



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA

SEDE QUITO

CARRERA DE INGENIERÍA EN BIOTECNOLOGÍA

**EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE INMUNIDAD HUMORAL ESPECÍFICA
CONTRA SARS-CoV-2 CAUSANTE DEL COVID-19 EN HOMBRES 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:

INGENIEROS EN BIOTECNOLOGÍA

AUTORES:

**AGUIAR NÚÑEZ LIZBETH STEFANY
CADENA ALBAN TAYLOR SLASH**

TUTOR:

LUGO ÁVILA KENNY JESÚS

Quito-Ecuador

2022

CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Nosotros, Aguiar Núñez Lizbeth Stefany con documento de identificación N° 1718413238 y Cadena Alban Taylor Slash con documento de identificación N° 1723518062; manifestamos que:

Somos los autores 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, 28 de julio del año 2022

Atentamente,



Lizbeth Stefany Aguiar Núñez

1718413238



Taylor Slash Cadena Alban

1723518062

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

Nosotros, Aguiar Núñez Lizbeth Stefany con documento de identificación No. 1718413238 y Cadena Alban Taylor Slash con documento de identificación No. 1723518062, 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-CoV-2 causante del COVID-19 en hombres 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: Ingeniero/a 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, 28 de julio del año 2022

Atentamente,

Lizbeth Stefany Aguiar Núñez

1718413238

Taylor Slash Cadena Alban

1723518062

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Lugo Ávila Kenny Jesús con documento de identificación N° 1757287543, 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-CoV-2 CAUSANTE DEL COVID-19 EN HOMBRES DE LA UPS SEDE QUITO EN EDADES SUPERIORES A 31 AÑOS, POSTERIOR AL PROCESO DE VACUNACIÓN, realizado por Aguiar Núñez Lizbeth Stefany con documento de identificación N° 1718413238 y por Cadena Alban Taylor Slash con documento de identificación 1723518062, 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, 28 de julio del año 2022

Atentamente,



Lic. Kenny Jesús Lugo Ávila, MSc.

1757287543

DEDICATORIA

Dedicado a mi madre, mi todo, mi guía durante toda mi vida que, a pesar de varios momentos difíciles, siempre sigue en pie. A mi Vicky, mi ángel, a quien prometí seguir adelante y ser muy fuerte pese a todo, que espero enorgullecerla por este logro. A mi hermano, por ser un buen ejemplo, siempre saliendo adelante y brindándome su apoyo. A toda mi familia, por cuidarme, amarme, por motivarme y hacerme feliz.

Lizbeth Stefany Aguiar Núñez

Dedicado a mis padres Nelly y José quienes siempre han velado por mi bienestar y educación; han dedicado su vida en formarme como una persona de bien. A mi tía Carmen por ser mi fuente de motivación para alcanzar mis metas. A mis hermanos Alejandra y Alejandro por mirarme como un ejemplo a seguir, lo cual me da fuerzas para siempre mejorar. A Milena, quien durante mi transcurso universitario me brindo su apoyo, consejos y amor. Gracias por ser partícipes en mi vida.

Taylor Slash Cadena Alban

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Politécnica Salesiana por ser la sede de todo el conocimiento adquirido durante estos años. A cada uno de los docentes de la carrera de Ingeniería en Biotecnología por impartir sus conocimientos y experiencias brindadas a lo largo de nuestros estudios. A la PhD. Elena del Rocio Coyago Cruz por hacernos partícipes del proyecto. A nuestro tutor MSc. Kenny Lugo quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo del proyecto de investigación. A todos los docentes del Grupo de Investigación BIOARN, por su apoyo oportuno en todas las actividades propuestas durante el desarrollo de nuestro trabajo experimental.

RESUMEN

Tras la llegada de la pandemia se ha evidenciado una mayor susceptibilidad hacia la COVID-19 en el sexo masculino; conforme el paso del tiempo se desarrolló el proceso de vacunación para contrarrestar los efectos ocasionados por el virus. Es fundamental conocer la efectividad de la inmunidad producida por las vacunas administradas, por lo tanto, en el presente estudio se evaluó la presencia de inmunidad humoral específica contra SARS-CoV-2 en hombres de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación.

Para esto fue solicitada y aprobada la participación de los hombres de la comunidad universitaria en el proyecto por el Ministerio de Salud Pública y las autoridades competentes. Una vez recolectada la información requerida se entregó a cada participante el acta de consentimiento informado para posteriormente realizar la prueba rápida de anticuerpos para COVID-19 por parte de personal capacitado y transcurrido 10 minutos se registraron los resultados. Se empleó un análisis estadístico de correlaciones en el software Infostat para determinar la influencia de ciertos parámetros en el desarrollo de la inmunidad en la población de estudio correspondiente a 150 voluntarios. Con base en la respuesta inmune humoral, se obtuvo una relación del tipo de vacuna administrada ($p=0,0389$) y la infección previa a la aplicación de la prueba serológica ($p=0,0006$). Al evaluar el rango de edad y el número de dosis empleados, no se encontró una relación con la presencia o ausencia de inmunidad debido a que presentaron un p valor $< 0,05$. En virtud de lo estudiado, al aplicar una prueba cualitativa se recomienda emplear adicionalmente pruebas de anticuerpos cuantitativas y ensayos de neutralización de anticuerpos para verificar la efectividad de las vacunas, aportando en la gestión clínica y la práctica de salud pública.

Palabras claves: Respuesta inmune, anticuerpos, vacuna, dosis, prueba serológica.

ABSTRACT

After the arrival of the pandemic, a greater susceptibility to COVID-19 has been evidenced in male sex; as time went by, the vaccination process was developed to counteract the effects caused by the virus. It is essential to know the effectiveness of the immunity produced by the administered vaccines, therefore, in the present study the presence of specific humoral immunity against SARS-CoV-2 was evaluated in men from the UPS Quito headquarters over 31 years old, after the vaccination process.

For this purpose, the participation of men from the university community in the project was requested and approved by the Ministry of Public Health and the competent authorities. Once the required information had been collected, each participant was given an informed consent form and the rapid COVID-19 antibody test was performed by trained personnel and the results were recorded after 10 minutes. A statistical analysis of correlations in the Infostat software was used to determine the influence of certain parameters on the development of immunity in the study population of 150 volunteers. Based on the humoral immune response, a relationship was obtained between the type of vaccine administered ($p=0.0389$) and the infection prior to the application of the serological test ($p=0.0006$). When evaluating the age range and the number of doses used, no relationship was found with the presence or absence of immunity because they presented a p value < 0.05 . In virtue of what was studied, when applying a qualitative test, it is recommended to additionally use quantitative antibody tests and antibody neutralization assays to verify the effectiveness of vaccines, contributing to clinical management and public health practice.

Keywords: Immune response, antibodies, vaccine, dose, serological test.

Tabla de contenido

1	INTRODUCCIÓN	1
2	FUNDAMENTOS TEÓRICOS	5
2.1	VIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO TIPO-2 (SARS-CoV-2)	5
	2.1.1 <i>Estructura y replicación viral</i>	5
	2.1.2 <i>Variantes</i>	7
2.2	ENFERMEDAD CORONAVIRUS 2019	9
	2.2.1 <i>Epidemiología</i>	9
	2.2.2 <i>Patogénesis y manifestaciones clínicas</i>	11
2.3	PRUEBAS SEROLÓGICAS	13
	2.3.1 <i>Inmunocromatografía (tipo LFIA) en la detección de anticuerpos</i>	14
2.4	TIPOS DE VACUNAS	16
	2.4.1 <i>Vacuna de ARN mensajero</i>	17
	2.4.2 <i>Vacunas de vectores virales</i>	18
	2.4.3 <i>Vacunas inactivadas</i>	20
2.5	RESPUESTA INMUNE	23
	2.5.1 <i>Inmunidad innata</i>	23
	2.5.2 <i>Inmunidad innata antiviral</i>	23
	2.5.3 <i>Inmunidad adaptativa</i>	24
3	MATERIALES Y MÉTODOS	27
	3.1 DISEÑO	27
	3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	27
	3.3 VARIABLES	28

3.4	RECOLECCIÓN DE DATOS	29
3.5	PROTOCOLO DE INGRESO DEL PACIENTE	30
3.6	PROTOCOLO PARA LA TOMA DE MUESTRA Y APLICACIÓN DE LA PRUEBA RÁPIDA DE ANTICUERPOS COVID 19 IgG / IGM.	30
3.7	ASPECTOS ÉTICOS	31
3.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
4.1	NÚMERO DE DOSIS DE VACUNAS ADMINISTRADAS	33
4.2	RANGOS DE EDADES	35
4.3	TIPO DE VACUNACIÓN.....	36
4.4	INFECCIÓN PREVIA A LA APLICACIÓN DE LA PRUEBA	38
5	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	42
6	ANEXOS.....	55

Índice de figuras

Figura 1. Ilustración de los diferentes resultados de las pruebas; C, significa línea de control; G, significa línea IgG; M, significa línea IgM. IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. **Error!**

Bookmark not defined.

Figura 2. Ubicación de la Universidad Politécnica Salesiana, campus Girón. _____ 27

Figura 3. Ubicación de la Universidad Politécnica Salesiana, campus Sur. _____ 28

Figura 4. Relación entre la variable número de dosis de vacunas administradas y los resultados de la presencia de inmunidad. _____ 34

Figura 5. Relación entre la variable rangos de edades respecto a los resultados de la presencia de inmunidad. _____ 35

Figura 6. Relación entre la variable tipo de vacunación con la presencia de inmunidad. __ 38

Figura 7. Relación entre la variable infección previa a la aplicación de la prueba con el resultado de la respuesta inmune. _____ 39

Índice de tablas

Tabla 1. <i>Tipos de variantes de SARS-CoV-2</i> _____	8
Tabla 2. <i>Resumen de los tipos de vacunas contra el SARS-Cov-2 aplicadas en la población estudiada.</i> _____	21
Tabla 3. <i>Resumen de las características de las vacunas contra SARS-CoV-2 aplicadas en la población estudiada.</i> _____	22
Tabla 4. <i>Prueba de chi cuadrado (estadístico) para todas las variables analizadas.</i> _____	40

Índice de anexos

<i>Anexo 1. Autorización del estudio otorgado por el Ministerio de Salud Pública</i>	_____	55
<i>Anexo 2. Acta de consentimiento informado entregado a los pacientes.</i>	_____	56
<i>Anexo 3. Ficha de información y Acta de consentimiento informado.</i>	_____	57

Lista de abreviaturas

μL: microlitros

nm: nanómetro

BAU/mL: unidades de unión a anticuerpo por mililitro

2019-nCoV: Nuevo coronavirus 2019

Ac: Anticuerpo

NAb: Anticuerpo neutralizante

Ag: Antígeno

OMS: Organización Mundial de la Salud

COVID-19: Enfermedad por coronavirus de 2019

SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo

ARNm: ARN mensajero

Ig: Inmunoglobulina

S: Proteína Spike

SARS: Síndrome respiratorio agudo severo

MERS: Síndrome respiratorio del Medio Oriente

ORF: Marco de lectura abierto

pp1: Proteína fosfatasa-1

IFN: Interferón tipo 1

IL: Interleucina

TNF: Factor de necrosis tumoral

TGFb: Factor de crecimiento transformador-beta

CCL2: Quimiocinas

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa

LFIA: Inmunoensayo de flujo lateral

ELISA: Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas

CLIA: Inmunoensayo de quimioluminiscencia

RBD: Dominio de unión al receptor

LNP: Nanopartículas lipídicas

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina-2

TMPRSS2: Proteasa transmembrana de serina-2

EAS: Enfermedades autoinmunes sistémicas

1 Introducción

En diciembre de 2019, un brote de “neumonía” de causa desconocida se presentó en China, el patógeno de esta enfermedad inicialmente fue denominado nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y más adelante el Comité Internacional de Taxonomía cambió su nombre, por síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (Bonilla, 2020).

Los indicios de la infección por COVID-19 aparecen luego de un lapso de incubación de alrededor de 5,2 días. La sintomatología más frecuente al principio de la patología de coronavirus son fiebre, tos y fatiga, sin embargo, otros integran dolor de cabeza, garganta e inclusive el síndrome de dificultad respiratoria aguda, que conduce a una insuficiencia respiratoria (Prazuck et al., 2020).

Existen conocimientos limitados para explicar completamente la disparidad en la gravedad de los síntomas y las tasas de mortalidad en todo el mundo, en particular la respuesta inmunitaria del huésped al SARS-CoV-2. Existen algunos factores biológicos, que se han determinado que pueden influir en la respuesta de un paciente frente a esta enfermedad, como es el sexo y la edad, en donde se evidencia que los hombres y personas con edades superiores a 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar la forma grave de la enfermedad y una superior tasa de mortalidad (White, 2020); además en pacientes que presentan comorbilidades, como hipertensión o diabetes mellitus, tienen más probabilidades de presentar un curso más severo y una progresión de la enfermedad (Sanyaolu et al., 2020).

Para mitigar el impacto de la pandemia, la inmunización puede ser la clave, debido a que es una de las intervenciones sanitarias más exitosas y rentables para prevenir enfermedades infecciosas, es por ello que las vacunas contra la COVID-19 se consideran de gran importancia para evitar y controlar la enfermedad (Wang et al., 2020); además, desarrollar una respuesta

inmune humoral a largo plazo es primordial para implementar un plan de vacunación eficaz contra SARS-CoV-2 (Mai et al., 2021).

Según el estudio de (Naranbhai et al., 2022), en la evaluación de “Inmunogenicidad comparativa y eficacia de las vacunas ARNm-1273, BNT162b2 y Ad26.COV2.S COVID-19”, aplicada en la población estadounidense, se evidencia la relación de inmunogenicidad de diferentes vacunas con el grado de protección y eficacia para reducir el riesgo de una infección más severa por SARS-CoV-2.

