

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA EN
SERVICIOS DE LABORATORIO (1ra Versión)



ANÁLISIS DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL CONTRA
SARS-CoV2 OTORGADA POR LAS VACUNAS SPUTNIK V Y
SINOPHARM EN POBLACIÓN BOLIVIANA

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y
GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO

Presentado por:

LIC. TATIANA AMUSQUÍVAR GORENA

LA PAZ – BOLIVIA

2023

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA EN
SERVICIOS DE LABORATORIO (1ra Versión)



ANÁLISIS DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL CONTRA
SARS-CoV2 OTORGADA POR LAS VACUNAS SPUTNIK V Y
SINOPHARM EN POBLACIÓN BOLIVIANA

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MASTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y
GERENCIA DE SERVICIOS EN LABORATORIO

Presentado por:

LIC. TATIANA AMUSQUÍVAR GORENA

Tutores:

ELIA SOLEDAD MENDOZA OCAMPO, M.Sc.

RICARDO ENRIQUE GRADOS TORREZ, PHD.

LA PAZ – BOLIVIA

2023

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo primero a Dios por ser mi guía en cada uno de mis pasos, permitiéndome alcanzar mis metas no solo en el desarrollo de este trabajo sino también en mi vida.

A mi padre y a mi madre, que desde el cielo me iluminan para seguir adelante y que en vida siempre me dieron su apoyo y amor incondicional cuando lo necesite.

A mi familia, mi esposo y mis dos hijas por su inmenso amor, comprensión y paciencia, por ser mi fuente de motivación e inspiración para lograr mi superación constante y a quienes amo con todo mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

Una página no es suficiente para agradecer a todos los que me han brindado su apoyo, colaboración, ayuda y sobre todo paciencia para alcanzar esta meta.

Mi profundo agradecimiento y reconocimiento en especial a la Dra. Elma Rossel y a la Dra. Denisse Ulloa, gerentes de LABCLINICS S.R.L., por haberme apoyado brindándome la información necesaria y valiosa para hacer posible el desarrollo de este proyecto.

A mis tutores la Dra. Elia Soledad Mendoza Ocampo M.Sc y al Dr. Ricardo Enrique Grados Torrez, PHD, por su orientación, ayuda y apoyo en la realización de este trabajo.

Al Postgrado de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés y a mis profesores de la maestría, por compartir y transmitirnos todos sus conocimientos y darnos una excelente formación profesional.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	10
2.	MARCOTEÓRICO	11
2.1.	Enfermedad de SARS-CoV-2	11
2.2.	Virus: clasificación y origen	13
2.3.	Transmisión de COVID-19.....	16
2.4.	Respuesta inmune del SARS-CoV-2	22
2.5.	Epidemiología de COVID – 19 en Bolivia.....	26
2.6.	Eficacia, efectividad e inmunogenicidad de la vacuna COVID – 19	28
2.7.	Inmunogenicidad de la vacuna y eficacia de los regímenes de dosificación heterólogos (mixtos).....	38
2.8.	Anticuerpos neutralizantes	39
3.	ANTECEDENTES	45
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	49
5.	JUSTIFICACIÓN.....	50
6.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	51
7.	OBJETIVOS	52
7.1.	Objetivo General.....	52
7.2.	Objetivos específicos	52
8.	DISEÑO METODOLÓGICO	53
8.1.	Tipo de estudio.....	53
8.2.	Sitio de estudio.....	53
8.3.	Población y muestra.....	53
8.4.	Técnicas y procedimientos.....	54
8.5.	Análisis Estadístico.....	54
9.	ASPECTOS BIOÉTICOS	55
10.	RESULTADOS.....	56
10.1.	Análisis Descriptivo	56
10.2.	Análisis analítico	66
11.	DISCUSIÓN	81
12.	CONCLUSIONES	86
13.	BIBLIOGRAFÍA	87
	ANEXOS.....	96

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Estructura del síndrome respiratorio que causa el coronavirus humano.....	16
Figura 2	Los reservorios clave y el modo de transmisión de los coronavirus.....	19
Figura 3	Ciclo de vida del SARS-CoV-2 en las células huésped.....	21
Figura 4	Perfiles de respuesta inmune humoral (IgG, IgM, IgA) de infecciones por SARS-CoV2.....	39
Figura 5	Toma de muestra sanguínea por el método al vacío.....	97
Figura 6	Centrifuga con rotor de ángulo fijo.....	98
Figura 7	Equipo DSX, automatizado con cuatro platos Elisa.....	102

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Eficacia de la vacunación contra la COVID-19 contra la infección por SARS-CoV-2 y las enfermedades sintomáticas.....	34
Tabla 2	Eficacia de la vacunación contra la COVID-19 frente a la infección asintomática por SARS-CoV-2 cuando predominan diferentes variantes.....	35
Tabla 3	Distribución de las personas según tipo de vacuna administrada	56
Tabla 4	Distribución de los pacientes que obtuvieron anticuerpos neutralizantes	57
Tabla 5	Distribución de pacientes con anticuerpos neutralizantes según sexo	57
Tabla 6	Distribución de los pacientes con anticuerpos neutralizantes según grupo etario.....	58
Tabla 7	Medidas descriptivas del total de los pacientes con anticuerpos neutralizantes.....	59
Tabla 8	Distribución de los pacientes con anticuerpos neutralizantes según tipo de vacuna administrada.....	62
Tabla 9	Distribución de la vacuna administrada según grupo etario y sexo del paciente.....	63
Tabla 10	Caracterización de los resultados de anticuerpos de los dos tipos de vacunas.....	64
Tabla 11	Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	67
Tabla 12	Prueba de normalidad para el tipo de vacuna administrada....	69
Tabla 13	Prueba de homogeneidad de varianzas para la comparación de las dos vacunas.....	72
Tabla 14	Prueba t Student de muestras independientes.....	74
Tabla 15	Prueba de normalidad para valores de anticuerpos neutralizantes según el sexo.....	74
Tabla 16	Resumen de contrastes de hipótesis según edad del paciente..	76

Tabla 17	Prueba de homogeneidad de varianzas.....	77
Tabla 18	Pruebas de normalidad para edad del paciente.....	78
Tabla 19	ANOVA para edad en relación a los anticuerpos neutralizantes	78

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Histograma de la variable resultado de anticuerpos con la curva normal.....	60
Gráfico 2	Box plot de los resultados de los anticuerpos neutralizantes	61
Gráfico 3	Histograma con curva normal, resultados de anticuerpos neutralizantes según la vacuna administrada a los pacientes.....	65
Gráfico 4	Blox plot de los resultados de los anticuerpos neutralizantes según tipo de vacuna	66
Gráfico 5	Distribución de la normalidad de los anticuerpos neutralizantes..	68
Gráfico 6	Distribución de la normalidad de tipo Kolmogorov-Smirnov de anticuerpos neutralizantes	70
Gráfico 7	Box plot de los resultados de los anticuerpos según el sexo.....	73
Gráfico 8	Distribución de la normalidad de tipo Kolmogorov-Smirnov del sexo del paciente	75
Gráfico 9	Análisis de la relación de edad, sexo y tipo de vacuna administrada.....	79
Gráfico 10	Diferencias entre grupos etarios, presentando diferencias en la cantidad de anticuerpos dependiendo de la edad.....	80

