salud física o mental. Los beneficios directos que recibirá usted son los resultados del Test de IgM e IgG y la posibilidad de ayudar a desarrollar programas de intervención sanitaria contra la COVID-19 y no se contemplan ningún otro tipo de beneficio. La participación consistirá en una punción en el pulpejo de su dedo para obtener una gota de sangre capilar, la cual será aplicada a un test de IgM e IgG.

Los datos obtenidos serán de carácter confidencial, se guardará el anonimato y la información recolectada no será usada para ningún otro propósito, además de los señalados anteriormente. Estos datos serán organizados con un número asignado a cada persona, la identidad de los participantes estará disponible sólo para el personal relacionado con la evaluación y se mantendrá completamente confidencial. Todos los nuevos resultados significativos desarrollados le serán entregados a usted y además, se entregará un informe con los resultados generales sin identificar el nombre de los participantes al Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Cualquier pregunta que usted desee hacer durante la evaluación podrá contactar con la PhD Elena Coyago de la Universidad Politécnica Salesiana, Celular: 0995129321, Correo electrónico: ecoyagoc@ups.edu.ec

Agradezco desde ya su colaboración, y le saludo cordialmente.

Elena Coyago-Cruz PhD

Docente-Investigador Carrera de Ingeniería en Biotecnología de la Universidad Politécnica Salesiana

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Quito, de de 2022

Yo, con número de cédula acepto participar voluntaria y anónimamente en la “**Evaluación de la presencia de inmunidad humoral específica contra el SARS-CoV2 causante del COVID-19, posterior al proceso de vacunación**” dirigida por la Universidad Politécnica Salesiana.

Declaro haber sido informado/a de los objetivos de la evaluación y del tipo de participación. En relación a ello, acepto la punción en mi pulpejo del dedo y la cualificación en el test IgG e IgM con una gota de mi sangre.

Declaro haber sido informado/a que mi participación no involucra ningún daño o peligro para mi salud física o mental, que es voluntaria y que puedo negarme a participar o dejar de participar en cualquier momento sin dar explicaciones o recibir sanción alguna.

Declaro saber que la información entregada será **confidencial y anónima**. Entiendo que la información será analizada por los investigadores en forma grupal y que no se podrán identificar las respuestas y opiniones de cada individuo de modo personal.

Declaro saber que la información que se obtenga será guardada por el investigador responsable en dependencias de la Universidad Politécnica Salesiana y un informe será entregado al Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Este documento se firma en dos ejemplares, quedando uno en poder de cada una de las partes.

Nombre Participante

Nombre Investigador

Ficha para ser llenada por el Sanitario que toma la muestra

Nombre de la persona que toma la Muestra.....

Nombre de paciente.....

Sexo Hombre Mujer

Edad: años

¿Tuvo COVID-19 antes de la vacunación? Si no Fecha (/ /)

¿Tuvo COVID-19 después de la última dosis de vacuna? Si no Fecha (/ /)

Marque las dosis de vacuna que le han colocado

Primera dosis Fecha (día, mes, año).....

Marca Pfizer Aztra Zeneca Sinovac Otra.....

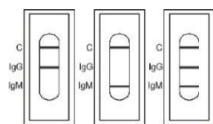
Segunda dosis Fecha (día, mes, año).....

Marca Pfizer Aztra Zeneca Sinovac Otra.....

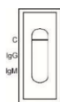
Tercera dosis Fecha (día, mes, año).....

Marca fizer Aztra Zeneca Sinovac Otra.....