En el estudio de (Barros et al., 2021), “Respuestas inmunes contra las variantes del SARS-CoV-2 después de la vacunación heteróloga y homóloga ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2” demostró que en personas a las cuales se les administró como primera dosis la vacuna AstraZeneca y como segunda dosis la vacuna Pfizer, la respuesta inmune fue mayor que las que recibieron ambas dosis de AstraZeneca. Adicionalmente (Muñoz et al., 2022) en la “Eficacia y seguridad de la vacunación de refuerzo heteróloga después de la vacuna Ad5-nCoV (CanSino Biologics): un estudio descriptivo preliminar”, reflejó que las personas inmunizadas con la vacuna Ad5-nCoV y una dosis de refuerzo de la vacuna BNT162b2, ChAdOx1-S-nCoV-19 o Janssen COVID-19 presentaron una respuesta inmune más sólida.

En cuanto al sistema inmunitario se conoce que responde al ataque del virus activando componentes celulares y moleculares del sistema innato, como los interferones tipo I (IFN alfa y beta) que obstaculizan los mecanismos de replicación viral y de la inmunidad adquirida donde actúan las inmunoglobulinas que contrarrestan la interacción del virus con sus receptores celulares para restringir su acceso a las células hospederas, de igual manera los linfocitos T CD8+ que poseen una actividad citotóxica específica sobre las células infectadas (de León et al., 2020). Asimismo, la respuesta inmunitaria se desarrolla gracias a la influencia de la vacunación, infección o debido a ambos fenómenos; cabe resaltar que la edad es un factor

relacionado con la efectividad de la inmunización debido a los resultados presentados en el estudio realizado por (Muñoz et al., 2022), donde en personas mayores a 60 años se redujo la eficacia un 17,5 %, a comparación de los pacientes menores de 60 años.

En el tiempo que ha trascendido de pandemia dentro de la Universidad Politécnica Salesiana (sede Quito) se ha venido dando un proceso de vacunación a toda la comunidad, pero no se ha determinado totalmente si se genera una correcta respuesta inmunológica dentro de la misma y en el caso de que no se esté produciendo una inmunidad colectiva mayor al 60-70% (Osa & López, 2021) no se puede afirmar que parte de la población se encuentre a salvo de la enfermedad COVID 19; por lo tanto, es necesario conocer sobre el desarrollo de la inmunidad para generar programas internos que contribuyan a la salud de la población de la UPS.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la presencia de inmunidad humoral específica contra SARS-CoV2 causante del COVID-19 en hombres de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación, debido a que es imprescindible conocer la efectividad de la inmunidad producida por las distintas vacunas como, la BNT16b2 fabricada por la biotecnológica Pfizer y BioNtech que se basa en ARNm, la AZD1222 ChAdOx1 nCoV-19 fabricada por AstraZeneca y la Universidad de Oxford basada en un vector viral no replicante, la CoronaVac producida por la biotecnológica Sinovac que se basa en un virus inactivado (Fiolet et al., 2022) y de CanSino y Johnson & Johnson; debido a que estas vacunas han sido administradas en la mayoría de los casos dentro de la comunidad universitaria de estudio, sin embargo, poco se conoce sobre los posibles beneficios que cada una de ellas realizó sobre la comunidad universitaria.

El tiempo estimado para realizar el proyecto de investigación fue en el periodo de marzo a junio del 2022, considerando que la toma de muestras se realizó en la provincia de Pichincha,

en la ciudad de Quito específicamente en la Universidad Politécnica Salesiana, sede Girón ubicado en el sector centro norte en el barrio “La Floresta” y sede Sur ubicado en el barrio “Las Cuadras”.

Para esto se estableció el requerimiento de control de inmunidad a los hombres de la comunidad universitaria de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años por parte de las autoridades. También, se realizó la toma de datos y muestras de sangre capilar a los hombres de la comunidad universitaria de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años posterior al proceso de vacunación contra SARS-CoV2 por parte de personal capacitado.

2 Fundamentos Teóricos

2.1 Virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2)

Los CoV han provocado tres brotes a en un gran rango en las últimas dos décadas, teniendo primero el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) luego el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) y ahora en la actualidad COVID-19. Para la clasificación de los coronavirus actualmente se distribuye en 39 especies de CoV en 27 subgéneros, 5 géneros y 2 subfamilias que se clasificaron en la familia *Coronaviridae* , el suborden Cornidovirineae, el orden Nidovirales y el reino Riboviria (Kirtipal et al., 2020). El SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, pertenece a la familia *Coronaviridae*, género Beta-coronavirus (Bacallao et al., 2021).

El SARS-CoV-2 posee una identidad filogenética del 80 % con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y una similitud del 50 % con el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que provocó brotes mundiales en 2002–2003 y 2011, respectivamente. El SARS-CoV-2 ahora se considera un virus pandémico de rápida propagación que inicialmente se transmitió de animales a humanos y luego se transmitió de humano a humano (Muralidar et al., 2020).

2.1.1 Estructura y replicación viral

El agente etiológico SARS-CoV-2 es el causante de la enfermedad coronavirus 2019, al igual que su predecesor (SARS-CoV), puede causar una enfermedad potencialmente mortal esto debido al alto efecto geográfico que afecta a una proporción extremadamente grande de la población mundial, resultando así en que la Organización Mundial de la Salud la definiera como una pandemia mundial de salud pública. Se conoce que la infección se propaga fácilmente de

persona a persona y esto ocurre a través de gotitas de líquido al toser, estornudar, contacto de mano a boca a ojo ya través de superficies duras contaminadas (Machhi et al., 2020).

La proximidad humana acelera la propagación del SARS-CoV-2, en vista de que COVID-19 es una enfermedad sistémica que puede moverse más allá de los pulmones por diseminación a través de la sangre para afectar distintos órganos. Estos órganos incluyen el riñón, el hígado, los músculos, el sistema nervioso y el bazo (Machhi et al., 2020). Son virus envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo que tiene forma esférica, ovalada o pleomórfica. El diámetro oscila entre 60 y 140 nm (Kadam et al., 2021).

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 5 proteínas estructurales, como la glucoproteína S trimérica que es una proteína de fusión de clase I y actúa en la unión del huésped al receptor, la proteína E que tiene actividad de canal iónico facilitando el ensamblaje y la liberación del virus, la proteína M que es la proteína estructural más abundante en el virión y se cree que esta proteína le otorga la forma al virión, también se tiene la proteína de nucleocápside (N) la cual se encuentra muy fosforilada, y se ha sugerido que la fosforilación desencadena un cambio estructural que mejora la afinidad por el ARN viral versus el no viral y por último la hemaglutinina-esterasa (HE) que ejerce como una hemaglutinina uniéndose a los ácidos siálicos en las glucoproteínas de superficie y contiene actividad acetil-esterasa (Arandia & Antezana, 2020).

Las partículas de coronavirus se unen a los factores de unión celular, y las interacciones específicas de la glicoproteína S con los receptores celulares (como la enzima convertidora de angiotensina 2 - ACE2), junto con los factores del huésped (como la serina proteasa de la superficie celular - TMPRSS2), promueven la absorción y fusión viral en la membrana celular o endosomal (V'kovski et al., 2021).

Después de la entrada, la liberación y el desprendimiento del ARN genómico se da una traducción rápida de dos grandes marcos de lectura abiertos, el ORF1a y el ORF1b. Las poliproteínas pp1a y pp1ab resultantes se procesan postraduccionalmente en proteínas no estructurales individuales (nsps) formando el complejo de replicación y transcripción viral. De acuerdo con la expresión de nsps, la biogénesis de los orgánulos de replicación viral que consisten en vesículas perinucleares de doble membrana (DMV) características (V'kovski et al., 2021).

Las membranas contorneadas (CM) y las esférulas abiertas de doble membrana (DMS) forman un microambiente que protege la replicación del ARN genómico viral y la transcripción de los ARNm subgenómicos (ARNm sg) que abarcan un conjunto anidado característico de ARNm de coronavirus. Las proteínas estructurales que fueron traducidas se trasladan a las membranas del retículo endoplásmico (RE) y se transportan a través del compartimento intermedio del RE al aparato de Golgi (ERGIC), donde interactúan con el ARN genómico recién producido y encapsidado en la nucleocápside dando como resultado la gemación en la luz de los compartimentos vesiculares secretores facilitando la secreción de los viriones de la célula infectada por medio de exocitosis (V'kovski et al., 2021).

2.1.2 Variantes

Las distintas variantes de SARS-CoV-2 son clasificadas según su importancia:

- Variantes de interés (VOI), son las que se han asociado con cambios que afectan al receptor de unión celular del virus, con una reducción de la capacidad neutralizante de los anticuerpos generados por la infección natural o la vacunación, disminución de la eficacia de los tratamientos, potencial impacto diagnóstico o previsión de un

incremento en la transmisibilidad y/o gravedad de la infección, con agrupación de casos y brotes, pero con una prevalencia limitada en otros países (Pérez & Sanz, 2021).

- Variantes de preocupación (VOC), incluyen aquellas en las que existe evidencia de un aumento de la transmisibilidad, gravedad, disminución de la capacidad neutralizante de los anticuerpos naturales o generados tras la vacunación, reducción de la efectividad del tratamiento o fallos en las pruebas de diagnóstico (Pérez & Sanz, 2021).
- Variantes de alta importancia (VOHC), incluirían aquellas para las que exista una clara evidencia de que las medidas preventivas y terapéuticas muestren una eficacia significativamente menor que las conocidas para las variantes previamente circulantes, por el momento no existen variantes en esta categoría (Pérez & Sanz, 2021).

Tabla 1. Tipos de variantes de SARS-CoV-2

	Variante	Nomenclatura OMS	Aparición
Variantes de preocupación	B.1.1.7	Alpha(α)	Reino Unido
	B.1.351	Beta(β)	Sudáfrica
	B.1.1.128	Gamma(γ)	Brasil
	B.1.617.2	Delta(δ)	India
	B.1.1.529	Omicrón(\omicron)	Sudáfrica
	B.1.427/B.1.429	Épsilon(ϵ)	Estados Unidos (California)

Variantes de interés	B.1.1.128 (P.2)	Zeta(ζ)	Brasil
	B.1.525	Eta(η)	Nigeria
	B.1.526	Iota(ι)	Estados Unidos (Nueva York)
	P.3	Theta(θ)	Filipinas
	B.1.167.1	Kappa(κ)	India
	C.47	Lambda(λ)	Perú
	B.1.621	Mu(μ)	Colombia

Elaborado por: (Lippi et al., 2022)

2.2 Enfermedad Coronavirus 2019

El 31 de diciembre de 2019, se informó a la oficina de país de la OMS en China sobre un grupo de pacientes con neumonía con una causa no identificada en Wuhan, provincia de Hubei, China (Vianello et al., 2022). Mediante el análisis de la secuencia del virus, se consideró que esta neumonía no identificada fue causada por un nuevo coronavirus (CoV) llamado 2019-nCoV donde posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunciaría un formato estándar denominado Enfermedad por Coronavirus-2019 (COVID-19), según su nomenclatura, para esta nueva neumonía causada por coronavirus, el 11 de febrero de 2020 (Jin et al., 2020).

2.2.1 Epidemiología

Debido a que el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 no permanecen bien adaptados para seguir estando en humanos, es factible que se propaguen primordialmente por

medio de otros reservorios zoonóticos, con brotes eventuales en la población humana susceptible, probablemente por medio de una especie huésped intermedia. La tasa de transmisión de persona a persona del nuevo COVID-19 es significativamente alta, lo cual produce un extenso espectro de manifestaciones clínicas en pacientes infectados con el virus y pese a la enorme proporción de muertes relacionadas con coronavirus, el SARS-CoV-2 parece tener una tasa de mortalidad más baja comparativamente con el SARS-CoV o el MERS-CoV (Hu et al., 2021).

A partir del brote de coronavirus en el último mes del año en Wuhan, China, la infección se ha propagado velozmente a otras partes de todo el mundo, y el creciente número de casos indica evidentemente que la patología continúa propagándose. Al inicio, se informaron diversos casos (>50 personas) de neumonía aguda vinculada con coronavirus en China, que estaban vinculados a un mercado de mariscos en la provincia de Wuhan y a partir de entonces, la proporción de personas infectadas ha llegado cerca de 10 millones, lo cual todavía podría ser una subestimación, ya existe una enorme probabilidad de exposiciones no rastreadas y personas asintomáticas (Khan et al., 2021).

Después, un estudio adicional y el rastreo de contactos de pacientes positivos para coronavirus revelaron que numerosas personas sin antecedentes de viajar al mercado de mariscos dieron positivo para la patología coronavirus. Dichos resultados han apuntado hacia la probabilidad de una transmisión del virus de persona a persona, que posteriormente se informó a más de 200 territorios de todo el planeta. Este análisis a enorme escala ha indicado la probabilidad de transmisión comunitaria y dentro de la familia como las primordiales causas de la propagación del SARS-CoV-2 en la localidad (Khan et al., 2021).

La transmisión del SARS-CoV-2 pasa primordialmente en presencia de la proximidad de una persona infectada gracias a la exposición a la tos, el estornudo, las gotitas respiratorias o los aerosoles. Similar a otras infecciones respiratorias como el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 se transmite por medio de gotitas de varios tamaños; la transmisión de patologías por núcleos de gotitas que tienen dentro el virus, que quedaron luego de la evaporación de gotitas gigantes, principalmente se transmite por el viento (Khan et al., 2021).