GLOSARIO

ACE2	Enzima Convertidora De Angiotensina
AcN	Anticuerpos Neutralizantes
ADCC	Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos
ADE	Dependiente de Anticuerpos
ALI	Lesión Pulmonar Aguda
AT2	Vías Respiratorias y El Tipo Alveolar 2
ARNm	Ácido Ribonucleico mensajero
COVID- 19	Enfermedad por Coronavirus De 2019
CDC	Centros para el Control Y La Prevención De Enfermedades
COV	Primera Variante de SARS-Cov-2 De Preocupación
CMV	Citomegalovirus
DPP4	MERS-Coronavirus Emplea Dipeptidil Peptidasa 4
EMA	Agencia Europea Del Medicamento
FDA	Administración De Alimentos Y Medicamentos
GCSF	Factor Estimulante De Colonias De Granulocitos
HAT	Tripsina De Las Vías Respiratorias Humanas
ICTV	Comité Internacional De Taxonomía De Virus
IFN	Interferón Tipo I
IFNγ	Interferón Gamma
IgA	Inunoglobulina A
IgG	Inunoglobulina G
IgM	Inunoglobulina M
IL-1	Interleucina- 1
IP10	Proteína 10 Inducida Por IFN- Γ
MCP1	Proteína Quimioatrayente De Monocitos-1
MERS-CoV	Síndrome Respiratorio De Medio Oriente
MIP1A	Proteínas Inflamatorias De Macrófagos 1 ^a

NHP	Primates No Humanos
OMS	Organización Mundial De La Salud
PCR	Reacción en cadena de la Polimerasa En Tiempo Real
RBD	Dominio De Unión Al Receptor
RdRp	Secuenciación Del Gen De La ARN Polimerasa Dependiente De ARN
R₀	Número Reproductivo Básico
SARS-CoV-2	Infección Por Coronavirus 2 Del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SDRA	Síndrome De Dificultad Respiratoria Aguda
TMPRSS2	Proteasa Transmembrana Serina
UCI	Unidad De Cuidados Intensivos

ANÁLISIS DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL CONTRA SARS-CoV2 OTORGADA POR LAS VACUNAS SPUTNIK V Y SINOPHARM EN RELACIÓN A LA EDAD Y SEXO EN POBLACIÓN BOLIVIANA

RESUMEN

Los primeros casos de COVID- 19, fueron registrados el 31 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, en el centro de China. Hasta el domingo 24 de mayo del año 2020 se registró 6263 casos de COVID- 19 en el Estado Plurinacional de Bolivia. La emergencia sanitaria se hizo visible en todo el mundo, se desarrollaron estrategias para combatir dicha pandemia, entre ellas las vacunas que se administraron. Al mismo tiempo diferentes laboratorios clínicos ofrecieron diversas pruebas de diagnóstico y seguimiento de COVID- 19.

El Laboratorio clínico de alto prestigio y calidad LABCLINICS S.R.L. entre sus ofertas de pruebas de diagnóstico y seguimiento ofreció a la población boliviana, la determinación de anticuerpos neutralizantes 21 días post vacuna, con el objetivo de realizar una investigación clínica donde se determine la respuesta humoral conferida contra SARS- CoV-2 por las vacunas Sinopharm y Sputnik V. Se tiene una muestra de 649 pacientes, de los cuales el 55% son mujeres y el 45% son hombres. El 64% de las personas recibieron la vacuna Sputnik V, mientras que el restante 36% la Sinopharm.

Como conclusión se tiene que, en el grupo de observados, la producción de anticuerpos es diferente según el tipo de vacuna que se administró. No existe una diferencia según el sexo del paciente, generando en promedio la misma cantidad de anticuerpos en ambos grupos tanto hombres como mujeres y finalmente se tiene que si existen diferencias entre grupos etarios, presentando diferencias en la cantidad de anticuerpos dependiendo de la edad, a mayor edad menor cantidad de anticuerpos.

Palabras clave: Anticuerpos Neutralizantes, Sinopharm y Sputnik V

ANALYSIS OF THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE AGAINST SARS-CoV2 GRANTED BY THE SPUTNIK V AND SINOPHARM VACCINES IN THE BOLIVIAN POPULATION

ABSTRACT

The first cases of COVID-19 were registered on December 31, 2019 in the city of Wuhan, in the province of Hubei, in central China. As of Sunday, May 24, 2020, 6,263 cases of COVID-19 were registered in the Plurinational State of Bolivia. The health emergency became visible throughout the world, strategies were developed to combat this pandemic, including the vaccines that were administered throughout the world. At the same time, different clinical laboratories offered various diagnostic and follow-up tests for this pathology. The clinical laboratory of high prestige and quality LABCLINICS. S.R.L. among its offers of diagnostic and follow-up tests, it offered the Bolivian population the determination of neutralizing antibodies 21 days post-vaccination, with the aim of conducting a clinical investigation to determine the humoral response conferred against SARS-CoV-2 by Sinopharm vaccines. and Sputnik V, after 21 days of compliance with the complete vaccination schedule. There is a total of 649 valid observations, of the group of observations that have acquired the necessary amount of antibodies, 55% are women and 45% are men. 64% of people received the Sputnik V vaccine, while the remaining 36% received the Sinopharm. As a conclusion, we have that, in the observed group, the production of antibodies is different depending on the type of vaccine that has been used. There is no difference according to the sex of the person, acquiring on average the same amount of antibodies in both groups, both men and women, and finally there are differences between age groups, presenting differences in the amount of antibodies depending on age, the older you are, the lower the number of antibodies.

Keywords: Neutralizing Antibodies, Sinopharm and Sputnik V

1. INTRODUCCIÓN

Hasta marzo de 2022, la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha causado más de 458 millones de infecciones confirmadas y más de 6 millones de muertes notificadas (WHO COVID-19, 2020), pidiendo intervenciones rápidas y precisas. Se han desarrollado varias vacunas que demostraron ser eficaces para prevenir la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el agente causante de COVID-19, y/o la enfermedad grave por infección, lo que brinda la esperanza de que podamos detener dicha pandemia. Tres vacunas, es decir, las desarrolladas por Pfizer-BioNTech (BNT162b2/Comirnaty), Moderna (mRNA-1273/Spikevax) y J&J/Janssen (Ad26.COV2S), han sido aprobadas (para uso de emergencia) en los Estados Unidos por el FDA, mientras que la EMA en la Unión Europea también aprobó (para uso de emergencia) una cuarta vacuna de Oxford/AstraZeneca (AZD1222/Vaxzevria), y muy recientemente una quinta de Novavax (NVX-CoV2372/Nuvaxovid). Los primeros ensayos de eficacia mostraron que las vacunas de ARNm BNT162b2 y mRNA-1273 tenían una alta eficacia (Baden LR, et al., 2021). La eficacia disminuyó un poco con el tiempo para todas las vacunas. Sin embargo, todas las vacunas fueron extremadamente efectivas para prevenir enfermedades graves. Los anticuerpos neutralizantes demostraron ser un correlato muy fuerte de protección (Earle KA, et al., 2021). Hasta el momento, se han administrado en todo el mundo más de 10.700 millones de dosis de vacunas contra la COVID-19. (Baden LR, et al., 2021). Varias investigaciones se centraron en analizar la producción de anticuerpos neutralizantes en diferentes tiempos después de la administración de diversas vacunas, aun se continua con la controversia al analizar las diferentes poblaciones en relación a la edad, sexo y patologías de base que podrían incurrir en el desarrollo de dichos anticuerpos. Se plantea continuar con la investigación realizada, para evaluar el tiempo en el cual se debería realizar una nueva administración de las vacunas dependiendo de la edad.