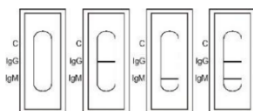
RESULTADO PRUEBA IgG/IgM



Positivo **Resultado Positivo**



Negativo **Resultado Negativo**



No concluyente **Resultados No Válidos**

Anexo 2 Presentación de respuesta inmune ante los distintos tipos de vacunas.

| Tipos de Vacunas | Código | Participantes | Inmunidad | | (+IgM) |
|---------------------------|--------------|---------------|-----------|-----|--------|
| | | | + | - | |
| 3 Pfizer | P | 27 | 8 | 19 | |
| 3 AstraZeneca | A | 36 | 6 | 30 | |
| 3 Sinovac | S | 2 | 1 | 1 | |
| 2 Pfizer + 1 AstraZeneca | PA | 36 | 7 | 27 | 2 |
| 2 Pfizer + 1 Sinovac | PS | 1 | 0 | 1 | |
| 2 AstraZeneca + 1 Pfizer | AP | 21 | 0 | 19 | 2 |
| 2 AstraZeneca + 1 Sinovac | AS | 1 | 1 | 0 | |
| 2 Sinovac + 1 Pfizer | SP | 9 | 3 | 6 | |
| 2 Sinovac + 1 AstraZeneca | SA | 27 | 6 | 21 | |
| | Total | 160 | 32 | 124 | |

Anexo 3 *Construcción de resultados para el ingreso al programa estadístico Infostat.*

| TIPOS DE VACUNAS - Dosis completas | | |
|---|--------|------------|
| Resultado | Vacuna | Frecuencia |
| P | P | 8 |
| N | P | 19 |
| P | A | 6 |
| N | A | 30 |
| P | S | 1 |
| N | S | 1 |
| P | PA | 7 |
| N | PA | 27 |
| P | PS | 0 |
| N | PS | 1 |
| P | AP | 0 |
| N | AP | 19 |
| P | AS | 1 |
| N | AS | 0 |
| P | SP | 3 |
| N | SP | 6 |
| P | SA | 6 |
| N | SA | 21 |

Anexo 4 Presentación de respuesta inmune por tipo de Vacunación respecto al número de dosis obtenidas

| Tipos de Vacunación | Vacuna | Pacientes | Dosis | Inmunidad | | Contagio (+IgM) |
|---------------------|---------------------------|------------|-------|-----------|------------|-----------------|
| | | | | (+IgG) | (-IgG/IgM) | |
| Homóloga | Pfizer | 9 | 2 | 1 | 8 | |
| | | 27 | 3 | 8 | 19 | |
| | AstraZeneca | 12 | 2 | 3 | 9 | |
| | | 36 | 3 | 6 | 30 | |
| | Sinovac | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| | | 12 | 2 | 8 | 4 | |
| 2 | | 3 | 1 | 1 | | |
| Heteróloga | 1 Sinovac + 1 Pfizer | 1 | 2 | 1 | 0 | |
| | 2 Pfizer + 1 AstraZeneca | 36 | 3 | 7 | 27 | 2 |
| | 2 Pfizer + 1 Sinovac | 1 | 3 | 0 | 1 | |
| | 2 AstraZeneca + 1 Pfizer | 21 | 3 | 0 | 19 | 2 |
| | 2 AstraZeneca + 1 Sinovac | 1 | 3 | 1 | 0 | |
| | 2 Sinovac + 1 Pfizer | 9 | 3 | 3 | 6 | |
| | 2 Sinovac + 1 AstraZeneca | 27 | 3 | 6 | 21 | |
| | 1 S + 1 A + 1 S | 1 | 3 | 0 | 1 | |
| | 1 P + 1 S + 1P | 1 | 3 | 0 | 1 | |
| | 1 A + 1 S + 1A | 1 | 3 | 0 | 1 | |
| Total | | 198 | | | | |

Anexo 5 *Construcción de resultados para el ingreso al programa estadístico Infostat.*

| Respuesta vs Dosis de vacuna | | |
|-------------------------------------|--------------|-------------------|
| Respuesta | Dosis | Frecuencia |
| P | 3 | 32 |
| N | 3 | 124 |
| P | 2 | 13 |
| N | 2 | 21 |