Sin embargo, el SARS-CoV-2 se transmite primordialmente por medio de gotitas respiratorias y rutas de contacto. La transmisión por gotas de SARS-CoV-2 ocurre cuando una persona está en contacto cercano de <1 m con una persona que sufre síntomas respiratorios como tos o estornudos. El individuo infectado puede potencialmente transmitir el virus a través de las gotitas infectadas de sus mucosas de boca y nariz o conjuntiva (Khan et al., 2021).

2.2.2 Patogénesis y manifestaciones clínicas

El tiempo de incubación del SARS-CoV-2 se da entre 2 y 14 días. Los síntomas respiratorios se manifiestan dentro de unos 3 a 7 días posteriores a la exposición, reflejando fiebre, tos seca y fatiga, junto con indicios no respiratorios, como palpitaciones, diarrea o dolor de cabeza. Los componentes de peligro de neumonía grave o muerte vinculada a la COVID-19 integran la edad de 60 años o más, el tabaquismo y la existencia de comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión, patología cardiovascular, patología pulmonar crónica y cáncer (Woodby et al., 2021).

La gravedad de la enfermedad se debe a la acumulación de líquido que impide a los pulmones llenarse de oxígeno, lo cual causa complejidad para respirar y neumonía, provocando heridas pulmonares y en algunos casos el deceso. Adicionalmente, el incremento de los mediadores

inflamatorios circulantes activa las cascadas de la coagulación, promoviendo la formación de trombos microcirculatorios, además de fomentar la inflamación gastrointestinal y lesiones renales agudas, cardiovasculares y cerebrovasculares. Las complicaciones graves observadas en pacientes con coronavirus integran insuficiencia respiratoria, lesión miocárdica, arritmias, coagulopatía e infecciones bacterianas secundarias (Woodby et al., 2021).

Se conoce que el SARS-CoV-2 se une a toda célula del cuerpo que expresa ACE2 y TMPRSS2 en su área, ocasionando una contestación inflamatoria sistémica. Esta se inicia con una tormenta de citocinas, la cual se basa en una liberación de gigantes porciones de citocinas proinflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etcétera.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10). Hablamos de un agresivo ataque del sistema inmune, ocasionando mal alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y muerte, en los casos graves de infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurrió con SARS-CoV y pasa con MERS-CoV. La alianza de SARS-CoV-2 a los receptores ACE2 localizados en el área de las AT2 (receptor de angiotensina 2) reviste particular trascendencia, debido a que desencadena una cascada de inflamación en las vías respiratorias inferiores, provocando un Síndrome de Complejidad Respiratoria Aguda. La lesión característica de este síndrome, el mal alveolar difuso, fue encontrado en la mayor parte de pacientes fallecidos por neumonía grave por coronavirus (Oliva, 2020).

Por consiguiente, la inviabilidad para el control de la replicación viral en las primeras fases de la patología da como consecuencia una patología grave y el deceso como consecuencia de respuestas inmunitarias alteradas o retrasadas, razón por la cual los ancianos se ven gravemente dañados por la COVID-19 (Woodby et al., 2021). Aunque no se conoce mucho sobre la patogenia del SARS-CoV-2, el razonamiento sobre la nosogenia de la infección por SARS-CoV se puede usar para predecir la del COVID-19.

Las manifestaciones son variadas entre los pacientes debido a la variedad de síntomas ya que unos pueden ser graves, mientras que otros muy leves, como se observa en pacientes asintomáticos. En cuadros graves, ocurre un patrón típico de progresión de la enfermedad; sin embargo, los pacientes con enfermedad leve pueden mostrar signos de recuperación después de la primera semana, pero algunos pueden tener síntomas persistentes o pueden volver a deteriorarse rápidamente después (Machhi et al., 2020).

Por lo tanto, para aumentar la cantidad de oxígeno que ingresa a los pulmones, se coloca al paciente en un ventilador mecánico y, a pesar de estos esfuerzos, alrededor del 40 % de los pacientes con SDRA no sobreviven. Desde el punto de vista fisiopatológico, los pulmones sufren una tormenta de citocinas que daña el tejido pulmonar y provoca hipoxemia, además de insuficiencia multiorgánica terminal (Machhi et al., 2020).

Según (Saldías et al., 2020), en un estudio realizado los principales predictores clínicos de hospitalización y admisión a la unidad de cuidado crítico en pacientes adultos con COVID-19 fueron la edad, enfermedades preexistentes, especialmente hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, enfermedad neurológica crónica, inmunosupresión y depresión; junto con la historia de malestar general, fatigabilidad, mialgias, anorexia, fiebre, escalofríos, tos, disnea, náuseas y vómitos.

2.3 Pruebas serológicas

Son pruebas de diagnóstico para covid-19 que detectan inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 en muestras de sangre o tejido (Choe et al., 2020), evalúan la seroprevalencia y la eficacia de las estrategias de contención aplicadas a nivel comunitario, asimismo pueden explicar una presentación clínica particular, aunque no evalúan la capacidad infecciosa (Ong et al., 2021).

Además, han generado un interés como alternativa o complemento a la RT-PCR en el diagnóstico de infecciones agudas, igualmente pueden identificar a las personas previamente infectadas por el SARS-CoV-2, incluso si nunca se sometieron a la prueba mientras estaban gravemente enfermos (Lisboa et al., 2020).

Las pruebas serológicas más utilizadas incluyen inmunoensayos de flujo lateral (LFIA), ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) e inmunoensayos de quimioluminiscencia (CLIA), y dependiendo del ensayo utilizado, pueden detectar IgM, IgA, IgG o anticuerpos totales. También, los ensayos varían en cuanto a los anticuerpos específicos que detectan; estos incluyen anticuerpos contra RBD, proteína de nucleocápside (N), proteína de punta (S) o proteínas de nucleocápside y punta (NS) (Ong et al., 2021).

2.3.1 Inmunocromatografía (tipo LFIA) en la detección de anticuerpos

Las pruebas LFIA de anticuerpos, se tratan de pruebas de análisis de diagnóstico inmediato (POC) de papel cromatográfico diseñadas para la determinación directa de una molécula diana mediante su reconocimiento con anticuerpos marcados (Huergo & Thanh, 2021), permiten detectar distintos tipos inmunoglobulinas (normalmente la IgM e IgG, debido a que son mayoritarias) (Soto et al., 2021); además, utiliza nanopartículas de oro (AuNP) y una etiqueta colorimétrica para proporcionar una plataforma rápida para la detección serológica en el punto de contacto (Kevadiya et al., 2021). La prueba se puede utilizar con muestras de sangre de un pinchazo en el dedo y suero/plasma de sangre venosa con el mismo rendimiento (Huergo & Thanh, 2021).

Este método usado por la prueba detecta cualitativamente anticuerpos IgG e IgM contra SARS-CoV-2, contiene un casete con una membrana de nitrato de celulosa, cubierta en un

extremo con la proteína de punta RBD del virus; además, cuenta con un pocillo para depositar la muestra de sangre, y otro en el que se añade una solución que posee un conjugado de inmunoglobulinas de roedor (anti-IgG y anti-IgM humanos) y AuNP, que puede unirse específicamente a los Ac contra el SARS-CoV-2 (incluidos IgM e IgG), formando un complejo Ac-Ac, que por acción capilar migra en la membrana, y reacciona con la proteína RBD ya adherida en esta, proporcionando resultados posterior al transcurso de 15 minutos de su incubación. La intensidad del color varía con la cantidad de anticuerpos presentes en la muestra del paciente (Vizcaíno et al., 2020).

La sensibilidad y especificidad clínica que otorga esta prueba suele depender del estadio de la enfermedad, incrementando de la primera semana de infección a la tercera, facultando la detección de infecciones desde el día 0 hasta el día 53 (Soto et al., 2021).

Para interpretar los resultados de la prueba, la línea de control © aparece cuando la muestra ha pasado por el cartucho. La presencia de IgM anti-SARS-CoV-2 (tiende a indicar una exposición reciente) y IgG anti-SARS-CoV-2 (demuestra una etapa posterior a la infección), se visualizará mediante una línea de prueba roja/rosada en la región M y G. En el caso que solo la línea de control © mostró rojo, la muestra es negativa, cuando la línea M o G o ambas líneas se vuelven rojas indican la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2-IgM o anti-SARS-CoV-2-IgG o ambos en la muestra y en cambio, si la línea de control no aparece roja, la prueba no es válida y debe repetirse con otro cartucho (Li et al., 2020).

Posibles resultados de la prueba rápida de anticuerpos COVID 19 IgG / IgM.

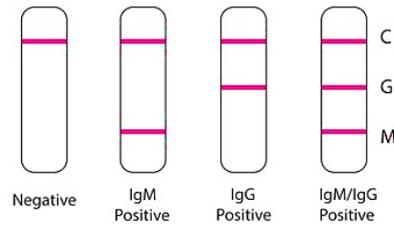


Figura 1. Ilustración de los diferentes resultados de las pruebas; C, significa línea de control; G, significa línea IgG; M, significa línea IgM. IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

Elaborado por: (Li et al., 2020).

2.4 Tipos de vacunas

Una vacuna es una preparación biológica utilizada para provocar una respuesta inmune que genere protección frente a enfermedades e infecciones al posterior contacto a un patógeno. Para ello, la vacuna debe contener antígenos (componente esencial) que se deriven del patógeno o se produzcan sintéticamente para representar componentes del patógeno (Pollard & Bijker, 2020).

Las vacunas autorizadas para humanos han sido tradicionalmente virus vivos atenuados (p. ej., sarampión), virus inactivados (p. ej., vacuna antipoliomielítica inactivada), vacunas de subunidades conjugadas de proteínas o polisacáridos (proteínas: tos ferina acelular), y partículas similares a virus, pero durante la última década, se ha desarrollado nuevas plataformas tecnológicas que incluyen vacunas compuestas de ácido nucleico (ADN y ARN), vectores virales y proteínas recombinantes (Koirala et al., 2020).

En el país hasta el momento existen 4 tipos de vacunas aceptadas y utilizadas para la inmunización contra COVID-19: Pfizer-BionTech, AstraZeneca, SinoVac/CoronaVac y Cansino/Convidecia (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2022).

2.4.1 Vacuna de ARN mensajero

Es una vacuna que recopila el Ag de interés en un ARNm, que se emplea por las fábricas celulares como una plantilla molecular para generar proteínas. El ARN puede inyectarse solo, encapsularse en nanopartículas o introducirse en las células utilizando algunas de las mismas técnicas desarrolladas para las vacunas de ADN (Ndwandwe & Wiysonge, 2021). Este tipo de vacunas inducen una respuesta inmunológica humoral y celular, pero se requieren de múltiples dosis (Perelli et al., 2020).

2.4.1.1 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)

BNT162b2 es una vacuna candidata basada en ARNm que se administra en nanopartículas lipídicas (LNP) y expresa una versión trimérica de su dominio de unión al receptor (RBD), que fue preparado por BioNTech con el apoyo de la empresa farmacéutica Pfizer (Krammer, 2020). El ARNm está empaquetado en LNP y codifica la proteína espiga completa, modificada luego de incluir dos prolinas en una de las subunidades para estabilizar la conformación de prefusión y aumentar su inmunogenicidad (Hadj, 2021).

En base a los datos preliminares de los ensayos clínicos de fase 2/3, la vacuna presentó una eficacia del 95% ya transcurrido 28 días subsiguientes a la aplicación de la primera dosis. La eficacia fue constante en todos los subgrupos de edad, sexo y etnia, la observada en los adultos de más de 65 años de edad fue superior al 94% (Perelli et al., 2020); además, puede producir dolor local post-inyección, fatiga o cefalea en los individuos (Nagy & Alhatlani, 2021)

2.4.2 Vacunas de vectores virales

Son vacunas vivas atenuadas que utilizan un virus seguro modificado como el adenovirus, el sarampión y la influenza (Yan et al., 2021), ya sea replicante o no replicante, que entrega componentes específicos del virus que causa la enfermedad que pueden estimular el sistema inmunitario sin dejar de ser inofensivos. El vector del virus transporta proteínas virales diana al cuerpo humano para mejorar la respuesta inmunitaria (Hadj, 2021).

Los vectores virales generalmente pueden realizar una síntesis rápida de recombinantes, verificar la expresión de proteínas y acelerar el desarrollo del sistema inmunológico. Sin embargo, si la vacuna ha estado expuesta previamente al virus objetivo, la eficacia de la vacuna podría verse reducida debido a la inmunidad ya existente contra el vector (Yan et al., 2021).

2.4.2.1 AZD1222 ChAdOx1 nCoV-19

La compañía británico-sueca AstraZeneca y la Universidad de Oxford desarrollaron una vacuna (ChAdOx1) de vector viral no replicante que utiliza un adenovirus de chimpancés con deficiencia en su replicación (Perelli et al., 2020); y que contiene la proteína S de longitud completa con una secuencia adyuvante (activador del plasminógeno tisular) (Hadj, 2021).

Ensayos empleados en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica revelaron que la vacuna AZD1222 tuvo una eficacia del 81,3 % en la prevención de la COVID-19 sintomática en participantes que recibieron doble dosis espaciadas en ≥ 12 semanas y ha generado dolor local post-inyección o de cabeza y fiebre en varios individuos (Hadj, 2021).

2.4.2.2 *Convidecia™Ad5-nCoV (CanSino)*

Ad5-Ncov, también conocido como Convidecia, fue desarrollado por CanSino Biologics de China. Es una vacuna basada en adenovirus compuesta por un vector de adenovirus tipo 5 de replicación defectuosa (Ad5) que incorpora el gen de longitud completa que codifica la proteína S (Hadj, 2021). Llega a presentar efectos secundarios, como: dolor post-inyección del área, fiebre, fatiga, dolor muscular o de cabeza (Nagy & Alhatlani, 2021).