2. MARCOTEÓRICO

2.1. Enfermedad de SARS-CoV-2

El 31 de diciembre de 2019, la Autoridad Sanitaria de China alertó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, en el centro de China. Los casos habían sido reportados desde el 8 de diciembre de 2019, y muchos pacientes trabajaban o vivían en los alrededores del Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan local, aunque otros casos no estuvieron expuestos a este mercado (Lu H et al., 2020). El 7 de enero, se identificó un nuevo coronavirus, originalmente abreviado como 2019-nCoV por la OMS, a partir de una muestra de frotis de garganta de un paciente (Hui DS et al., 2020). Este patógeno fue renombrado más tarde como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS- CoV-2) por el Grupo de Estudio de Coronavirus (Gorbalenya AEA Coronavirus, 2020) y la enfermedad fue nombrada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) por la OMS. Hasta el 30 de enero, se habían notificado 7736 casos confirmados y 12167 casos sospechosos en China y se habían detectado 82 casos confirmados en otros 18 países.

El mismo día, la OMS declaró el brote de SARS-CoV-2 como una emergencia de salud pública de importancia internacional (PHEIC, por sus siglas en inglés) (Burki TK et al., 2020).

Según la Comisión Nacional de Salud de China, la tasa de mortalidad entre los casos confirmados en China fue del 2,1 % al 4 de febrero (Conferencia de prensa del NHS, 4 de febrero de 2020) y la tasa de mortalidad fue del 0,2 % entre los casos fuera de China (Organización Mundial de la Salud; Ginebra, Suiza: 2020). Entre los pacientes ingresados en hospitales, la tasa de mortalidad osciló entre el 11 y el 15% (Huang C, et al., 2020).

La infección por coronavirus recibió varios nombres, incluido el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) y la nueva infección por coronavirus 2019-nCoV o COVID-2019, por la OMS. Esta enfermedad ahora se conoce ampliamente como COVID-19 (Organización Mundial de la Salud, 2020). El COVID-19 se había propagado muy rápidamente por todo el mundo (Y. Fang et al., 2020) con un inicio de agrupamiento, especialmente a partir de los viajes aéreos internacionales (GQ Qian et al., 2020). Hasta mayo de 2020, más de 200 países se habían visto afectados, reportando más de 4 millones de casos confirmados con más de 280,000 muertes.

Solo en EE. UU se notificaron más de 1,3 millones de casos y más de 80 000 muertes, con la tasa de morbilidad y mortalidad más alta: ancianos con comorbilidades, pacientes inmunocomprometidos y con trasplante de órganos, e individuos de cualquier edad con enfermedades crónicas subyacentes, como cáncer, diabetes, enfermedad renal e hipertensión. (J. Yu et al., 2020). Las infecciones por coronavirus no son nuevas porque durante las últimas dos décadas el mundo se vio sacudido por varias epidemias, incluido el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) en China (2002) de las civetas y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en Arabia Saudita (2012) de camellos dromedarios. La fuente de COVID-19 no está clara, aunque originalmente se creía que los murciélagos eran la fuente de la infección (Y. Yin et al., 2018). Los síntomas de la infección por COVID-19 son de leves a graves y en algunos casos se ha informado de la muerte. Los síntomas más comunes son infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, tos seca, fiebre, dificultad para respirar, disnea y mialgia (C. Huang et al., 2020). Pueden causar dolor de cabeza, confusión, dolor de garganta, hemoptisis, secreción nasal, escalofríos, dolor muscular, rinorrea, diarrea con náuseas y vómitos, pero se informan con menor frecuencia (C. Huang et al., 2020).

Ahora se sabe que los pacientes pueden infectarse con el virus sin mostrar ningún síntoma. Sin embargo, la mayoría de los casos de COVID-19 tienen un buen pronóstico con síntomas leves y, con atención de apoyo, se recuperaron después de 7 a 10 días de hospitalización. Los pacientes que desarrollaron edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia orgánica múltiple, pueden morir a causa de la infección (N. Chen et al., 2020). Hay varias pruebas disponibles para el diagnóstico de COVID-19, en su mayoría basadas en métodos moleculares o serológicos. Los métodos moleculares son la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) y la PCR del gen E. Estas pruebas han sido efectivas en la detección de infecciones por COVID-19 a partir de muestras de secreciones respiratorias. Sin embargo, es posible que se requiera la confirmación del resultado de la prueba de PCR, y esto se puede hacer mediante la secuenciación del gen de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (LightMix modular SARS y Wuhan CoV E-gene, TIB MolBiol, 2020).

Las pruebas serológicas se utilizan para determinar la presencia de anticuerpos contra el coronavirus, en pacientes que se recuperaron de COVID-19, o aquellos que pueden haber adquirido la enfermedad, pero presentan síntomas leves o nulos (M. Zhou et al., 2020).

2.2. Virus: clasificación y origen

El SARS-CoV-2 es miembro de la familia Coronaviridae y del orden Nidovirales. La familia consta de dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae, y los miembros de la subfamilia Coronavirinae se subdividen en cuatro géneros: (a) Alpha coronavirus contiene el coronavirus humano (HCoV)-229E y HCoV-NL63; (b) Beta coronavirus incluye HCoV-OC43, coronavirus humano del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-HCoV), HCoV-HKU1 y coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV); (c) Gamma coronavirus incluye virus de ballenas y aves y; (d) Delta coronavirus incluye virus aislados de

cerdos y aves (Burrell C. et al., 2016). El SARS-CoV-2 pertenece al Betacoronavirus junto con dos virus altamente patógenos, el SARS-CoV y el MERS-CoV. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario (+ssRNA) envuelto y de sentido positivo, ver figura 1. (Kramer A et al., 2016).

El SARS-CoV-2 se considera un nuevo Beta coronavirus que infecta a los humanos (Lu, R. et al., 2020). El análisis filogenético del genoma del SARS-CoV-2 indica que el virus está estrechamente relacionado (con un 88 % de identidad) con dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos recolectados en 2018 en el este de China (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) y genéticamente más distantes del SARS-CoV (con aproximadamente un 79 % de similitud) y del MERS-CoV (alrededor del 50%) (Lu R. et al., 2020). Usando las secuencias del genoma de SARS-CoV-2, RaTG13 y SARS-Co, un estudio adicional encontró que el virus está más relacionado con BatCoV RaTG13, un coronavirus de murciélago que se detectó previamente en *Rhinolophus affinis* de la provincia de Hunnan, con 96,2 % de identidad general de la secuencia del genoma. Un estudio encontró que no hay evidencia de eventos de recombinación detectados en el genoma del SARS-CoV-2 de otros virus originados en murciélagos como Bat CoV RaTG13, SARS-CoV y SARSr-CoVs (Zhou P. et al., 2020).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que los murciélagos podrían ser el huésped original de este virus. Sin embargo, se necesita un estudio para dilucidar si algún huésped intermediario ha facilitado la transmisión del virus a los humanos. Es poco probable que los murciélagos sean el animal directamente responsable de la transmisión del virus a los humanos por varias razones (Lu R. et al., 2020) : (1) había varios animales no acuáticos (incluidos los mamíferos) disponibles para la compra en el mercado mayorista de mariscos de Huanan, pero no se vendieron ni encontraron murciélagos; (2) El SARS-CoV-2 y sus parientes cercanos, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, tienen una rama relativamente larga (identidad

de secuencia de menos del 90 %), lo que sugiere que esos virus no son ancestros directos del SARS-CoV-2; y (3) en otros coronavirus donde el murciélago es el reservorio natural, como el SARS-CoV y el MERS-CoV, otros animales han actuado como huésped intermediario (civets y posiblemente camellos, respectivamente). Sin embargo, los murciélagos no siempre necesitan un huésped intermediario para transmitir virus a los humanos. (Hughes J et al., 2009).