Anexo 6 *Construcción de resultados para el ingreso al programa estadístico Infostat.*

| Tipo de Vacunación vs Respuesta | | |
|--|------|------------|
| Respuesta | Tipo | Frecuencia |
| P | Hom | 28 |
| N | Hom | 71 |
| P | Het | 18 |
| N | Het | 77 |

Anexo 7 Cálculo de la amplitud de intervalo en días.

| | |
|------------------------------|-----|
| Número de intervalos | 6 |
| Número de datos | 26 |
| Min | 143 |
| Max | 342 |
| Amplitud de intervalo | 35 |

Anexo 8 *Intervalo de días y frecuencia.*

| Intervalo | Frecuencia |
|------------------|-------------------|
| 167 | 2 |
| 202 | 2 |
| 237 | 10 |
| 272 | 9 |
| 307 | 2 |
| 342 | 1 |

Anexo 9 Cálculo de contagios (positivo y negativo) según el rango de días.

| Rango de días | Positivos | Negativos | Total |
|----------------------|------------------|------------------|--------------|
| 143 - 167 | 1 | 1 | 2 |
| 168 - 202 | 0 | 2 | 2 |
| 203 - 237 | 3 | 7 | 10 |
| 238 - 272 | 5 | 4 | 9 |
| 273 - 307 | 2 | 0 | 2 |
| 308 - 342 | 1 | 0 | 1 |
| Total | 12 | 14 | 26 |

Anexo 10 *Construcción de datos para el ingreso al programa estadístico Infostat.*

| Respuesta | Datos | Frecuencia |
|------------------|--------------|-------------------|
| P | 143 - 167 | 1 |
| N | 143 - 167 | 1 |
| P | 168 - 202 | 0 |
| N | 168 - 202 | 2 |
| P | 203 - 237 | 3 |
| N | 203 - 237 | 7 |
| P | 238 - 272 | 5 |
| N | 238 - 272 | 4 |
| P | 273 - 307 | 2 |
| N | 273 - 307 | 0 |
| P | 308 - 342 | 1 |
| N | 308 - 342 | 0 |

Anexo 11 *Cálculo de la amplitud de intervalo en días.*

| | |
|------------------------------|-----|
| Número de intervalos | 8 |
| Número de Datos | 160 |
| Min | 0 |
| Max | 133 |
| Amplitud de intervalo | 16 |

Anexo 12 *Intervalo de días y frecuencia.*

| Intervalo | Frecuencia |
|------------------|-------------------|
| 16 | 12 |
| 31 | 12 |
| 46 | 18 |
| 61 | 20 |
| 77 | 62 |
| 93 | 25 |
| 109 | 6 |
| 133 | 5 |

Anexo 13 *Cálculo de contagios (positivo y negativo) según el rango de días.*

| Rango de días | Positivos | Negativos | Total |
|----------------------|------------------|------------------|--------------|
| 0 - 16 | 4 | 8 | 12 |
| 17 - 31 | 5 | 7 | 12 |
| 32 - 46 | 4 | 14 | 18 |
| 47 - 61 | 3 | 17 | 20 |
| 62 - 77 | 14 | 48 | 62 |
| 78 - 93 | 4 | 21 | 25 |
| 94 - 109 | 0 | 6 | 6 |
| 109 - 133 | 2 | 3 | 5 |
| Total | 36 | 124 | 160 |

Anexo 14 *Construcción de datos para el ingreso al programa estadístico Infostat.*

| Respuesta | Datos | Frecuencia |
|------------------|--------------|-------------------|
| P | 0 – 16 | 4 |
| N | 0 – 16 | 8 |
| P | 17 – 31 | 5 |
| N | 17 – 31 | 7 |
| P | 32 – 46 | 4 |
| N | 32 – 46 | 14 |
| P | 47 – 61 | 3 |
| N | 47 – 61 | 17 |
| P | 62 – 77 | 14 |
| N | 62 – 77 | 48 |
| P | 78 – 93 | 4 |
| N | 78 – 93 | 21 |
| P | 94 – 109 | 0 |
| N | 94 – 109 | 6 |
| P | 109 - 133 | 2 |
| N | 109 - 133 | 3 |