Un ensayo clínico de fase 1 demostró que Ad5-Ncov es segura, tolerable y genera una respuesta humoral e inmunogénica, en cambio en un estudio de fase 2 mostró anticuerpos neutralizantes y un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de interferón γ específico, en todos los niveles de dosis para la mayoría de los participantes (Kashte et al., 2021); evidenciando una eficacia del 65.7% (Hadj, 2021).

Además, se encontró que tanto la inmunidad preexistente a Adv5 como la edad (las personas mayores tienen una mayor probabilidad de tener inmunidad a Adv5) se correlacionaron con respuestas inmunitarias más bajas a la vacuna (Krammer, 2020).

2.4.2.3 *JNJ-78436735 (Johnson & Johnson)*

Johnson & Johnson (J&J) está desarrollando JNJ-78436735 (anteriormente como Ad26.COV2.S), utilizando sus sistemas Advac y PERC6, también utilizados para desarrollar la vacuna contra el ébola (Kashte et al., 2021). Está compuesto por una vacuna adenoviral no replicante (adenovirus serotipo 26, Ad26) que codifica una glicoproteína SARS-CoV-2 S estabilizada por prefusión, que contiene una mutación en el sitio de escisión de furina y dos mutaciones estabilizadoras de prolina. Los resultados de un ensayo de fase 3 mostró que la eficacia de la vacuna fue del 66 % contra la enfermedad sintomática (Hadj,

2021). Además, puede causar dolor local, de cabeza, muscular o náuseas (Hadj, 2021)(Nagy & Alhatlani, 2021).

2.4.3 Vacunas inactivadas

Son vacunas que contienen microorganismos completos, pero inactivados por métodos químicos o físicos. Este tipo de vacuna tiene la ventaja de una mayor estabilidad; sin embargo, la efectividad es menor y requiere recordatorios del sistema inmunológico. Necesitan estabilización de la estructura en forma seca, suministro separado del solvente y transporte en cadena de frío (Calina et al., 2020).

Además, no se replican y tienen una respuesta inmunitaria subóptima. Se pueden usar junto con adyuvantes para aumentar su inmunogenicidad (Kashte et al., 2021), y requiere dos o tres dosis para una administración efectiva (Hadj, 2021).

2.4.3.1 CoronaVac (Sinovac Biotech)

CoronaVac (anteriormente PiCoVacc) es una vacuna candidata inactivada desarrollada por Sinovac Biotech, China (Kashte et al., 2021). El virus SARS-CoV-2 aislado (cepa CN2) se cultivó en células Vero, se inactivó químicamente con β -propiolactona y se mezcló con adyuvante de alumbre. El ensayo de fase 3 realizado en Brasil mostró que la EV para prevenir el covid-19 sintomático fue del 50,7 % (Hadj, 2021). Puede presentar efectos secundarios, como: dolor del área post-inyección, de cabeza o fatiga (Hadj, 2021)(Nagy & Alhatlani, 2021).

Tabla 2. Resumen de los tipos de vacunas contra el SARS-Cov-2 aplicadas en la población estudiada.

Tipo de vacuna	Tipo de candidato a vacuna	Respuesta inmune	Beneficios	Inconvenientes
ARNm	ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas de un virus que causa enfermedades.	Humoral y celular	- Simple de fabricar y de rápido desarrollo. - Sin componentes vivos, no hay riesgo de que desencadene enfermedades.	- Nanopartículas de lípidos requieren almacenamiento ultrafrío.
Vector viral	Un virus seguro transfiere las instrucciones para producir Ag del virus que causa la enfermedad a las células.	Humoral y celular	- Tecnología bien establecida - Producción a gran escala. - Inmunogenicidad fuerte.	- La inmunidad preexistente al vector podría reducir la respuesta inmune. - Complejo de fabricar.
Inactivado	Virus causante de enfermedades inactivado ya sea por productos químicos, radiación o alta temperatura.	Mayormente humoral	-Tecnología bien establecida. -Sin componentes activos. -Simple de fabricar.	-Riesgo de enfermedad potenciada por la vacuna. -Posibilidad de requerir vacunas de refuerzo.

Elaborado por: (Hadj, 2021)

Tabla 3. Resumen de las características de las vacunas contra SARS-CoV-2 aplicadas en la población estudiada.

	BNT162b2	AZD1222	Ad5-nCoV	Ad26.COV2.S	CoronaVac	
<i>Ag diana</i>	proteína S	proteína S	proteína S	proteína S	virus entero	
<i>Almacena- miento</i>	-80 a -60 °C	2-8°C (6 meses)	2-8°C	2-8°C (3 meses)	2-8 °C	
<i>Número de dosis</i>	2 con 21 días de diferencia. Dosis: 0,3 ml (30 µg de ARNm)	2 con 12 semanas de diferencia. Dosis: 0,5 mL	Una (5 × 10 ¹⁰ partículas de virus)	Una de 0,5 mL (5 × 10 ¹⁰ partículas de virus)	2 con 14 días de diferencia. Dosis: 3 µg en 0,5 mL	
<i>Edad del sujeto</i>	≥16 años	≥18 años	≥18 años	≥18 años	≥18 años	
<i>Eficacia contra</i>	<i>Alfa</i>	93.7%	74.5%	-	No reportado	No reportado
	<i>Beta</i>	75%	10.4%	-	No reportado	No reportado
	<i>Gamma</i>	-	77.9%	-	No reportado	No reportado
	<i>Delta</i>	88%	67%	-	No reportado	59.0%
	<i>Ómicron</i>	No reportado				
<i>Seroprevalencia del vector utilizado</i>	N / A	Muy bajo	Alto	Muy bajo, pero alto en las poblaciones de África subsahariana.	Muy bajo	

Elaborado por: (Hadj, 2021)(Nagy & Alhatlani, 2021)

2.5 Respuesta inmune

El sistema inmune representa el conjunto de moléculas y células encargadas de diferenciar lo propio de lo extraño, y actúa de forma coordinada frente a los microorganismos infecciosos y los tumores (Pérez & Sanz, 2021).

La inmunidad humana tiene dos constituyentes principales: los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. La inmunidad innata se basa en gran medida en el reconocimiento de moléculas comunes en los microbios, pero que no están presentes en sus huéspedes. El sistema inmunitario adaptativo se basa en la distinción entre moléculas “propias” y extrañas (antígenos) (Rich & Chaplin, 2019).

2.5.1 Inmunidad innata

La inmunidad innata es un sistema de defensa rápido, no específico y conservado evolutivamente, conocido como la primera línea de defensa contra entidades extrañas. El sistema inmunitario innato del pulmón incluye leucocitos fagocíticos, mediadores inmunitarios solubles y células epiteliales que recubren la superficie alveolar y las vías respiratorias, formando una barrera física contra el entorno exterior (Beacon et al., 2020).

2.5.2 Inmunidad innata antiviral

La respuesta ante la infección generada por SARS-CoV-2 depende de la existencia de receptores libres de la enzima convertidora de angiotensina-2, por el que la presencia de sus formas solubles podría intervenir, al igual que la respuesta de inmunidad innata producida por el huésped. Con respecto a las infecciones virales, estas a su vez están ligadas a las respuestas del IFN. Para generar una respuesta antiviral, las células de la inmunidad innata reconocen el

virus mediante patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) (García, 2020). Aquí los receptores tipo Toll (TLR), presentes en diversas células del sistema inmune innato, son especialmente relevantes. Particularmente, el TLR3 y el TLR7 detectan ácidos nucleicos víricos y su activación conduce a la estimulación de la respuesta inmune inflamatoria, mediada por citocinas como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (de León et al., 2020).

2.5.3 Inmunidad adaptativa

Al ser invadido el cuerpo humano por patógenos extraños, el sistema inmune desencadena respuestas inmunitarias para eliminarlos. La inmunidad adaptativa donde está incluida la inmunidad humoral (células B) y la inmunidad celular mediada por células T, desempeña un papel fundamental en la eliminación de patógenos como el SARS-CoV-2 (López et al., 2022).

2.5.3.1 Inmunidad celular

Las células T convencionales son fenotípica y funcionalmente diversas y tienen un papel fundamental en la protección duradera conferida por la memoria inmunitaria, la identificación de proteínas y epítopos reconocibles del SARS-CoV-2 es crucial para determinar la acción de las células T contra el SARS-CoV-2 y para evaluar las respuestas de las células T en individuos infectados (Toor et al., 2021). Los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ en las vías respiratorias frenan la replicación del virus al asesinar de manera directa las células infectadas y secretan citoquinas antivirales que integran IFN- γ y TNF- α . Las células auxiliares CD4⁺ T transmiten una multiplicidad de funcionalidades clave para coordinar y regular la inmunidad antiviral; por otro lado, mediante el acopio de coestimulación y mediadores solubles, se establece el desarrollo de NAb de alta afinidad y la distinción de las células B en células secretoras de Ac de memoria y

de extensa vida por las células cooperadoras foliculares CD4⁺ T. Por medio de una extensa diversidad de mecanismos efectores, las células T CD4⁺ y CD8⁺ concretas de virus eliminan las células infectadas, controlan el medio inflamatorio y facilitan la mejora de la respuesta inmunitarias humoral (DiPiazza et al., 2021).

2.5.3.2 *Inmunidad humoral*

Debido a una estimulación producida por los antígenos del SARS-CoV-2, las células B de los centros germinales pueden proliferar y diferenciarse en células plasmáticas, produciendo y secretando anticuerpos específicos para controlar la replicación viral. Los anticuerpos pueden estar presentes en la sangre o ser producidos de *novo* por células B de memoria y células plasmáticas tras la reexposición a antígenos virales (Zheng et al., 2022).

La seroprevalencia es durante los primeros 15 días donde se notan niveles significativamente más altos de IgG e IgM anti-N en casos severos y moderados en comparación con infección leve y grave. Teniendo en cuenta que la proteína N es una de las proteínas altamente expresadas, estos altos niveles de anticuerpos anti-N podrían indicar una alta replicación del virus en individuos gravemente infectados en comparación con pacientes no graves. Además, dado que los anticuerpos anti-N generalmente no son neutralizantes, los altos niveles de estos anticuerpos en pacientes graves pueden haber contribuido a la gravedad de la enfermedad y la inmunopatología. También, se evidencia una tendencia de altos niveles de anticuerpos anti-N en las primeras dos semanas después del inicio de los síntomas en pacientes con COVID-19 con síntomas moderados y graves (Zheng et al., 2022).

Después de la infección inicial con COVID-19, la respuesta temprana específica es IgM, pero no está claro si esta Ig se puede modificar en el curso de la enfermedad. Las respuestas de

IgG posteriores ocurren aproximadamente dentro de los 7 a 10 días posteriores a la infección y se esperaría que otorguen inmunidad esterilizante al virus, y con el presunto desarrollo de células B de memoria, dan como resultado el recuerdo de IgG de alta afinidad. Los títulos de IgG suelen alcanzar su punto máximo aproximadamente 50 a 60 días después de la infección y pueden durar hasta 10 meses. Tampoco se sabe si la desaparición del anticuerpo se correlaciona con la desaparición de la memoria específica del virus. Adicionalmente se ha determinado que la intensidad, el carácter y la duración de las respuestas de IgG pueden variar mucho. También se sabe que es probable que las respuestas intensas de anticuerpos al virus de la clase IgG causen un síndrome de liberación de citocinas grave y pueden estar asociadas con un mayor riesgo de muerte (Jordan, 2021).

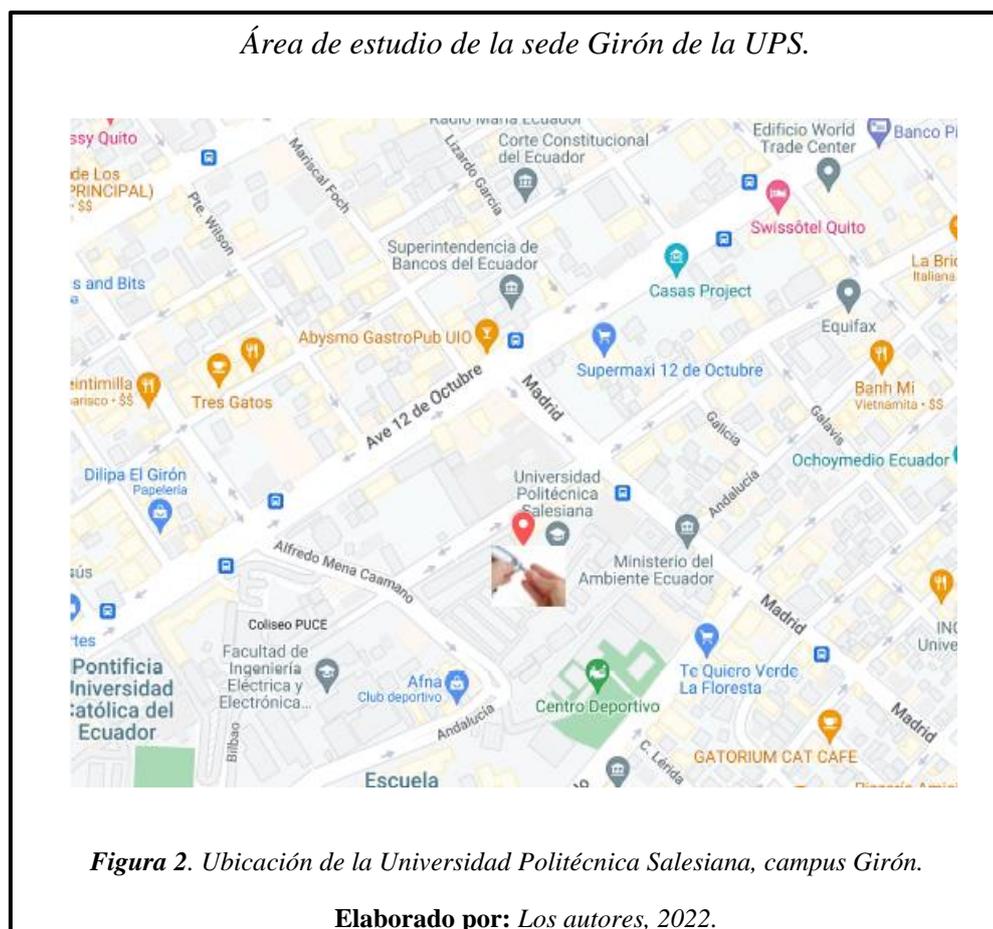
3 Materiales y métodos

3.1 Diseño

Para plantear el control de inmunidad en los hombres de la comunidad universitaria de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, se realizó un estudio de carácter investigativo.