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae en el orden Nidovirales. Corona representa picos en forma de corona en la superficie exterior del virus; por lo tanto, fue nombrado como un coronavirus. Los coronavirus tienen un tamaño diminuto (65 a 125 nm de diámetro) y contienen un ARN monocatenario como material nucleico, cuyo tamaño oscila entre 26 y 32 kb de longitud (Fig. 1). Los subgrupos de la familia de los coronavirus son los coronavirus alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ). El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), la influenza A H5N1, H1N1 2009 y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) causan lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que conduce a insuficiencia pulmonar y resultar en fatalidad. Se pensaba que estos virus infectaban solo a los animales hasta que el mundo fue testigo de un brote de síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) causado por el SARS-CoV en 2002 en Guangdong, China (N. Zhong et al., 2003).

Solo una década después, otro coronavirus patógeno, conocido como coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), provocó una epidemia en los países de Oriente Medio (N. Wang et al., 2013).

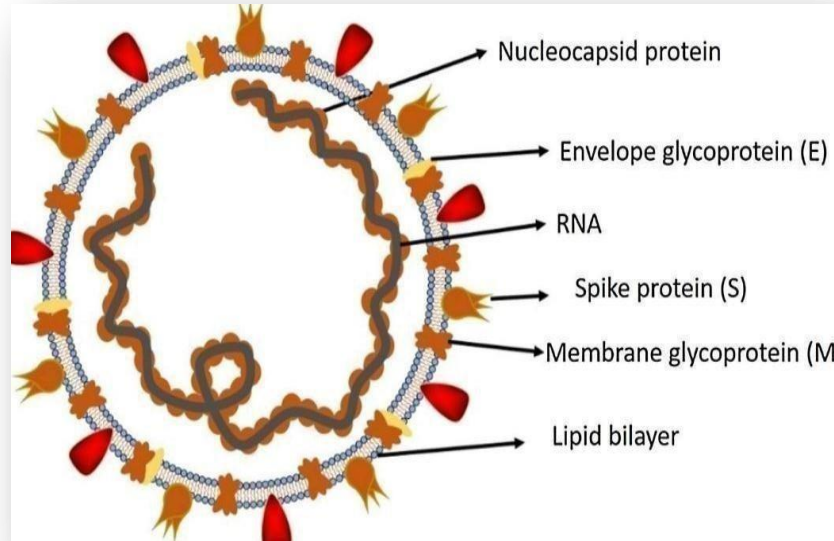


Figura 1. Estructura del síndrome respiratorio que causa el coronavirus humano. Extraído de Muhammad A et al., 2020

2.3. Transmisión de COVID-19

Los fómites pueden ser una gran fuente de transmisión, ya que se ha descubierto que el SARS- CoV persiste en superficies hasta 96 hr. y otros coronavirus hasta 9 días (Kampf G et al., 2020). Los hallazgos sobre las características de la enfermedad cambian rápidamente y están sujetos a sesgos de selección. Un estudio indicó que el período medio de incubación fue de 5,2 días (intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %]: 4,1–7,0) (Li Q. et al., 2020).

Se ha encontrado que el período de incubación es de 19 o 24 días, aunque las definiciones de casos generalmente se basan en una ventana de 14 días (Organización Mundial de la Salud; 2020).

El número reproductivo básico (R_0) ha sido estimado con resultados e interpretaciones variables. R_0 mide el número promedio de infecciones que podrían resultar de un individuo infectado en una población completamente susceptible (Bauch C, 2013). Los estudios de brotes anteriores encontraron que el R_0 era 2,7 para el SARS y 2,4 para la influenza pandémica H1N1 de 2009 (Yang Y., 2009). Un estudio estimó que ese número reproductivo básico (R_0) era 2,2 (IC del 95 %: 1,4–3,9). Sin embargo, más tarde, en un análisis adicional de 12 estudios disponibles, se encontró que R_0 era 3,28 (Liu Y., 2020). Debido a que R_0 representa un valor promedio, también es importante considerar el papel de los súper propagadores, que pueden ser muy responsables de los brotes dentro de grandes grupos, pero que no influirían en gran medida en el valor de R_0 . Durante la fase aguda de un brote o prepandemia, R_0 puede ser inestable (Bauch C., 2013). En un entorno hospitalario, un estudio que involucró a 138 pacientes con COVID-19 sugirió que la transmisión del SARS-CoV-2 asociada al hospital ocurrió en el 41 % de los pacientes (Wang D. et al., 2020). Además, otro estudio sobre 425 pacientes encontró que la proporción de casos en trabajadores de la salud aumentó gradualmente con el tiempo (Li Q., 2020).

Es probable que estos casos reflejen la exposición a una mayor concentración de virus por contacto sostenido en lugares cerrados. El 12 de enero de 2020, la Comisión Nacional de Salud de China publicó más detalles sobre la epidemia, sugiriendo neumonía viral (C. Wang, 2020).

A partir del análisis basado en secuencias de aislamientos de los pacientes, el virus se identificó como un nuevo coronavirus. Además, también se proporcionó la secuencia genética para el diagnóstico de infección viral. Inicialmente, se sugirió que los pacientes infectados con neumonía inducida por el coronavirus de Wuhan en China podrían haber visitado el mercado de mariscos donde se vendían animales vivos o podrían haber usado animales o aves infectadas como fuente de alimento. Sin embargo, investigaciones posteriores revelaron que algunas personas contrajeron la infección incluso sin antecedentes de haber visitado el mercado de mariscos. Estas observaciones indicaron una capacidad de propagación de humano a humano de este virus, que posteriormente se informó en más de 100 países del mundo. La propagación del virus de persona a persona se produce por contacto cercano con una persona infectada, expuesta a la tos, estornudos, gotitas respiratorias o aerosoles. Estos aerosoles pueden penetrar en el cuerpo humano (pulmones) por inhalación a través de la nariz o la boca (Figura 2) (L.T. Phan et al., 2020).