Anexo 15 *Asignación de códigos.*

| Cuando se contagio | Código |
|--|---------------|
| SI antes de la vacunación y después de la última dosis 2 | A |
| SI antes de la vacunación y después de la última dosis 3 | B |
| SI antes de la vacunación | C |
| SI después primera dosis | D |
| SI después segunda dosis | E |
| SI después ultima dosis 3 | F |
| Nunca se contagio | G |

Anexo 16 *Conteo de resultados respecto a los contagios.*

| Código | Positivos (IgG) | Negativos | Total |
|---------------|------------------------|------------------|--------------|
| A | | 1 | 1 |
| B | 2 | 4 | 6 |
| C | 11 | 18 | 29 |
| D | 1 | 0 | 1 |
| E | 7 | 5 | 12 |
| F | 6 | 17 | 23 |
| G | 23 | 103 | 126 |
| Total | 50 | 148 | 198 |

Anexo 17 *Construcción de datos para el ingreso al programa estadístico Infostat.*

| Respuesta | Datos | Frecuencia |
|------------------|--------------|-------------------|
| P | A | 0 |
| N | A | 1 |
| P | B | 2 |
| N | B | 4 |
| P | C | 11 |
| N | C | 18 |
| P | D | 1 |
| N | D | 0 |
| P | E | 7 |
| N | E | 5 |
| P | F | 6 |
| N | F | 17 |
| P | G | 23 |
| N | G | 103 |

Anexo 18 Oficio Nro MSP-SNVSP-2022-0082-O Autorización del estudio



Ministerio de Salud Pública
Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud
Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública

Oficio Nro. MSP-SNVSP-2022-0082-O

Quito, D.M., 22 de marzo de 2022

Asunto: Alcance Oficio Nro. MSP-SNVSP-2022-0081-O

Padre
Juan Alcides Cárdenas Tapia
Rector
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA
En su Despacho

De mi consideración:

Estimado Sr. Rector, mediante el presente realizo el alcance al Oficio Nro. MSP-SNVSP-2022-0081-O, en el cual se solicita en el marco de la vigilancia epidemiológica se permita la aplicación de pruebas IgG e IgM en la población universitaria, para recopilar información sobre el estado serológico de esta importante población.

Tengo a bien rectificar que la fecha de entrega de la información deberá ser hasta el primero de abril del año en curso, pues ayudará a la toma de decisiones y planificación de una posible cuarta dosis de vacuna contra la COVID-19.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Documento firmado electrónicamente

Dr. Raúl Francisco Pérez Tasigchana PhD.
SUBSECRETARIO NACIONAL DE VIGILANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

Copia:

Teniente Coronel
Gonzalo Javier Pullas Tapia
Director de Dpto. Ciencias Médicas UFA-ESPE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES FUERZAS ARMADAS N1

Señor Magíster
Fernando Roberto Jácome Gavilánez
Director Nacional de Cooperación y Relaciones Internacionales



Firmado electrónicamente por
**RAUL FRANCISCO
PEREZ TASIGCHANA**

Dirección: Av. Quitumbe Ñan y Amaru Ñan. **Código Postal:** 170146 / Quito Ecuador
Teléfono: 593-2-3814-400 - www.salud.gob.ec