3.2 Población y muestra

El área donde se realizó el estudio fue en la Universidad Politécnica Salesiana sede Girón (Figura 2), ubicada en la Av. 12 de octubre y Wilson y sede Sur (Figura 3), ubicada la Av. Rumichaca Ñan y Av. Moran Valverde de la ciudad de Quito-Ecuador.



Área de estudio de la sede Sur de la UPS.

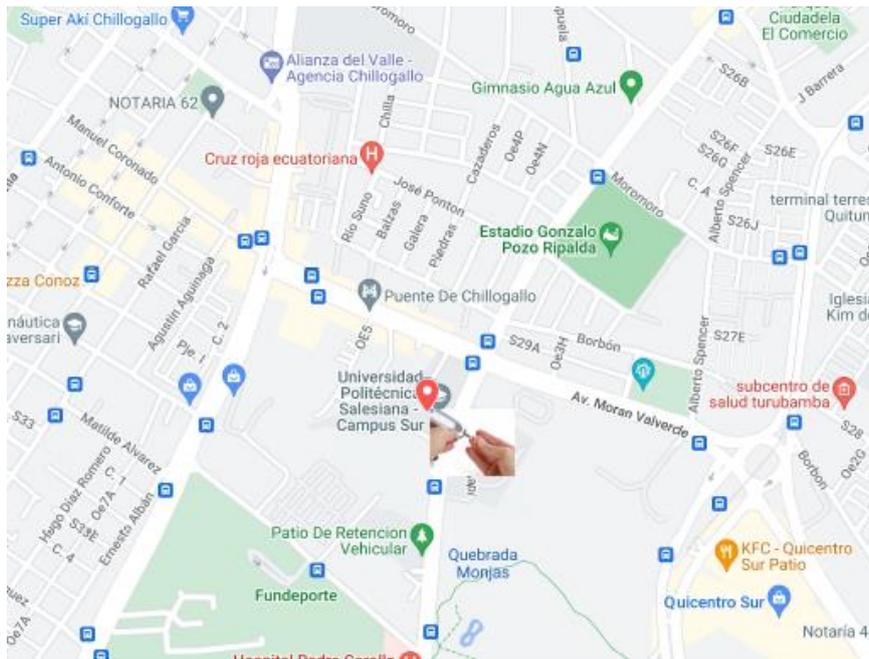


Figura 3. Ubicación de la Universidad Politécnica Salesiana, campus Sur.

Elaborado por: Los autores, 2022.

La prueba fue realizada a los hombres de la comunidad universitaria de la UPS sede Quito en edades superiores a 31 años, posterior al proceso de vacunación contra SARS-CoV-2 por parte de personal capacitado. En cuanto a la muestra, fue de sangre capilar de la yema de los dedos, tomada mediante punción con una lanceta estéril a cada uno de los voluntarios, ya que en la sangre es donde se pueden presentar anticuerpos específicos para SARS-CoV-2 detectables para la prueba serológica.

3.3 Variables

Las variables independientes aplicadas en el estudio fueron: el tipo de prueba, ya que se realizó un tipo de prueba de anticuerpos rápida de carácter cualitativo; también, la variable del sexo, debido a que los datos tomados para el análisis estadístico incluyeron únicamente a hombres y adicional a esto se seleccionaron quienes eran mayores a 31 años, considerando, así

como otra variable el rango de edad de los pacientes. De igual forma se estableció como variable independiente el tipo de vacunas que se administró cada paciente, el número de dosis que recibió cada uno ya que difieren en si están inmunizados con dos o tres dosis y finalmente, si presentaron una infección previa a la aplicación de la prueba.

Respecto a la variable dependiente, es determinada por la respuesta de la prueba la cual, presenta diferentes tipos de resultados, como: positivo IgG, positivo IgM, positivo IgM/IgG, negativo para IgM e IgG y un último resultado que es indeterminado debido a que la línea de control en la prueba no es marcada.

3.4 Recolección de datos

Se solicitó la aprobación del proyecto nacional por parte de las autoridades y se generó la petición respectiva desde GTH y el Vicerrectorado Académico hacia el Ministerio de Salud Pública. Además, los directores de cada una de las carreras de la UPS recibieron información sobre el proyecto de investigación y se solicitó la divulgación de este a su personal y a los estudiantes, mediante un correo electrónico detallando la fecha y lugar donde se ejecutaron la toma de datos, de muestra y se realizaron las pruebas cualitativas de anticuerpos IgG e IgM específicos para SARS-CoV2. Posteriormente, se elaboraron las actas de consentimiento informado para otorgar a cada paciente y las fichas de información (Ver anexo 2 y 3), utilizadas como parte de la tabulación de datos.

Durante los días de toma de muestras se informó a los pacientes el propósito del estudio, se les realizó una encuesta para completar las fichas de información y se solicitó que a continuación firmaran el documento de consentimiento informado. La duración del registro de

información fue de 3 minutos aproximadamente y al finalizar se verificó que cada ítem fuera respondido correctamente para evitar la pérdida de información.

Se tabularon los datos obtenidos en formato Excel, donde se diferenció cada ficha mediante un código, que consistía en la inicial de uno de los campus (Girón o Sur), el cubículo y el día en el que se realizó el procedimiento, de igual forma se colocó información necesaria para cumplir con los objetivos del estudio, como: la edad, tipos de vacunas, número de dosis aplicadas, etc.

3.5 Protocolo de ingreso del paciente

La población que aceptó ser partícipe en esta investigación fue citada en las instalaciones de cada uno de los campus de la UPS. Conforme su llegada se les atendía individualmente en cada cubículo, donde se les explicó detalladamente el objetivo, su importancia y en qué radicaría su voluntariado. De igual forma, se brindó la facilidad de revisar el acta de Consentimiento Informado donde se detallan las características del estudio, y se menciona que se protegerá su privacidad mediante el anonimato. Una vez firmada el Acta, se procedió a completar la ficha de información para posteriormente realizar la toma de la muestra.

3.6 Protocolo para la toma de muestra y aplicación de la prueba rápida de anticuerpos COVID 19 IgG / IgM.

Para llevar a cabo la toma de muestras se instalaron mesas numeradas con códigos para colocarlos en las respectivas fichas. Posteriormente, se procedió a realizar la toma de datos requeridos para el consentimiento informado, el acta y la ficha de resultados, actividad efectuada por el sanitario encargado de la toma de muestra. Como tal, la ficha de información consto de dos carillas, en la primera se adjuntó si el paciente se infectó antes del proceso de vacunación y después de suministrar de la última dosis; además, se colocaron datos sobre las

dosis, el tipo de vacua y la fecha en la que se colocaron; y finalmente, los resultados de la prueba. Respecto a la segunda carrilla, se encuentra el acta de consentimiento informado, donde se agregaron los datos del paciente y su firma (Anexo 3).

Una vez firmado el consentimiento y entregado al paciente, previo a la toma de muestra se informó a breves rasgos el procedimiento al paciente evidenciando el manejo de normas de bioseguridad. Se desinfectó con algodón cubierto de alcohol la superficie del dedo para extraer la muestra mediante punción aplicada con una lanceta. Se recolectó la muestra con el tubo capilar (aprox. 10 μ L), se colocó la muestra de sangre en el casete, se añadió dos gotas del buffer (aprox. 80 μ L) y se tomó el tiempo para obtener los resultados en 10 minutos.

Se verificaba conforme el transcurso del tiempo si la banda de control se marcaba para determinar que la prueba resultó válida. Una vez obtenido los resultados se le informó a cada paciente de ellos y en cuanto al manejo de desechos, se gestionó cada uno tomando en cuenta las respectivas medidas de bioseguridad.

3.7 Aspectos éticos

El presente estudio se realizó bajo la aprobación del Ministerio de Salud Pública (Anexo 1) solicitado por Universidad Politécnica Salesiana y el GTH. Se respetaron los principios básicos de ética para la recopilación de información y el manejo de esta de manera anónima, con códigos de identificación que no fueron revelados al público y en ninguna fase del proyecto, incluyendo la entrega de los resultados.

3.8 Análisis estadístico

Para el análisis de los datos, se ejecutó un análisis estadístico con la prueba del chi cuadrado de Pearson, tomando los valores de $p < 0.05$ como significativos, con tablas de contingencia las cuales son tablas de frecuencias que resultan de la distribución conjunta al relacionar o cruzar

dos o más variables cualitativas, permitiendo relacionar variables y comparar su grado de ocurrencia, en el software estadístico Infostat®.

Los resultados presentados a continuación fueron analizados mediante tablas de frecuencias con un nivel de significancia de 0.05, el cual representa el límite para valorar estadísticamente si un resultado es significativo. Al obtener un valor p menor que en el nivel de significación, se entiende como un resultado estadísticamente significativo debido a que tiene menos de un 5 % de probabilidad de que ocurra por producto de la casualidad y en el caso de la investigación determina si existe o no una relación entre las variables evaluadas.

4 Resultados y discusión

En la base de datos obtenida mediante el proceso de aplicación de pruebas serológicas rápidas específicas para SARS-CoV-2, se obtuvieron en edades superiores a los 31 años, un total de 150 voluntarios de los cuales el 31,33% (47 pacientes) fueron positivos (IgG e IgM/IgG) y el 68,67% (103 individuos) dieron un resultado negativo para IgG e IgM/IgG. Para la evaluación estadística de los datos se clasificó todas las variables obtenidas como número de dosis, rango de edades, tipo de vacunación y una previa infección a la realización de la prueba con respecto al resultado de la respuesta inmune humoral.

4.1 Número de dosis de las vacunas administradas

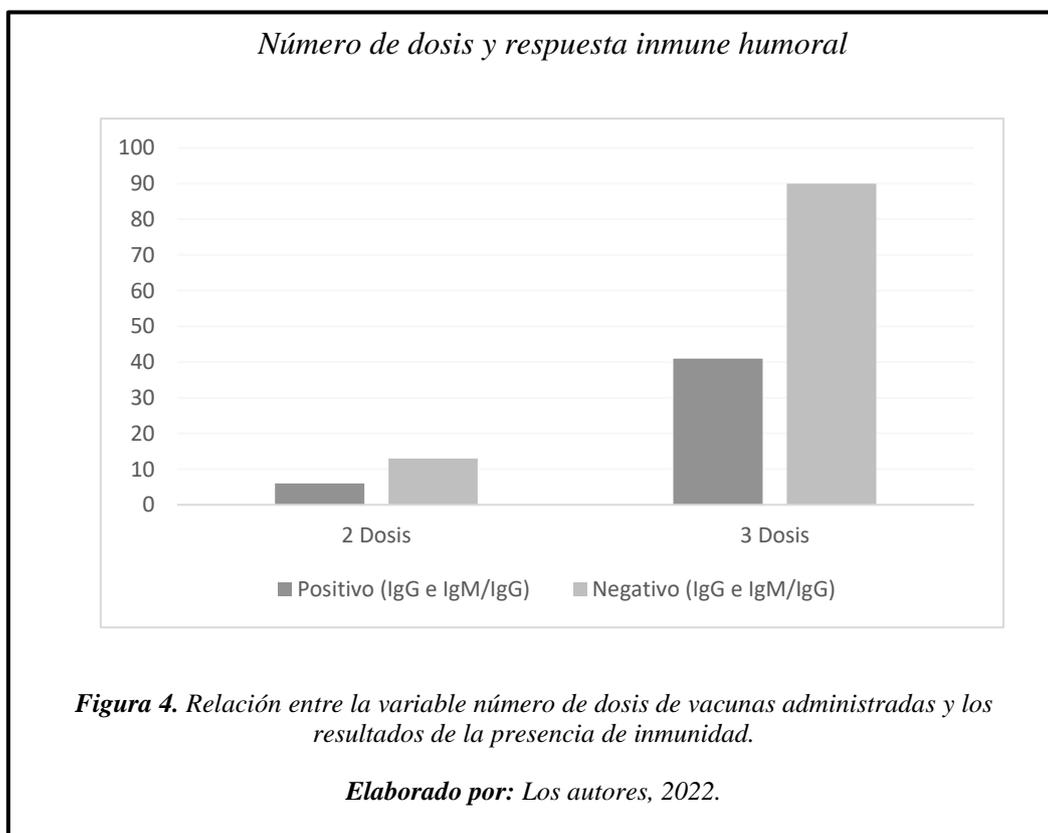
Para la variable del número de dosis administradas en el proceso de vacunación, se presenta en la administración de 2 dosis un total de 19 individuos, de los cuales el 31,6% (6 individuos) obtuvieron un resultado positivo y el 68,4% (13 individuos) negativo. Igualmente, con respecto a la aplicación de 3 dosis, se presenta un total de 131 individuos, donde el 31,3% (41 individuos) de ellos tuvieron un resultado positivo y el 68,7% (90 individuos) un resultado negativo en cuanto a la presencia de inmunidad (Figura 4).