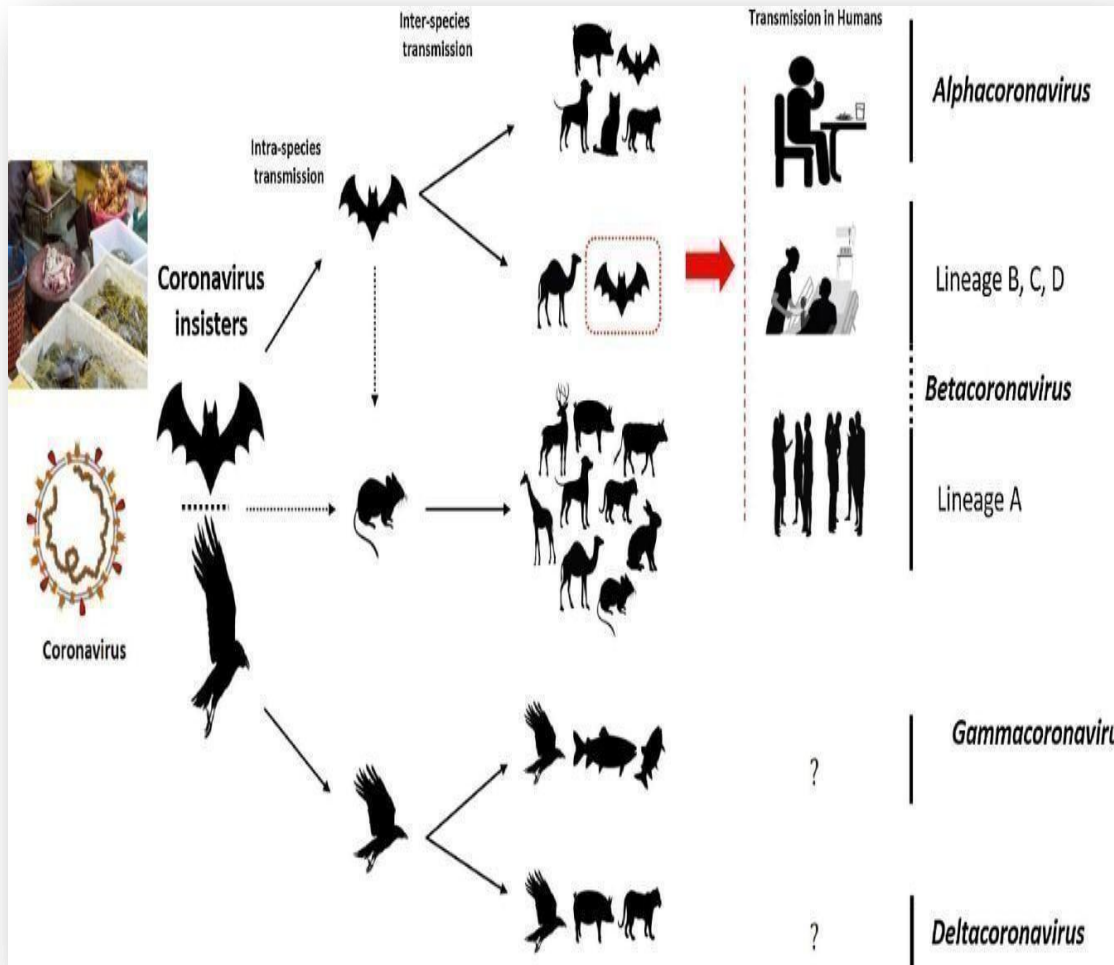


Figura 2 Los reservorios clave y el modo de transmisión de los coronavirus (los reservorios sospechosos de SARS-CoV-2 están rodeados de rojo); solo los coronavirus α y β tienen la capacidad de infectar a los humanos, el consumo de animales infectados como fuente de alimento es la principal causa de transmisión del virus de animal a humano y debido al contacto cercano con una persona infectada, el virus se transmite aún más a personas sanas. La flecha negra punteada muestra la posibilidad de transferencia viral del murciélago, mientras que la flecha negra sólida representa la transferencia confirmada. Extraído de Muhammad A. et al., 2020

Todos los coronavirus contienen genes específicos en las regiones aguas abajo de ORF1 que codifican proteínas para la replicación viral, la nucleocápside y la formación de picos (S. van Boheemen, 2012). Los picos de glicoproteína en la superficie externa de los coronavirus son responsables de la unión y entrada del virus a las células huésped. El dominio de unión al receptor (RBD) está débilmente unido entre virus, por lo tanto, el virus puede infectar múltiples huéspedes (V.S. Raj, 2013). Otros coronavirus reconocen principalmente las aminopeptidasas o los carbohidratos como un receptor clave para ingresar a las células humanas, mientras que el SARS-CoV y el MERS-CoV reconocen las exopeptidasas. El mecanismo de entrada de un coronavirus depende de las proteasas celulares que incluyen la proteasa similar a la tripsina de las vías respiratorias humanas (HAT), las catepsinas y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) que dividen la proteína de pico y establecen cambios de penetración adicionales (I. Glowacka, 2011), MERS-coronavirus emplea dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), mientras que HCoV-NL63 y SARS-coronavirus requieren enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor clave (I. Glowacka, 2011). El SARS-CoV-2 posee la estructura típica del coronavirus con proteína espiga y también expresó otras poliproteínas, nucleoproteínas y proteínas de membrana, como la ARN polimerasa, la proteasa similar a la 3-quimotripsina, la proteasa similar a la papaína, la helicasa, la glicoproteína y las proteínas accesorias (F. Wu, 2020). La proteína espiga del SARS-CoV-2 contiene una estructura tridimensional en la región RBD para mantener las fuerzas de van der Waals. El residuo de glutamina 394 en la región RBD del SARS-CoV-2 es reconocido por el residuo crítico de lisina 31 en el receptor ACE2 humano (Y. Wan, 2020). El mecanismo completo de patogenicidad del SARS-CoV-2, desde la unión hasta la replicación, se menciona bien en la Figura 3.

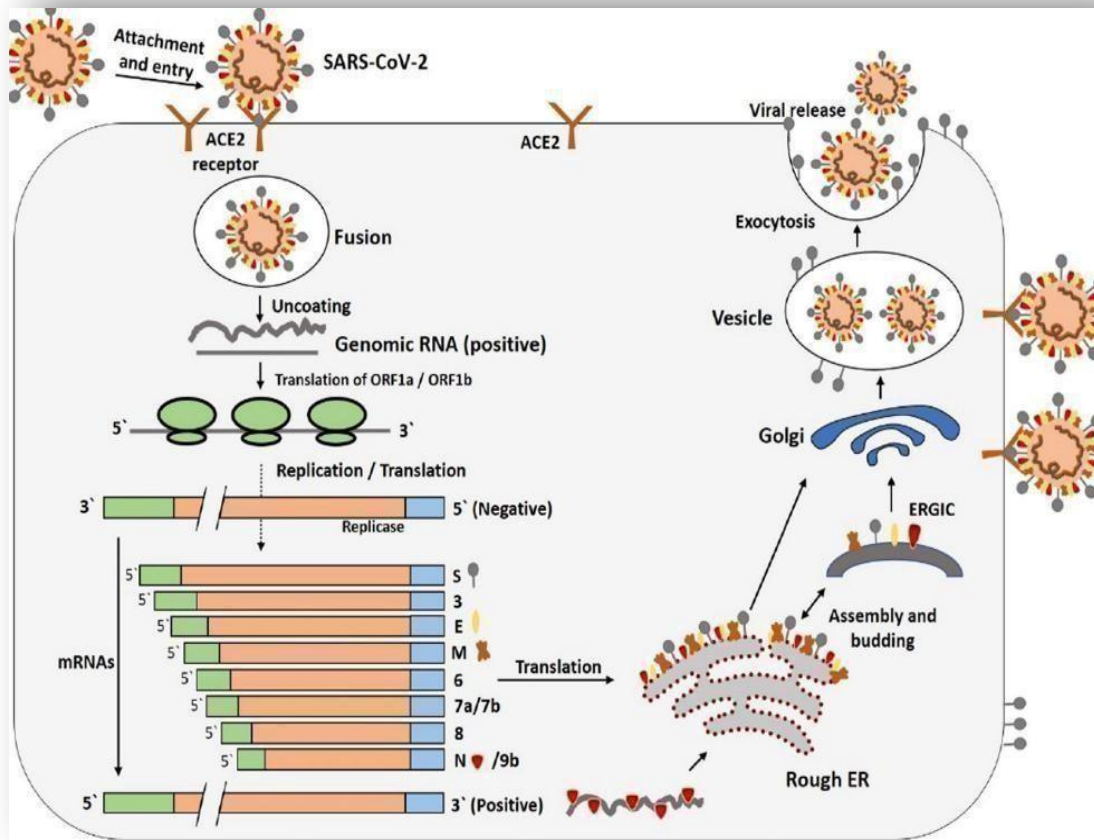


Figura 3. El ciclo de la vida del SARS-CoV-2 en las células huésped; comienza su ciclo de vida cuando la proteína S se une al receptor celular ACE2. Después de la unión al receptor, el cambio de conformación en la proteína S facilita la fusión de la envoltura viral con la membrana celular a través de la vía endosomal. Luego, el SARS-CoV-2 libera ARN en la célula huésped. El ARN del genoma se traduce en poliproteínas de replicasa viral pp1a y 1ab, que luego se escinden en pequeños productos mediante proteinasas virales. La polimerasa produce una serie de ARNm subgenómicos por transcripción discontinua y finalmente se traduce en proteínas virales relevantes. Las proteínas virales y el ARN del genoma se ensamblan posteriormente en viriones en el ER y Golgi y luego se transportan a través de vesículas y se liberan fuera de la célula. ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; RE, retículo endoplásmico; ERGIC, compartimento intermedio RE-Golgi. Extraído de Muhammad A et al., 2020