* Documento firmado electrónicamente por Gujux



Referencias Bibliográficas

- AEP. (2021). Eficacia y efectividad de las vacunas de la covid: revisión sistemática. *Comité Asesor de Vacunas de La AEP*. <https://vacunasaep.org/print/profesionales/noticias/covid-19-vacunas-eficacia-y-efectividad>
- Altawalah, H. (2021). Antibody responses to natural sars-cov-2 infection or after covid-19 vaccination. *Vaccines*, 9(8), 1–14. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080910>
- Baraniuk, C. (2021). Covid-19: What do we know about Sputnik v and other Russian vaccines? *The Bmj*, 10, 1–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.n743>
- Bharat, B. (2019). Restricted use in emergency situation of Covid- 19 Covaxin SARS-CoV-2 vaccine by Bharat Biotech Covaxin. *Bharat Biotech International Limited*, 1. <https://www.bharatbiotech.com/images/covaxin/covaxin-factsheet2.pdf>
- CDC. (2022). Johnson & Johnson ' s Janssen COVID-19 Vaccine. *Centers for Disease Control and Prevention*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/janssen.html>
- Cerda, J., & Villarroel, L. (2007). Interpretación del test de Chi-cuadrado (χ^2) en investigación pediátrica. *Revista Chilena de Pediatría*, 78(4), 414–417. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062007000400010>
- Chen, Y., Klein, S., Garibaldi, B., Li, H., Wu, C., Osevala, N., Li, T., Margolick, J., Pawelec, G., & Leng, S. (2020). Aging in COVID-19 : Vulnerability , immunity and intervention. *Ageing Research Reviews Journal*, 65, 1–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604159/pdf/main.pdf>

- Cui, J., Li, F., & Li-Shi, Z. (2019). Origin and Evolution of Pathogenic Coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Domínguez, M. (2021). Análisis Comparativo de la Inmunidad Humoral Natural y Artificial del SARS CoV-2 en Trabajadores de asistencia sanitaria del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria de Ceuta. *Servicio de Medicina Preventiva, Salud Pública y Prevención de Riesgos Laborales*, 1–24.
- Espinosa, F. (2020). Immunopathology of SARS-CoV-2 virus infection. *Acta Pediátrica de México*, 41(1), 42–50. <https://doi.org/10.18233/apm41no4s1pps42-s502070>
- Giannella, M., Pierrotti, L., Helanterä, I., & Manuel, O. (2021). SARS-CoV-2 Vaccination in Solid-Organ Transplant Recipients: What the clinician needs to know. *Transplant International*, 34, 1776–1788. <https://doi.org/10.1111/tri.14029>
- Gobbi, F., Buonfrate, D., Silva, R., Martini, D., Bisoffi, Z., Piubelli, C., Riccetti, S., Sinigaglia, A., & Barzón, L. (2021). Antibody response in individuals infected with SARS-CoV-2 early after the first dose of the BNT162b2 mRNA vaccine. *Journal of Infection*, 84, 94–118. <https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S0163-4453%2821%2900390-X>
- Hall, V., Ferreira, V., Wood, H., Ierullo, M., Majchrzak, B., Manguiat, K., Robinson, A., Kulasingam, V., Humar, A., & Kumar, D. (2022). Delayed-interval BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination enhances humoral immunity and induces robust T cell responses. *Nature Immunology*, 23(3), 380–385. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01126-6>
- Han, X., Xu, P., & Ye, Q. (2021). Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *Journal of Clinical Laboratory Analysis Published by Wiley Periodicals LLC.*, 35(9), 1–7. <https://doi.org/10.1002/jcla.23937>

- Hasan, A., Al-Ozairi, E., Al-Baqsumi, Z., Ahmad, R., & Al-Mulla, F. (2021). Cellular and Humoral Immune Responses in Covid-19 and Immunotherapeutic Approaches. *ImmunoTargets and Therapy*, *10*, 63–85. <https://doi.org/10.2147/itt.s280706>
- Helmy, Y., Fawzy, M., Elasad, A., Sobieh, A., Kenney, S., & Shehata, A. (2020). The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(4), 1–29. <https://doi.org/10.3390/jcm9041225>
- Heydari, H., Golmohammadi, R., Mirnejad, R., & Tebyanian, H. (2021). Antiviral Peptides Against Coronaviridae family: A review. *Peptides*, *139*(1–11). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170526>
- Jayaweera, M., Perera, H., Gunawardana, B., & Manatunge, J. (2020). Transmission of COVID-19 Virus by Droplets and Aerosols: A Critical Review on the unresolved dichotomy. *Environmental Research*, *188*, 1–18.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of Covid-19. *Viruses*, *12*(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Jordan, S. (2021). Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 in Humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses. *Clinical and Experimental Immunology*, *204*(3), 310–320. <https://doi.org/10.1111/cei.13582>
- Kang, S., & Jung, S. (2020). Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infection and Chemotherapy*, *52*(2), 154–164. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.154>