El resultado que arrojó la aplicación de la prueba de chi cuadrado de Pearson en cuanto a los datos categorizados (2 y 3 dosis), refleja un valor p de 0.9803 (Tabla 4), siendo mayor al 0.05, demostrando que no existe una relación entre el número de dosis administradas a cada participante del estudio y los resultados obtenidos en cuanto a la presencia o ausencia de inmunidad.

En contraposición, en el estudio realizado por (Casas, 2021) se midieron anticuerpos IgM/IgG a un total de 1.085 trabajadores y se compararon los títulos entre no vacunados, vacunados con una o dos dosis. Las diferencias de los valores promedios de títulos de

anticuerpos IgG entre los totales de los 3 grupos de trabajadores fueron estadísticamente importantes a un nivel de significancia de valor $p < 0.05$, revelando así que los títulos de IgG fueron relevantes debido a su elevada concentración (~ 677 UA/mL) en personas vacunadas con una y dos dosis.

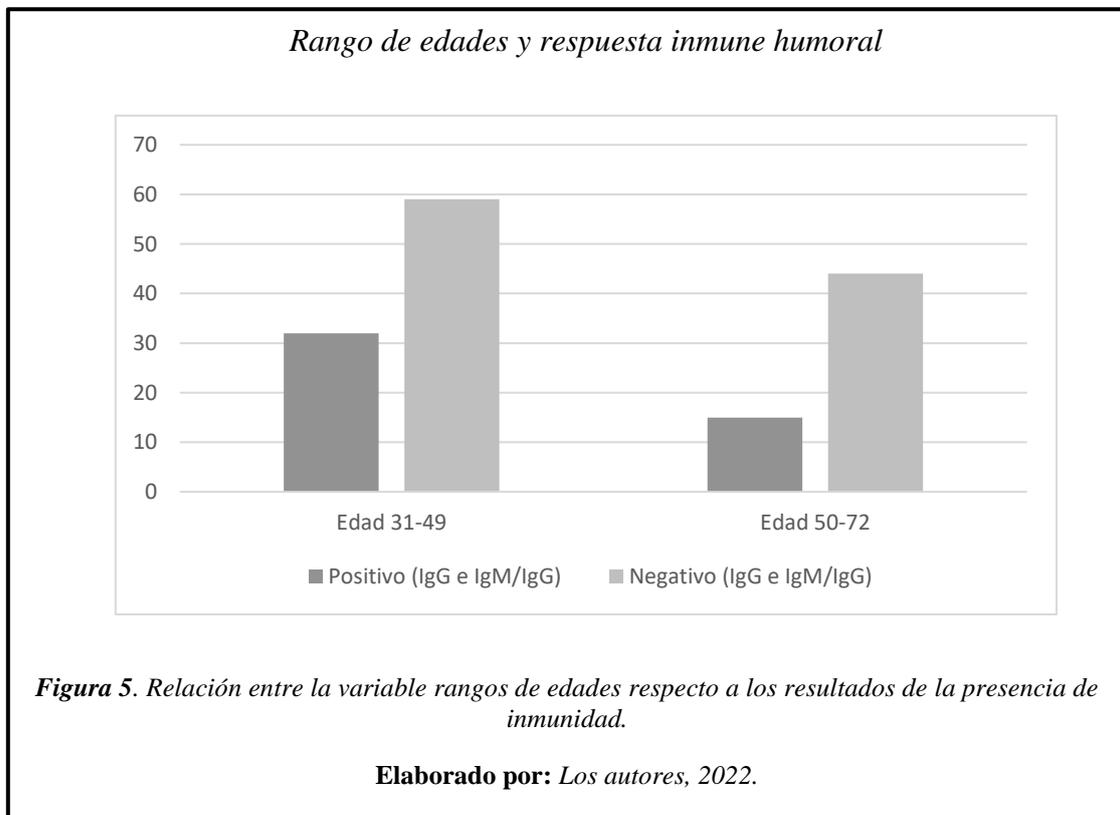
También, se determinó la diferencia entre el tiempo de aplicación de la prueba y la administración de la última dosis de cada paciente, obteniendo un tiempo promedio de 3 meses siendo potencialmente el motivo de que no exista relación entre el número de dosis y la respuesta inmunitaria debido a que los niveles de IgG pudieron ser indetectables para el tipo de prueba utilizada, ya que como demuestra (Salvagno et al., 2022) en su estudio, con un análisis cualitativo de Ac, después de 3 meses de la aplicación del ciclo primario de vacunación (primera y segunda dosis) los niveles de IgG específicos para SARS CoV-2 disminuyeron gradualmente hasta los seis meses donde se realizó por última vez la prueba antes de la aplicación de la tercera dosis.



4.2 Rangos de edades

En relación con los datos analizados, el rango de edad de 31-49 años presenta un total de 91 individuos, donde el 35.16% (32 individuos) evidenció un resultado positivo y el 64.84% (59 individuos) un resultado negativo. Respecto al rango de edad de 50-72 años con un total de 59 individuos, el 25.42% (15 individuos) manifestó un resultado positivo y el 74.58% (44 individuos) un resultado negativo (Figura 5).

El análisis del estadístico resultó en que no existe relación entre los rangos de edad y los resultados de una respuesta inmune, debido a que se obtuvo un p-valor >0.05 (Tabla 4), considerando que para este análisis contamos solamente con edades superiores a los 31 años (adultos mayores), con una edad promedio superior a los 47 años. Descartando la posibilidad de seccionar los datos en un rango de adultos jóvenes y adultos mayores.



No obstante, en la investigación de (Lustig et al., 2021), sus resultados presentaron una asociación significativa entre estas variables determinando así que la respuesta de anticuerpos después del proceso de vacunación es proporcional a la edad; donde los adultos jóvenes (18 a 45 años) mostraron una respuesta de anticuerpos significativamente más alta a comparación de los adultos mayores (>45 años) con una diferencia de concentraciones de IgG de 1,66 y 2,66 respectivamente, siendo positivo para $IgG > 0,62$.

4.3 Tipo de vacunación

En cuanto a esta variable se presentaron distintos tipos de vacunación en varias de las dosis, con respecto a la vacunación homóloga se encuentra Sinovac con un total de 10 individuos, demostrando que el 40% (4 individuos) manifestó un resultado positivo y el 60% (6 individuos) un resultado negativo, Pfizer con un total de 14 individuos, evidenciando que el 42.86% (6 individuos) presentó resultados positivos y el 57.14% (8 individuos) resultados negativos; asimismo, AstraZeneca contó con un total de 58 individuos, donde el 22,41% (13 individuos) presentó positividad a comparación del 77.59% (45 individuos).

En relación con la vacunación heteróloga, se presentó en el caso de AstraZeneca y Pfizer un total de 29 individuos con un 17.24% (5 individuos) de resultados positivos y un 82.76% (24 individuos) de negativos. Acerca de AstraZeneca y Sinovac, se presenta un total de 28 individuos con un 46.43% (13 individuos) de resultados positivos y un 53.57% (15 individuos) de negativos; en cuanto a Sinovac y Pfizer, se evidencia un total de 10 individuos con un 60% (6 individuos) con resultados positivos y un 40% (4 individuos) negativos; por último, se obtuvo un paciente vacunado con Sinovac, Pfizer y AstraZeneca con un resultado negativo (Figura 6).

Para el análisis de estos datos, se obtuvo un p-valor < 0.05 (Tabla 4), demostrando que existe una relación entre el tipo de vacunación realizada a cada participante del estudio y los resultados obtenidos en cuanto a la presencia o ausencia de inmunidad, destacando que los resultados obtenidos solo determinan una relación entre las variables por haber utilizado pruebas de carácter cualitativo, no se puede establecer si se trata de un tipo de relación positiva o negativa, es decir, que un tipo de vacunación ya sea homóloga o heteróloga provoque una diferencia considerable en los niveles de Ac como lo haría una prueba de carácter cuantitativo y la adición de un análisis estadístico que determine el tipo de relación.

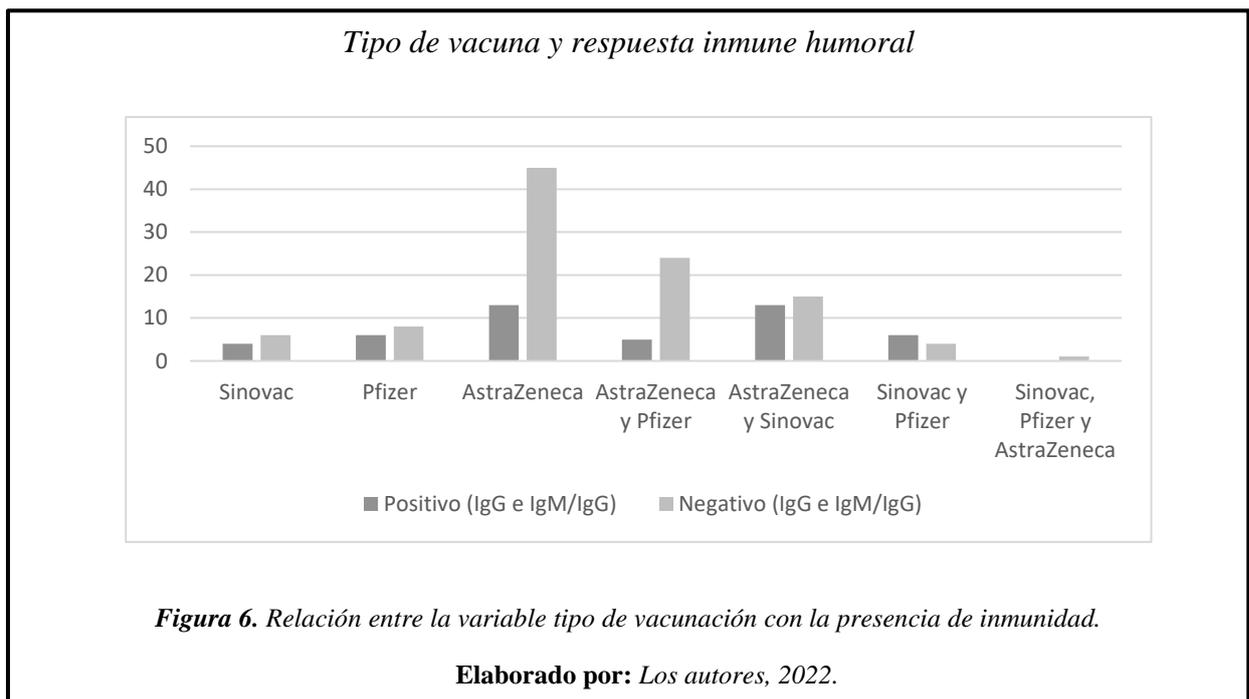
En contraste, estudios como el de (Mok et al., 2022), donde determina una diferencia significativa ($p < 0,0001$), en la comparación de los niveles de anticuerpos IgG que se unen específicamente a los dominios RBD, NTD y S2 de la proteína S y la afinidad de S-IgG entre la vacuna Pfizer y CoronaVac mediante un inmunoensayo para la detección cuantitativa *in vitro* de anticuerpos, resultando una producción más alta de Ac por parte de BNT162b2 en una población de adultos sanos en edades entre 18 y 79 años.

Asimismo, el análisis de las interdependencias de respuesta inmune sobre tipos de vacunación realizado por (Hollstein et al., 2022), BNT162b2 en un régimen de vacunación heteróloga con ChAdOx1 nCoV-19 presenta una efectividad superior, respecto a la estimulación inmune, sobre una vacunación homóloga con BNT162b2, observándose en términos de la respuesta inmune humoral una diferencia de títulos anti-RBD-IgG iguales a 70 ± 114 frente a títulos de 226 ± 279 BAU/mL con un $p < 0,01$.

De manera similar, la vacuna Moderna con una tecnología de ARNm idéntica a la de Pfizer puede estimular eficientemente la memoria de los linfocitos B específicos del virus, que se generó por una principal dosis principal de ChAdOx1 nCoV-19 administrada anteriormente.

Reconociendo que las vacunas de ARNm pueden ser útiles para estrategias de vacunación en las que se administra una tercera dosis a personas que han recibido previamente dos dosis de AstraZeneca, debido a que refleja un aumento significativo ($p < 0,001$) de anticuerpos neutralizantes 20 veces mayor (Normark et al., 2021).