2.4. Respuesta inmune del SARS-CoV-2

Como la mayoría de los otros miembros de la familia de los coronavirus, el Beta coronavirus exhibe una alta especificidad de especie, pero cambios genéticos sutiles pueden alterar significativamente su tropismo tisular, rango de hospedadores y patogenicidad. Un ejemplo sorprendente de la adaptabilidad de estos virus es la aparición de enfermedades zoonóticas mortales en la historia humana causadas por el SARS-CoV y el MERS-CoV (Zaki AM, 2012). En ambos virus, los murciélagos sirvieron como reservorio natural y los humanos fueron el huésped terminal, con la civeta de palma y el camello dromedario como huésped intermediario para SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente (Guan Y. et al., 2020). Los huéspedes intermedios desempeñan claramente un papel fundamental en la transmisión entre especies, ya que pueden facilitar un mayor contacto entre un virus y un nuevo huésped y permitir una mayor adaptación necesaria para una replicación eficaz en el nuevo huésped (Brennan G., 2014). Debido al potencial pandémico del SARS-CoV-2, la vigilancia cuidadosa es sumamente importante para controlar su futura adaptación del huésped, la evolución viral, la infectividad, la transmisibilidad y la patogenicidad. El rango de huéspedes de un virus se rige por múltiples interacciones moleculares, incluida la interacción del receptor. El dominio de unión al receptor de la proteína del pico de la envoltura (S) del SARS-CoV-2 se mostró estructuralmente similar al del SARS-CoV, a pesar de la variación de aminoácidos en algunos residuos clave. Un análisis estructural extenso adicional sugiere fuertemente que el SARS-CoV-2 puede usar la enzima convertidora de angiotensina 2 del receptor del huésped (ACE2) para ingresar a las células (Wan Y., 2020), el mismo receptor que facilita que el SARS-CoV infecte el epitelio de las vías respiratorias y el tipo alveolar 2 (AT2). Neumocitos, células pulmonares que sintetizan surfactante pulmonar. En general, la proteína espiga del coronavirus se divide en los dominios S1 y S2, en los que S1 es responsable de la unión al receptor y el dominio S2 es responsable de la fusión de la membrana celular.

El dominio S1 de SARS-CoV-2 comparte alrededor de 50 aminoácidos conservados, mientras que la mayoría de los virus derivados de murciélagos mostraron más variación (Lu R. et al., 2020). Además, la identificación de varios residuos clave (Gln493 y Asn501) que gobiernan la unión del dominio de unión del receptor SARS- CoV-2 con ACE2 respalda aún más que el SARS-CoV-2 ha adquirido la capacidad de transmisión de persona a persona. Aunque la secuencia de la proteína de punta del receptor que se une al SARS- CoV-2 es más similar a la del SARS-CoV, a nivel del genoma completo, el SARS-CoV-2 está más estrechamente relacionado con bat-SL- CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21 (Lu R. et al., 2020)

Sin embargo, el reconocimiento del receptor no es el único determinante de la especificidad de especie. Inmediatamente después de unirse a su receptor receptivo, el SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped donde encuentra la respuesta inmunitaria innata. Para infectar productivamente al nuevo huésped, el SARS-CoV-2 debe poder inhibir o evadir la señalización inmunitaria innata del huésped. Sin embargo, se desconoce en gran medida cómo el SARS-CoV-2 logra evadir la respuesta inmune e impulsar la patogénesis. Dado que COVID-19 y SARS tienen características clínicas similares (Huang C., 2020), SARS- CoV-2 puede tener un mecanismo de patogenia similar al SARS-CoV. En respuesta a las infecciones por SARS-CoV, el sistema de interferón tipo I (IFN) induce la expresión de genes estimulados por IFN (ISG) para inhibir la replicación viral. Para superar esta actividad antiviral, el SARS- CoV codifica al menos 8 antagonistas virales que modulan la inducción de IFN y citocinas y evaden la función del efector ISG (Totura AL, 2012). La respuesta del sistema inmunitario del huésped a la infección viral al mediar la inflamación y la actividad antiviral celular es fundamental para inhibir la replicación y la diseminación viral. Sin embargo, las respuestas inmunitarias excesivas junto con los efectos líticos del virus en las células huésped darán como resultado la patogénesis.

Los estudios han mostrado pacientes que sufren neumonía grave, con fiebre y tos seca como síntomas comunes al inicio de la enfermedad (Huang C., 2020). Algunos pacientes progresaron rápidamente con el Síndrome de Estrés Respiratorio Agudo (SDRA) y shock séptico, que finalmente fue seguido por insuficiencia multiorgánica y aproximadamente el 10 % de los pacientes fallecieron (Chen N., 2020). La progresión del SDRA y el daño pulmonar extenso en COVID-19 son indicaciones adicionales de que ACE2 podría ser una ruta de entrada para el SARS-CoV-2, ya que se sabe que ACE2 está abundantemente presente en las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias y alveolar tipo II (células pulmonares que sintetizan surfactante pulmonar) en humanos (Hamming I. et al., 2004). Los pacientes con SARS y COVID-19 tienen patrones similares de daño inflamatorio. En el suero de pacientes diagnosticados con SARS, hay niveles elevados de citosinas proinflamatorias (p. ej., interleucina IL-1, IL6, IL12, interferón gamma (IFN γ), proteína 10 inducida por IFN- γ (IP10), proteínas inflamatorias de macrófagos 1A (MIP1A) y proteína quimioatrayente de monocitos- 1 (MCP1)), que se asocian con inflamación pulmonar y daño pulmonar grave (Wong CK., 2004). Del mismo modo, se informa que los pacientes infectados con SARS- CoV-2 tienen niveles plasmáticos más altos de citosinas proinflamatorias, incluidas IL1 β , IL-2, IL7, TNF- α , GSCF, MCP1 que los adultos sanos. Es importante destacar que los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen un nivel significativamente más alto de GSCF, IP10, MCP1 y TNF- α que los pacientes que no están en la UCI, lo que sugiere que una tormenta de citoquinas podría ser una causa subyacente de la gravedad de la enfermedad. Inesperadamente, las citoquinas antiinflamatorias como IL10 e IL4 también aumentaron en esos pacientes (Huang A. 2020), lo cual era un fenómeno poco común para una infección viral en fase aguda.

Otro hallazgo interesante, como se explicó anteriormente, fue que se ha demostrado que el SARS-CoV-2 infecta preferentemente a hombres adultos mayores con casos raros informados en niños. Se observó la misma tendencia en

modelos de primates de SARS-CoV donde se encontró que el virus era más probable que infectará al macaco *Cynomolgus* envejecido que los adultos jóvenes (Smits S. Let al., 2010).

Se necesitan más estudios para identificar los factores de virulencia y los genes del huésped del SARS-CoV-2 que permiten que el virus cruce la barrera específica de la especie y cause una enfermedad letal en los humanos

2.4.1. Manifestaciones clínicas del SARS-CoV-2

Las manifestaciones clínicas de la infección por 2019-nCoV tienen similitudes con el SARS-CoV, donde los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos seca, disnea, dolor torácico, fatiga y mialgia (Zhu N et al., 2020). Los síntomas menos comunes incluyen dolor de cabeza, mareos, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Según el informe de los primeros 425 casos confirmados en Wuhan, los síntomas comunes incluyen fiebre, tos seca, mialgia y fatiga, y menos comunes son la producción de esputo, dolor de cabeza, hemoptisis, dolor abdominal y diarrea. Aproximadamente el 75% de los pacientes tenían neumonía bilateral. Sin embargo, a diferencia de las infecciones por SARS-CoV y MERS- CoV, muy pocos pacientes con COVID-19 muestran signos y síntomas prominentes del tracto respiratorio superior, como estornudos o dolor de garganta, lo que sugiere que el virus podría tener una mayor preferencia por infectar el tracto respiratorio inferior (Huang C., 2020)

2.4.2. Diagnóstico del SARS-CoV-2

Los esfuerzos para controlar la propagación de COVID-19, instituir medidas de cuarentena y aislamiento y manejar clínicamente a los pacientes de manera adecuada requieren herramientas útiles de detección y diagnóstico. Si bien el SARS-CoV-2 se está propagando, otras infecciones respiratorias pueden ser más comunes en una comunidad local. La OMS ha publicado una directriz sobre la vigilancia de casos de COVID-19 el 31 de enero de 2020 (Organización Mundial de la Salud; 2020).