- Kim, J.-M., Chung, Y.-S., Jo, H.-J., Lee, N.-J., Kim, M.-S., Woo, S.-H., Park, S., Kim, J.-W., Kim, H.-M., & Han, M.-G. (2020). Article history: Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19 Osong Public Health and Research Perspectives. *Osong Public Health and Research Perspectives*, *11*(1), 3–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045880/pdf/ophrp-11-3.pdf>
- Lipsitch, M., Grad, Y., Sette, A., & Crotty, S. (2020). Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. *Nature Reviews Immunology*, *20*(11), 709–713. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00460-4>
- Llanes, A., Restrepo, C., Caballero, Z., Rajeev, S., Kennedy, M., & Lleonart, R. (2020). Betacoronavirus Genomes: How Genomic Information Has Been Used to Deal with Past Outbreaks and the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(12), 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms21124546>
- Mahase, E. (2021). Covid-19: How many variants are there, and what do we know about them? *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *10*(August), 1–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.n597>
- Malik, Y. (2020). Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaysian J Pathol*, *42*(1), 3–11. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30802-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30802-1)
- Melenotte, C., Silvin, A., Goubet, A., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., Raoult, D., Merad, M., Gachot, B., Hénon, C., Solary, E., Fontenay, M., André, F., Maeurer, M., Ippolito, G., Piacentini, M., Wang, F. S., Ginhoux, F., Marabelle, A., ... Zitvogel, L. (2020). Immune responses during COVID-19 infection. *OncImmunity*, *9*(1). <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
- ModernaTX, I. (2021). SPIKEVAX™. *ModernaTX, Inc.*, 1–30. <https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie->

dotcom/ca/en/documents/products/VENCLEXTA_PI_EN.pdf

- Momin, T., Kansagra, K., Patel, H., Sharma, S., Sharma, B., Patel, J., Mittal, R., Sanmukhani, J., Maithal, K., Dey, A., Chandra, H., Rajanathan, C., Pericherla, H., Kumar, P., Narkhede, A., & Parmar, D. (2021). Safety and Immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. *E Clinical Medicine*, 38, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101020>
- Nuvaxovid. (2022). Nuvaxovid Covid-19 Vaccine (adjuvanted). *Nuvaxovid*, 1–4. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/novavax-cmi.pdf>
- Pastrian, G. (2020). Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331–337. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331
- Pellini, R., Venuti, A., Pimpinelli, F., Abril, E., Blandino, G., Campo, F., Conti, L., Virgilio, A., Marco, F., Gino, E., Domenico, D., Bella, O., Martino, S., Giannarelli, D., Mandoj, C., Manciocco, V., Marchesi, P., Mazzola, F., Petruzzi, G., ... Vidiri, A. (2021). Obesity May Hamper SARS-CoV-2 Vaccine Immunogenicity. *MedRxiv*, 53, 1–10. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.24.21251664v1>
- Promptchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(1), 1–9. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>
- Randolph, H., & Barreiro, L. (2020). Herd immunity: Understanding Covid-19. *Cell Press*,

January, 737–740. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236739/>

Rojas, D., Saavedra, J., Petrova, M., Pan, Y., & Szapocznik, J. (2022). Predictors of COVID-19 Fatality: A Worldwide Analysis of the Pandemic over Time and in Latin America. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 1–10. <https://doi.org/10.1007/s44197-022-00031-x>