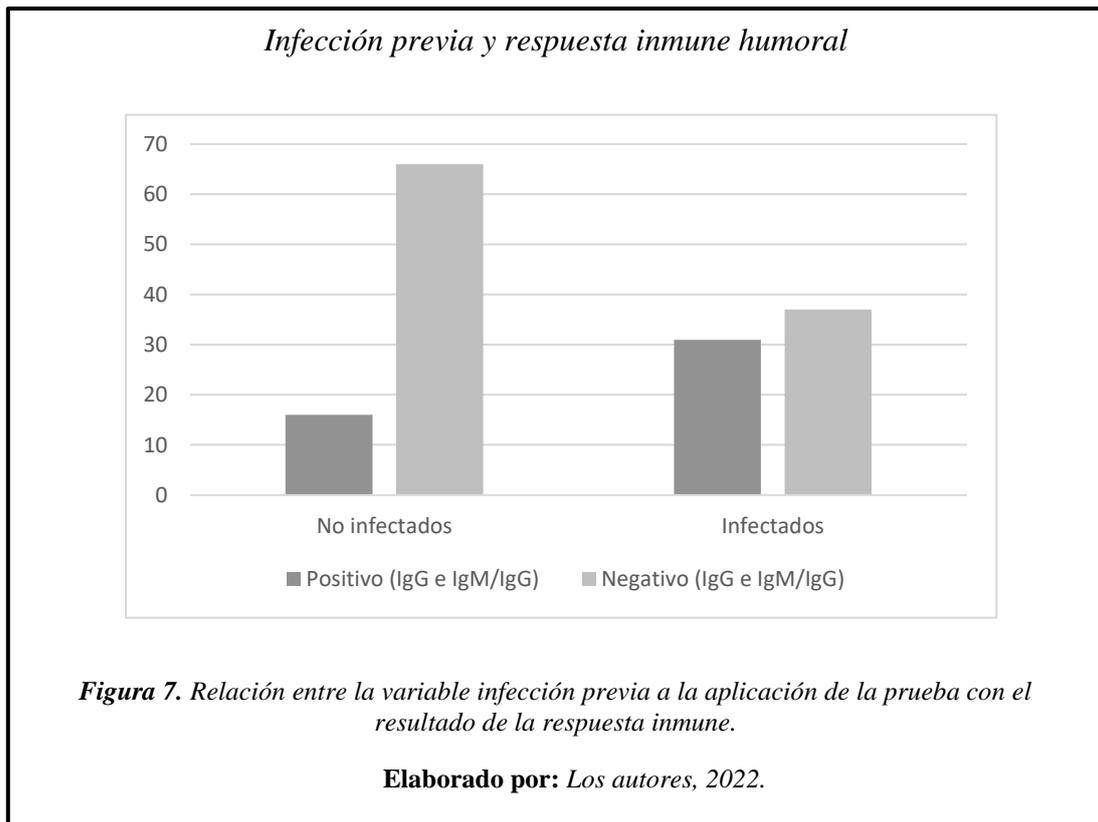
Por último, en la combinación de Sinovac con Pfizer, (Yavuz et al., 2022) investigaron los títulos de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 en 179 trabajadores de la salud y evidenciaron que la vacuna BNT162b2 utilizada como tercera dosis de refuerzo en individuos previamente vacunados con CoronaVac, fue mucho más robusta que en los individuos inmunizados con una tercera dosis de la misma vacuna, generando respuestas de anticuerpos IgG SP anti-SARS-CoV-2 diferentes significativamente ($p < 0,001$).



4.4 Infección previa a la aplicación de la prueba

Se presentaron un total de 82 individuos que no habían presentado infección antes de realizarse la prueba (Figura 7), de todos ellos el 19.51% (16 individuos) mostró un resultado

positivo y el 80.49% (66 individuos) un resultado negativo. Con respecto a los que presentaron una infección previa a la aplicación de la prueba se obtuvo un total de 68 individuos de los cuales el 45.59% (31 individuos) tuvieron un resultado positivo y para el 54.41% (37 individuos) fue negativo.



En cuanto a la aplicación de la prueba de chi cuadrado de Pearson (Tabla 4), se demostró relación entre una infección previa a la aplicación de la prueba realizada a cada participante, con respecto a los resultados obtenidos en cuanto a la presencia o ausencia de inmunidad. Sin embargo, no es posible afirmar que el alto porcentaje de resultados positivos en los individuos infectados previamente a comparación de los individuos no infectados, evidencie que la presencia de inmunidad humoral tenga relación con la infección y vacunación, como lo demostraron (Gobbi et al., 2022) que los títulos de anticuerpos neutralizantes e IgG de unión a

RBD del SARS-CoV-2 inducidos por la vacunación con BNT162b2 fueron significativamente más altos en los trabajadores de la salud infectados con el SARS-CoV-2 ≤ 14 días después de la primera dosis de la vacuna que en los que no habían recibido la vacuna, pero significativamente menor que en los trabajadores sanitarios infectados antes de la vacunación.

Además, personas vacunadas que desarrollaron COVID-19 totalmente sintomático en sus resultados obtuvieron que se correlacionan con el aumento más significativo en la concentración de anticuerpos en personas vacunadas e infectadas (Kosiorek et al., 2022).

Tabla 4. Resultados de la prueba de chi cuadrado de Pearson (estadístico) para todas las variables analizadas.

Variables	Valor <i>p</i>
Número de dosis	0,9803
Rango de edad	0,2090
Tipo de vacuna	0,0389
Infección previa a la aplicación de la prueba	0,0006

Elaborado por: Los autores, 2022.

Para el análisis de los datos hubo la limitación que no se recogió información sobre las condiciones particulares de antecedentes de patologías y tratamientos de cada voluntario, lo cual puede condicionar inmunosupresión, es decir, la anulación de la respuesta inmunológica del organismo, que se podría plantear como un posible motivo de la ausencia de la respuesta inmunológica humoral (Casas, 2021), por lo tanto en los resultados se desconoce los niveles de protección que presentarán ciertas vacunas contra COVID-19 en individuos con EAS (Cairolì & Espinosa, 2021).

Con relación a los resultados de este estudio, es importante recalcar que la falta de respuesta inmune humoral postvacunal, no indica ausencia de inmunidad humoral frente al SARS-CoV-2, ya que el método serológico utilizado no evalúa concentraciones de esta, debido a que se pueden presentar en muy baja concentración, además, se puede presentar otro tipo de inmunidad como la presencia de inmunidad celular (CD4 + y CD8 + T linfocitos), que puede ocurrir aun en ausencia de anticuerpos (Araújo et al., 2021). Incluso se debe mencionar que para el análisis de la variable de infección previa a la aplicación de la prueba, (Mahallawi et al., 2022) expone que la permanencia de la inmunidad inducida por la vacuna en relación con la inmunidad inducida por la infección sigue siendo imprecisa.

Debido a que la población evaluada corresponde a hombres con edades mayores a 31 años, es decir adultos y adultos mayores, puede darse la característica de la inmunosenescencia, que se refiere al debilitamiento de la respuesta inmunitaria con la edad, incluyendo particularidades cuantitativas y cualitativas. Puesto que en una investigación en 93 personas infectadas por citomegalovirus cuya edad variaba entre 42 y 81 años, se encontraron que estos cambios del sistema inmunitario están vinculados con la edad (Romero et al., 2013); en el caso del presente estudio se podría sospechar algo similar.

Del mismo modo, en la evaluación de la inmunosenescencia con relación a la inmunidad humoral desarrollada en respuesta a las dosis de vacuna en participantes de 60 años o más, muestra que las personas mayores requerían dos dosis de vacuna para lograr concentraciones de anticuerpos más altas. Concluyendo así que las alteraciones del sistema inmunológico causadas por el envejecimiento afectaron en los componentes de las células inmunes adaptativas relacionando el debilitamiento funcional de los linfocitos T y B (Mahallawi et al., 2022).

5 Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

La pandemia causada por SARS.CoV-2 generó la gran necesidad de entender la inmunidad generada por vacunas y la inmunidad inducida por el contagio; así como el vínculo con el sexo y la edad. La falta de información sobre la protección de los anticuerpos a lo largo del tiempo y preguntas como la presencia o ausencia de estos, la falta de seroconversión en algunos individuos, es lo que se analizó mediante pruebas serológicas de carácter cualitativo para comprender los procesos inmunes involucrados en la observación del virus, útiles en el control de la pandemia.

En el presente estudio, se logró evidenciar que la respuesta inmune humoral frente a SARS-CoV-2 en hombres mayores a 31 años tiene relaciones, principalmente con la preexistencia de una infección y con el tipo de vacunación de cada individuo señalando así resultados positivos de la inmunogenicidad producida por una de las dos variables y en algunos casos por ambas. También no se determinó una relación en cuanto al rango de edad y el número de dosis administradas a comparación de otras investigaciones.

Para concluir, en los análisis donde no existe una relación entre las variables, otros autores indicaron un aumento en los anticuerpos después de la vacunación completa con dos dosis y la administración de una de refuerzo (tercera dosis), confirmando así los beneficios de monitorear los niveles de anticuerpos debido a las respuestas humorales individuales y la disminución de la inmunidad asociada con la edad.

Recomendaciones

En los análisis que exponen relación, se sugiere realizar una posterior evaluación para determinar si el tipo de relación es positiva o negativa, es decir, si estas variables establecen

que el sistema inmunológico humoral responde gracias a ellas, con una respuesta de anticuerpos mayor a diferencia de que estas, no provoquen ninguna diferencia en el nivel de anticuerpos.

Así mismo evaluar más a detalle la relación de la seroconversión con las características de inmunosupresión e inmunosenescencia, tomando datos como, el consumo de fármacos para cualquier tipo de comorbilidad o una infección reciente por SARS-CoV-2 y el establecimiento de un rango de edad más extenso en el caso de adultos y adultos mayores.

Se recomienda en posteriores investigaciones que se apliquen pruebas de anticuerpos cuantitativas y ensayos de neutralización de anticuerpos para verificar su funcionalidad, aportando en la gestión clínica y la práctica de salud pública, esto para mejorar el control de la infección por COVID-19. Puesto que en nuestro estudio se aplicaron pruebas de carácter serológico cualitativo las que normalmente se utilizan como complemento importante con pruebas de ARN para el diagnóstico específico de patógenos, útiles para evaluar el estado de inmunidad adaptativa humoral de los individuos.

Se propone también, evaluar los impactos de las modificaciones del virus debido a que pueden influir en la respuesta inmunitaria producida por la vacunación sistémica, al igual que realizar un estudio adicional con respecto a los otros tipos de vacunas administradas dentro de la población ya que la investigación solo se realizó con las vacunas disponibles hasta el momento en el Ecuador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arandia, J., & Antezana, G. (2020). Artículos de Revisión Review Article SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Med Bol*, 43(2), 170–178. <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i2.85>
- Araújo, C., Freitas, M., Graça, E., Lopes, G., Vieira, I., Carneiro, C., Pinheiro, I., Ishak, R., & Rosário, A. (2021). Assessment of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Post-Coronavac Vaccination in the Amazon Region of Brazil. *Vaccines*, 9, 1–8. <https://doi.org/10.3390/VACCINES9101169>
- Bacallao, D., Piñera, H. J., & Ruiz, L. A. (2021). Dinámica de la respuesta inmune ante la infección por SARS-CoV-2 e inmunopatogenia de la COVID-19. *Primera Jornada Científica Virtual de COVID-19 En Cienfuegos*. <https://orcid.org/0000-0001-7248-2406>
- Barros, J., Hammerschmidt, S. I., Cossmann, A., Odak, I., Stankov, M. V., Morillas Ramos, G., Dopfer-Jablonka, A., Heidemann, A., Ritter, C., Friedrichsen, M., Schultze, C., Ravens, I., Willenzon, S., Bubke, A., Ristenpart, J., Janssen, A., Ssebyatika, G., Bernhardt, G., Münch, J., ... Behrens, G. M. N. (2021). Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nature Medicine*, 27(9), 1525–1529. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9>
- Beacon, T., Su, R., Lakowski, T., Delcuve, G., & Davie, J. (2020). SARS-CoV-2 multifaceted interaction with the human host. Part II: Innate immunity response, immunopathology, and epigenetics. *IUBMB Life*, 72(11), 2331–2354. <https://doi.org/10.1002/IUB.2379>
- Bonilla, O. (2020). Para entender la COVID-19 . *Medicentro Electrónica*, 24(3), 1–35. <https://orcid.org/0000-0001-9485-7483>

- Cairolì, E., & Espinosa, G. (2021). Enfermedades autoinmunes y vacunas contra la COVID-19. Toma de decisiones en escenarios de incertidumbre. *Medicina Clinica Barcelona*, 157, 247–252. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLI.2021.05.008>
- Calina, D., Docea, A., Petrakis, D., Egorov, A., Ishmukhametov, A., Gabibov, A., Shtilman, M., Kostoff, R., Carvalho, F., Vinceti, M., Spandidos, D., & Tsatsakis, A. (2020). Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 46(1), 3–16. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2020.4596/HTML>
- Casas, R. (2021). Inmunidad humoral frente a SARS-CoV-2 en trabajadores de centros sociosanitarios de Castilla y León después de la vacunación con la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer/Biontech. *Revista Española de Salud Pública*, 95, 1–12.
- Choe, J., Kim, J., Kwon, H., Hong, H., Jung, C., Jeon, C., Park, E., & Kim, S. (2020). Diagnostic performance of immunochromatography assay for rapid detection of IgM and IgG in coronavirus disease 2019. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2567–2572. <https://doi.org/10.1002/JMV.26060>
- de León, J., Pareja, A., Aguilar, P., Enriquez, Y., Quiroz, C., & Valencia, E. (2020). SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horizonte Médico*, 20(2), 1–7. <https://doi.org/10.24265/HORIZMED.2020.V20N2.12>
- DiPiazza, A., Graham, B., & Ruckwardt, T. (2021). T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, 211–217. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2020.10.060>
- Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C. J., Ghosn, J., & Peiffer, N. (2022). Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-

- CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(2), 202–221. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2021.10.005>
- García, A. (2020). Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *Anales De Pediatría*, 93(1), 61–67. <https://doi.org/10.1016/J.ANPEDI.2020.04.016>
- Gobbi, F., Buonfrate, D., Silva, R., Martini, D., Bisoffi, Z., Piubelli, C., Riccetti, S., Sinigaglia, A., & Barzon, L. (2022). Antibody response in individuals infected with SARS-CoV-2 early after the first dose of the BNT162b2 mRNA vaccine. *Journal of Infection*, 84(1), 94–118. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2021.08.008>
- Hadj, I. (2021). Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Reviews in Medical Virology*, e2313. <https://doi.org/10.1002/RMV.2313>
- Hollstein, M., Münsterkötter, L., Schön, M., Bergmann, A., Husar, T., Abratis, A., Eidizadeh, A., Schaffrinski, M., Zachmann, K., Schmitz, A., Holsapple, J., Stanisiz, H., Schanz, J., Fischer, A., Groß, U., Leha, A., Zautner, A., Schnelle, M., & Erpenbeck, L. (2022). Interdependencies of cellular and humoral immune responses in heterologous and homologous SARS-CoV-2 vaccination. *Allergy*, 1–12. <https://doi.org/10.1111/ALL.15247>
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(3), 1. <https://doi.org/10.1038/S41579-020-00459-7>
- Huergo, M., & Thanh, N. (2021). Current advances in the detection of COVID-19 and evaluation of the humoral response. *Analyst*, 146(2), 382–402. <https://doi.org/10.1039/D0AN01686A>

- 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*, 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>
- Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of Basic Microbiology*, *61*(3), 180. <https://doi.org/10.1002/JOBM.202000537>
- Kashte, S., Gulbake, A., El-Amin, S., & Gupta, A. (2021). COVID-19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects. *Human Cell*, *34*(3), 711–733. <https://doi.org/10.1007/S13577-021-00512-4/TABLES/3>
- Kevadiya, B., Machhi, J., Herskovitz, J., Oleynikov, M., Blomberg, W., Bajwa, N., Soni, D., Das, S., Hasan, M., Patel, M., Senan, A., Gorantla, S., McMillan, J., Edagwa, B., Eisenberg, R., Gurumurthy, C., Reid, S., Punyadeera, C., Chang, L., & Gendelman, H. (2021). Diagnostics for SARS-CoV-2 Infections. *Nature Materials*, *20*(5), 605.
<https://doi.org/10.1038/S41563-020-00906-Z>
- Khan, M., Adil, S., Alkathlan, H., Tahir, M., Saif, S., Khan, M., & Khan, S. (2021). COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*, *26*(1), 1–25. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26010039>
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, *85*(104502), 1–15.