Para una persona que cumple con ciertos criterios, la OMS recomienda primero evaluar las causas más comunes de enfermedades respiratorias según la temporada y la ubicación. Si se encuentra un resultado negativo, la muestra debe enviarse a un laboratorio de referencia para la detección de SARS-CoV-2.

Entre los pacientes con COVID-19, las anomalías de laboratorio comunes incluyen linfopenia, tiempo de protrombina prolongado, Dímero D y lactato deshidrogenasa elevados. Los pacientes ingresados en la UCI tenían más anomalías de laboratorio en comparación con los pacientes que no ingresaban en la UCI. Algunos pacientes tenían niveles elevados de aspartato aminotransferasa, creatincinasa, creatinina y proteína C reactiva . La mayoría de los pacientes han mostrado niveles normales de procalcitonina sérica (Huang C., 2020).

Los pacientes con COVID-19 tienen un alto nivel de IL1 β , IFN- γ , IP10 y MCP1. Los pacientes ingresados en la UCI tienden a tener una mayor concentración de factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), IP10, MCP1A, MIP1A y TNF- α (Huang C., 2020).

2.5. Epidemiología de COVID – 19 en Bolivia

El 31 de diciembre de 2019, China informó la detección de una nueva infección por coronavirus con posible origen del brote en un mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan. (Organización Mundial de la Salud, 2020). La patología fue definida como Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) y causada por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que se propagó desde Asia a todas las regiones del mundo. Latinoamérica fue una excepción hasta febrero de 2020, cuando Brasil reportó el primer caso. (Morales AJ., 2020).

En cuestiones de semanas, los países vecinos también confirmaron sus primeros casos. El brote en esta región parece estar aproximadamente 4 semanas por detrás de Europa occidental y 2 semanas por detrás de Estados Unidos y Canadá. El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la epidemia por COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Luego de 12 días, con más de 118000 casos en 114 países y 4291 muertes confirmadas entre pacientes con COVID-19, la OMS decretó el brote de la enfermedad como pandemia mundial por la alarmante y rápida propagación. (Organización Mundial de la Salud, 2020). A partir del 3 de junio de 2020, estas cifras han aumentado a más de 6000000 casos confirmados y 379941 muertes. (Organización Mundial de la Salud, 2020).

El 2 de febrero de 2020, el gobierno del Estado Plurinacional de Bolivia creó el Comité Operativo de Emergencia para detectar posibles casos de COVID-19, que incluía a funcionarios de la OMS y diferentes ministerios y entidades especializadas en salud. Los primeros 2 casos de coronavirus se informaron el 10 de marzo. Posteriormente, se iniciaron las primeras medidas del gobierno. El 12 de marzo, una de las primeras acciones llevadas a cabo fue la suspensión de actividades educativas a todos los niveles y la cancelación de vuelos europeos. El 22 de marzo, el gobierno declaró el estado de emergencia sanitaria por el COVID-19, cuya duración estaba prevista hasta el 30 de abril de 2020, pero se prorrogó hasta el 10 de mayo para aplicar posteriormente la “cuarentena dinámica”. El 28 de marzo se registraron las primeras muertes. La letalidad de la COVID-19 en Bolivia al 3 de junio es de 3,42%, con 11638 casos confirmados (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Dado que no se informa el número de pruebas realizadas, aproximamos el valor como la suma del número de pruebas confirmadas y negativas, que al 3 de junio es de alrededor de 34000 pruebas. El número de pruebas informadas por cada 1000 habitantes es de 2,78. (Worldómetro, 2020).

2.6. Eficacia, efectividad e inmunogenicidad de la vacuna COVID – 19

La inmunogenicidad es la generación de inmunidad protectora eficaz contra un antígeno vacunal medida mediante pruebas de laboratorio. La eficacia de la vacuna se refiere a qué tan bien se desempeña una vacuna en un ensayo clínico cuidadosamente controlado, y la efectividad describe su desempeño en estudios observacionales del mundo real. La evidencia demuestra que las vacunas COVID-19 aprobadas o autorizadas son eficaces y efectivas contra el COVID-19 sintomático y confirmado por laboratorio, incluidas las formas graves de la enfermedad. Además, como se muestra a continuación, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que las vacunas contra el COVID-19 también reducen la transmisión y la infección asintomática. Las reducciones sustanciales en las infecciones por SARS-CoV-2 (tanto sintomáticas como asintomáticas) reducirán los niveles generales de la enfermedad y, por lo tanto, la transmisión del virus SARS-CoV-2 en los Estados Unidos. Se están realizando investigaciones para evaluar más a fondo el riesgo de transmisión de personas completamente vacunadas con infecciones por SARS-CoV-2 a otras personas vacunadas y no vacunadas. La evidencia preliminar sugiere que las infecciones causadas por la variante Delta del SARS-CoV-2 en personas completamente vacunadas pueden ser transmisibles a otros; sin embargo, la transmisión del SARS- CoV-2 entre personas no vacunadas es la causa principal de la propagación continua. (Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias, 2021)

2.6.1. Estudios realizados con animales de experimentación

Los estudios de provocación con macacos Rhesus proporcionaron la primera evidencia de los posibles efectos protectores de las vacunas COVID-19 de Pfizer-BioNTech, Moderna y Janssen contra la infección por SARS-CoV-2, incluida la

infección sintomática y asintomática. Los macacos vacunados desarrollaron anticuerpos neutralizantes que excedieron los de los sueros humanos convalecientes y no mostraron signos de enfermedad clínica o los mostraron mínimamente después del desafío con el SARS-CoV-2. (Corbett KS., 2020) Además, la vacunación contra la COVID-19 evitó o limitó la replicación viral en las vías respiratorias superiores e inferiores, lo que puede tener implicaciones en la transmisión del virus entre humanos. (Vogel AB. et al., 2021).

2.6.2. Eficacia de la vacuna a partir de ensayos clínicos en humanos

Posteriormente, los ensayos clínicos demostraron que las vacunas COVID-19 aprobadas o autorizadas por la FDA son eficaces contra el COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio en adultos, incluidas las formas graves de la enfermedad, con evidencia de protección contra la infección de SARS-CoV-2 sintomático y asintomático (Baden LR, 2021). Los datos del ensayo demostraron una eficacia del 100 % de la vacuna Pfizer- BioNTech contra la COVID-19 sintomática confirmada por laboratorio en adolescentes de 12 a 15 años; esta estimación se basó en un pequeño número de casos y antes de la aparición de la variante Delta. (Baden LR., 2021). Los datos de ensayos clínicos sugieren que la vacuna Janssen COVID-19 puede haber reducido la eficacia general contra la enfermedad causada por la variante Beta, en comparación con las otras vacunas COVID-19. Aunque las tasas de respuesta serológica fueron similares entre los participantes de ensayos clínicos de EE. UU., los de Brasil y Sudáfrica, la eficacia de la vacuna contra el COVID-19 crítico de moderado a grave después de ≥ 14 días fue del 74 % en los Estados Unidos (donde ~96 % de las infecciones fueron debido a la cepa ancestral con la mutación D614G), 66 % en Brasil (donde ~69 % de las infecciones se debieron a Zeta) y 52 % en Sudáfrica (donde ~95 % de las infecciones se debieron a Beta). (Sadoff J., 2021). En particular, la vacuna de Janssen mostró una buena eficacia contra enfermedades graves o críticas (73%–82%) en todos los sitios.