Rokni, M., Ghasemi, V., & Tavakoli, Z. (2020). Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology*, 30(3), 1–6. <https://doi.org/10.1002/rmv.2107>

Saadat, S., Rikhtegaran, Z., Logue, J., Newman, M., Frieman, M., Harris, A., & Sajadi, M. (2021). Binding and Neutralization Antibody Titers After a Single Vaccine Dose in Health Care Workers Previously Infected With SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(14), 1467–1469. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3341>

Satyam, R., Kumar, N., Kar, R., Kumar, S., & Sharma, A. (2020). Deciphering the SSR incidences across viral members of Coronaviridae family. *Chemico-Biological Interactions*, 331, 1–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505113/>

Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell Press*, 861–880. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7803150/>

Silveira, M., Garcia, G., & Mendonça, M. (2021). DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and Challenges. *Life Sciences*, 267, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118919>

Soto, A., Charca, F., Pareja, M., Fernandez, M., Altamirano, K., Sierra, E., Raraz, J., Cabezudo, N., Velarde, M., & Alcántara, A. (2021). Evaluación de la Respuesta Humoral inducida

por la vacuna BBIBP-CorV mediante la determinación de Anticuerpos Neutralizantes en Personal Sanitario peruano. *Peru Med Exp Salud Pública*, 38(4), 493–500.

Steensels, D., Pierlet, N., Penders, J., Mesotten, D., & Heylen, L. (2021). Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response following Vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 326(15), 1533–1535. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15125>

Takahashi, T., Ellingson, M., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F., Meir, A., Sun, J., Wang, E., Casanovas, A., Wyllie, A., ... Iwasaki, A. (2020). Sex differences in Immune Responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588, 315–320. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>

Waxman, J., Makov, M., Reis, B., Netzer, D., Balicer, R. D., Dagan, N., & Barda, N. (2022). Comparing COVID-19-related hospitalization rates among individuals with infection-induced and vaccine-induced immunity in Israel. *Nature Communications*, 13(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29858-5>

Wheeler, S., Shurin, G., Yost, M., Anderson, A., Pinto, L., Wells, A., & Shurin, M. (2021). Differential Antibody Response to mRNA COVID-19 Vaccines in Healthy Subjects. *Microbiology Spectrum*, 9(1), 1–16. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00341-21>

World Health Organization. (2018). Types of vaccine and adverse reactions. *Vaccine Safety Basics*, 39–66. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Part-2.pdf

World Health Organization. (2021). Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19. *World Health Organization*, 1–44. <https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-mrna-vaccine->

bnt162b2-(pfizer-biontech)-against-covid-19

World Health Organization. (2020). Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. *World Health Organization*, 1–10. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>. Cheng

Zannatul, M., Islam, S., Sikder, T., Mosaddek, A., Zegarra, J., & Gozal, D. (2020). Knowledge, attitude, and practice regarding COVID-19 outbreak in Bangladesh: An online- based cross-sectional study. *Plos One*, 15, 1–17. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239254>

Zhang, Y., Chen, S., Jin, Y., Ji, W., Zhang, W., & Duan, G. (2021). An update on innate immune responses during SARS-CoV-2 infection. *Viruses*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/v13102060>

Zheng, J., Deng, Y., Zhao, Z., Mao, B., Lu, M., Lin, Y., & Huang, A. (2022). Characterization of SARS-CoV-2-specific Humoral Immunity and its potential applications and therapeutic prospects. *Cellular and Molecular Immunology*, 19(2), 150–157. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00774-w>

Zhu, F., Li, Y., Guan, X., Hou, L., Wang, W., Li, J., Wu, S., Wang, B., Wang, Z., Wang, L., Jia, S., Jiang, H., Wang, L., Jiang, T., Hu, Y., Gou, J., Xu, S., Xu, J., Wang, X., ... Chen, W. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*, 395, 1845–1854. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-)