<https://doi.org/10.1016/J.MEEGID.2020.104502>

Koirala, A., Joo, Y., Khatami, A., Chiu, C., & Britton, P. (2020). Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatric Respiratory Reviews*, *35*, 43–49.

<https://doi.org/10.1016/J.PRRV.2020.06.010>

Kosiorek, P., Kazberuk, D., Hryniewicz, A., Milewski, R., Stróż, S., & Stasiak, A. (2022). Systemic COVID-19 Vaccination Enhances the Humoral Immune Response after SARS-CoV-2 Infection: A Population Study from a Hospital in Poland Criteria for COVID-19 Reimmunization Are Needed. *Vaccines*, *10*(2), 1–10.

<https://doi.org/10.3390/VACCINES10020334>

Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* *2020* 586:7830, 586(7830), 516–527. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., Wang, Y., Hu, B., Chen, W., Zhang, Y., Wang, J., Huang, B., Lin, Y., Yang, J., Cai, W., Wang, X., Cheng, J., Chen, Z., ... Ye, F. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*, *92*(9), 1518–1524. <https://doi.org/10.1002/JMV.25727>

Lippi, G., Mattiuzzi, C., & Henry, B. (2022). Updated picture of SARS-CoV-2 variants and mutations. *Diagnosis*, *9*(1), 11–17. <https://doi.org/10.1515/DX-2021-0149/PDF>

Lisboa, M., Tavaziva, G., Abidi, S., Campbell, J., Haraoui, L., Johnston, J., Lan, Z., Law, S., MacLean, E., Trajman, A., Menzies, D., Benedetti, A., & Khan, F. (2020). Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *370*, 2516. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M2516>

- López, E., Castellanos, V., Maita, Y., Quispe, J., Quinto, N., & Quispe, A. (2022). COVID-19: Revisión de literatura sobre la inmunidad. *SITUA*, 25(1), 1–17.
<https://doi.org/https://doi.org/10.51343/si.v25i1.876>
- Lustig, Y., Sapir, E., Regev, G., Cohen, C., Fluss, R., Olmer, L., Indenbaum, V., Mandelboim, M., Doolman, R., Amit, S., Mendelson, E., Ziv, A., Huppert, A., Rubin, C., Freedman, L., & Kreiss, Y. (2021). BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(9), 999–1009.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00220-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00220-4)
- Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M., Blomberg, W., Meigs, D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Chang, R., Chang, L., Gendelman, H., & Kevadiya, B. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15(3), 359–386.
<https://doi.org/10.1007/S11481-020-09944-5>
- Mahallawi, W., Fakher, M., Alsarani, M., Aljohani, R., Al-Mutabgani, S., & Ibrahim, N. (2022). A Single Dose of SARS-CoV-2 Vaccine Primes a Strong Humoral Immune Response in COVID-19-Recovered Patients. *Viral Immunology*, 35(2), 122–128.
https://doi.org/10.1089/VIM.2021.0108/ASSET/IMAGES/LARGE/VIM.2021.0108_FIGURE6.JPEG
- Mai, H., Trieu, N., Long, T., Thanh, H., Luong, N., Huy, L., Nguyet, L., Man, D., Anderson, D., Thanh, T., Chau, N., Thwaites, G., Wang, L., Van Tan, L., & Hung, D. (2021). Long-Term Humoral Immune Response in Persons with Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*, 27(2), 663–666.

<https://doi.org/https://doi.org/10.3201/eid2702.204226>

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2022). *Lineamiento para el Plan de Vacunación contra COVID-19 en Grupos Empresariales y Fuerzas Armadas*.

Mok, C., Cohen, C., Cheng, S., Chen, C., Kwok, K., Yiu, K., Chan, T., Bull, M., Ling, K., Dai, Z., Ng, S., Lui, G., Wu, C., Amarasinghe, G., Leung, D., Wong, S., Valkenburg, S., Peiris, M., & Hui, D. (2022). Comparison of the immunogenicity of BNT162b2 and CoronaVac COVID-19 vaccines in Hong Kong. *Respirology*, 27(4), 301–310.
<https://doi.org/10.1111/RESP.14191>

Muñoz, J., Sánchez, G., Matuz, M., Hernández, C., Díaz, S., Baños, C., Turrubiates, F., Vega, A., & Hernández, J. (2022). Efficacy and safety of heterologous booster vaccination after Ad5-nCoV (CanSino Biologics) vaccine: a preliminary descriptive study. *Vaccines*, 10(3), 1–10. <https://doi.org/10.3390/vaccines10030400>

Muralidar, S., Ambi, S., Sekaran, S., & Krishnan, U. (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*, 179, 85.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOCHI.2020.09.018>

Nagy, A., & Alhatlani, B. (2021). An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 2508–2517.
<https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2021.04.061>

Naranbhai, V., Garcia, W., Chang, C., Berrios, C., Thierauf, J., Kirkpatrick, G., Onozato, M., Cheng, J., Denis, K., Lam, E., Kaseke, C., Tano, R., Yang, D., Pavlovic, M., Yang, W., Kui, A., Miller, T., Astudillo, M., Cahill, J., ... Iafrate, J. (2022). Comparative Immunogenicity and Effectiveness of mRNA-1273, BNT162b2, and Ad26.COV2.S

COVID-19 Vaccines. *The Journal of Infectious Diseases*, 225(7), 1141–1150.

<https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAB593>

Ndwanwe, D., & Wiysonge, C. (2021). COVID-19 vaccines. *Current Opinion in Immunology*, 71, 111–116. <https://doi.org/10.1016/J.COI.2021.07.003>

Normark, J., Vikström, L., Gwon, Y., Persson, I., Edin, A., Björsell, T., Dernstedt, A., Christ, W., Tevell, S., Evander, M., Klingström, J., Ahlm, C., & Forsell, M. (2021). Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, 385(11), 1049–1051.

https://doi.org/10.1056/NEJMC2110716/SUPPL_FILE/NEJMC2110716_DATA-SHARING.PDF

Oliva, J. (2020). SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Revista Científica Del Instituto Nacional de Salud*, 3(2), 79–86.

<https://doi.org/10.5377/ALERTA.V3I2.9619>

Ong, D., Fragkou, P., Schweitzer, V., Chemaly, R., Moschopoulos, C., & Skevaki, C. (2021). How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(7), 981–986. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2021.05.001>

Osa, P., & López, I. R. (2021). *La vacuna frente al SARS-CoV-2 Ética contra reloj* [Universidad del País Vasco].

https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/54905/TFG_Osa_Rodriguez_Paula.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Perelli, L., García, M., Alfie, V., Klappenbach, R., Pichon, A., Bardach, A., Ciapponi, A., Alcaraz, A., & Augustovski, F. (2020). Vacunas contra COVID-19 . *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria* .

- Pérez, M., & Sanz, J. (2021). SARS-CoV-2 variants, a still unfinished story. *Vacunas*, 22(3), 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.06.003>
- Pollard, A., & Bijker, E. (2020). A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology* 2020 21:2, 21(2), 83–100. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
- Prazuck, T., Colin, M., Giachè, S., Gubavu, C., Seve, A., Rzepecki, V., Chevereau, M., Kiani, C., Rodot, V., Lionnet, E., Courtellemont, L., Guinard, J., Pialoux, G., & Hocqueloux, L. (2020). Evaluation of performance of two SARS-CoV-2 Rapid IgM-IgG combined antibody tests on capillary whole blood samples from the fingertip. *PLoS ONE*, 15(9), 1–11. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0237694>
- Rich, R., & Chaplin, D. (2019). The Human Immune Response. *Clinical Immunology*, 3-17.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00001-6>
- Romero, J., Amores, L., & Fernández, E. (2013). Inmunosenescencia y fragilidad: una mirada actual. *Medicina Interna de México*, 29(6), 605–611.
- Saldías, F., Peñaloza, A., Farías, D., Farcas, K., Sánchez, A., Cortés, J., Lara, B., Aguilera, P., & Leiva, I. (2020). Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2. *Revista Médica de Chile*, 148(10), 1387–1397. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020001001387>
- Salvagno, G., Henry, B., Pighi, L., De Nitto, S., Gianfilippi, G., & Lippi, G. (2022). Effect of BNT162b2 booster dose on anti-SARS-CoV-2 spike trimeric IgG antibodies in seronegative individuals. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 60(6), 930–933. <https://doi.org/10.1515/CCLM-2022-0212/PDF>

- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., Hosein, Z., Padda, I., Mangat, J., & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 1069–1076. <https://doi.org/10.1007/S42399-020-00363-4/TABLES/1>
- Soto, J., Cebolla, A., Mendia, I., Alados, J., Pérez, S., & Córdoba, J. (2021). Validación clínica de un test serológico rápido semicuantitativo para pacientes infectados de covid-19 y determinación de la seroprevalencia en una población sanitaria. *Revista Española de Patología Torácica*, 33(4), 217–223.
- Toor, S., Saleh, R., Sasidharan, V., Taha, R., & Elkord, E. (2021). T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*, 162(1), 30–43. <https://doi.org/10.1111/IMM.13262>
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155–170. <https://doi.org/10.1038/S41579-020-00468-6>
- Vianello, A., Guarnieri, G., Braccioni, F., Lococo, S., Molena, B., Cecchetto, A., Giraud, C., Bertagna, L., Caminati, M., & Senna, G. (2022). The pathogenesis, epidemiology and biomarkers of susceptibility of pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 60(3), 307–316. https://doi.org/10.1515/CCLM-2021-1021/ASSET/GRAPHIC/J_CCLM-2021-1021_FIG_002.JPG
- Vizcaíno, J., Tangarife, V., Campuzano, G., & Toro, A. (2020). COVID-19 anticuerpos IgM/IgG por ensayo inmunocromatográfico (prueba rápida) . *Medicina & Laboratorio*, 24(3), 255–257. <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
- Wang, J., Jing, R., Lai, X., Zhang, H., Lyu, Y., Knoll, M., & Fang, H. (2020). Acceptance of

- COVID-19 vaccination during the COVID-19 Pandemic in China. *Vaccines* 2020, Vol. 8, Page 482, 8(3), 495. <https://doi.org/10.3390/VACCINES8030482>
- White, A. (2020). Men and COVID-19 : the aftermath. *Postgraduate Medicine*, 132(4), 18–27. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1823760>
- Woodby, B., Arnold, M., & Valacchi, G. (2021). SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1486, 15–38. <https://doi.org/10.1111/NYAS.14512>
- Yan, Y., Pang, Y., Lyu, Z., Wang, R., Wu, X., You, C., Zhao, H., Manickam, S., Lester, E., Wu, T., & Pang, C. (2021). The COVID-19 vaccines: Recent development, challenges and prospects. *Vaccines*, 9(4), 349. <https://doi.org/10.3390/VACCINES9040349/S1>
- Yavuz, E., Günal, Ö., Başbulut, E., & Şen, A. (2022). SARS-CoV-2 specific antibody responses in healthcare workers after a third booster dose of CoronaVac or BNT162b2 vaccine. *Journal of Medical Virology*, 94, 3768–3775. <https://doi.org/10.1002/JMV.27794>
- 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>

6 ANEXOS

Anexo 1. Autorización del estudio otorgado por el Ministerio de Salud Pública



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 Pallas Tapia
Director de Dpto. Ciencias Médicas UFA-ESPE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES FUERZAS ARMADAS N1

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



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

Rede electrónicamente por Quito



Anexo 2. Acta de consentimiento informado entregado a los pacientes.

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

Anexo 3. Ficha de información y Acta de consentimiento informado.

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

¿Tuvo COVID-19 después de la última dosis de vacuna? Si no

Marque las dosis de vacuna que le han colocado

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

Marca Pfizer Aztra Zeneca Sinovac Otra.....

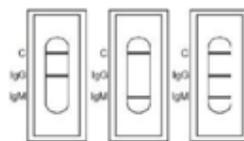
Segunda dosis Fecha (día, mes, año).....

Marca Pfizer Aztra Zeneca Sinovac Otra.....

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

Marca Pfizer Aztra Zeneca Sinovac Otra.....

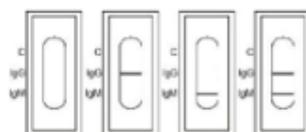
RESULTADO PRUEBA IgG/IgM



Positivo **Resultado Positivo**



Negativo **Resultado Negativo**



No concluyente **Resultados No Válidos**

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