2.6.3. Resumen de las estimaciones de eficacia de la vacuna para las vacunas COVID-19 aprobadas o autorizadas

Todas las vacunas COVID-19 aprobadas o autorizadas demostraron eficacia (rango 65% a 95%) contra COVID-19 sintomático, confirmado por laboratorio en adultos ≥ 18 años.

- Para cada vacuna COVID-19 aprobada o autorizada, se demostró la eficacia en diferentes poblaciones, incluidos adultos mayores y jóvenes, en personas con y sin condiciones de salud subyacentes, y en personas que representan diferentes razas y etnias.
- La vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 también demostró una alta eficacia contra el COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio en adolescentes de 12 a 17 años.
- Todas las vacunas COVID-19 aprobadas o autorizadas demostraron una alta eficacia (≥ 89 %) contra la COVID-19.
- Todas las vacunas COVID-19 aprobadas o autorizadas demostraron una alta eficacia contra la muerte asociada a COVID-19.
- En los ensayos clínicos, ningún participante que recibió una vacuna contra el COVID-19 murió a causa del COVID-19; los ensayos de vacunas Moderna y Janssen entre adultos ≥ 18 años cada uno tuvo muertes por COVID-19 en el brazo de placebo no vacunado.

Los datos de los ensayos clínicos entre adultos ≥ 18 años sugieren que la vacunación contra la COVID-19 protege contra la infección sintomática y también puede proteger contra la infección asintomática.

- En el ensayo de Moderna, entre las personas que habían recibido una primera dosis, el número de personas asintomáticas que dieron positivo en la prueba de SARS-CoV-2 en su cita para la segunda dosis fue aproximadamente un 67 % menor entre las vacunas que entre las que recibieron placebo (0,1 % [n =15] y 0,3% [n=39], respectivamente)
- La eficacia de la vacuna contra la COVID-19 de Janssen contra la infección asintomática fue del 74 % en un subconjunto de participantes del ensayo.

Ningún ensayo ha comparado la eficacia entre cualquiera de las vacunas aprobadas o autorizadas en la misma población de estudio al mismo tiempo, lo que dificulta las comparaciones de eficacia.

- Todos los ensayos de fase 3 diferían según el calendario y la geografía.
- Las vacunas se probaron en entornos con diferentes antecedentes de incidencia de COVID-19 y variantes circulantes.

2.6.4. Eficacia de la vacuna a partir de estudios del mundo real

Múltiples estudios de los Estados Unidos y otros países han demostrado que una serie de vacunas de ARNm de COVID-19 de dos dosis es eficaz contra la infección por SARS-CoV-2 (incluidas las infecciones sintomáticas y asintomáticas) causada por cepas y secuelas ancestrales y variantes, incluida la enfermedad grave, hospitalización y muerte. Ahora hay un volumen sustancial de literatura científica que examina la efectividad de la vacunación COVID-19 contra la infección por SARS-CoV-2. Recientemente se han publicado varias revisiones sistemáticas y metanálisis de la eficacia de las vacunas (Harder T., 2021).

Estudios realizados indican una efectividad promedio de la vacunación completa contra la infección por SARS-CoV-2 del 85 % al 95 % poco después de completar la vacunación. (Kow C.S., 2021). Sin embargo, muchos de los estudios en estas revisiones se realizaron antes de la aparición de las variantes de preocupación. Los estudios en Israel, Europa y el Reino Unido han demostrado una alta efectividad en el mundo real (>85 %) de dos dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 mientras prevalecía la variante Alpha. (Björk J.,2021). Los estudios de Qatar han demostrado una alta eficacia contra la infección documentada con Alfa y Beta ≥ 14 días después de recibir la vacuna Pfizer-BioNTech (90 % y 75 %, respectivamente) y la vacuna Moderna (100 % y 96 %, respectivamente); lo que es más importante, ambas vacunas tuvieron una eficacia del 96 % al 100 % contra enfermedades graves, críticas o mortales, independientemente de la cepa. (Chemaitelly H. et al., 2021). En tres estudios de Canadá, uno demostró una efectividad del 79 % para las vacunas de ARNm contra la infección confirmada durante un período en el que Alfa y Gamma representaban la mayoría de las infecciones, mientras que otros dos demostraron una efectividad del 84 % y el 88 %, respectivamente, contra la infección sintomática causada por Gamma/Beta (Chung H., 2021).

Los estudios del Reino Unido han observado la eficacia de la vacuna Pfizer-BioNTech contra la infección confirmada (79 %) y la infección sintomática (88 %), en comparación con la variante Alpha (92 % y 93 %, respectivamente), (López Bernal J., 2021). Un estudio de Canadá demostró una efectividad del 87 % contra la enfermedad sintomática causada por la variante Delta ≥ 7 días después de recibir la segunda dosis de la vacuna Pfizer- BioNTech. Los datos de Qatar demostraron una efectividad del 54 % contra la enfermedad sintomática para la vacuna Pfizer-BioNTech en comparación con el 85 % para la vacuna Moderna (Tang P., 2021). Los datos preliminares de Sudáfrica sobre la efectividad de la vacuna Janssen mostraron una efectividad del 71 % contra la hospitalización cuando predominaba la variante Delta, en comparación con el 67 % cuando predominaba la Beta.

Datos de Israel también sugieren una disminución de la eficacia de las vacunas contra infecciones y enfermedades causadas por Delta. La variabilidad en las estimaciones de la efectividad de la vacuna entre países puede reflejar en parte las diferencias en la metodología del estudio, los intervalos utilizados entre las dosis de la vacuna y el momento de las evaluaciones de la efectividad de la vacuna. Cabe destacar que el Reino Unido y Canadá utilizaron intervalos prolongados de 12 a 16 semanas entre las dosis de la vacuna, que se ha observado que inducen una mayor inmunogenicidad y eficacia (incluso en edades ≥ 80 años) (Amirthalingam G., 2021).

Las estimaciones más recientes de Israel y Qatar representan puntos de tiempo > 6 meses después de iniciar las respectivas campañas nacionales de vacunación y de 2 a 5 meses después de las evaluaciones previas de la efectividad de la vacuna contra la variante Alfa, con potencial de disminución de la inmunidad. En particular, en el Reino Unido, Canadá, Qatar, Sudáfrica e Israel, la efectividad de la vacuna contra la hospitalización relacionada con Delta fue >90 % y comparable a la observada con Alpha para todas las vacunas actualmente aprobadas autorizadas en los Estados Unidos. (Stowe J., 2021)

Tabla 1. Eficacia de la vacunación contra la COVID-19 contra la infección por SARS- CoV-2 y las enfermedades sintomáticas (incluidas las enfermedades graves y la hospitalización) causadas por la variante Delta.

País	Población	Vacuna	Salir	Eficacia de vacuna
Reino Unido	Población general ≥ 16 años	Pfizer-BioNTech	enfermedad sintomática	88% ¹ (85-90)
Canadá	Población general ≥ 16 años	Pfizer-BioNTech	enfermedad sintomática	85% ¹ (59-94)
Reino Unido (Escocia)	Población general	Pfizer-BioNTech	Infección por SARS-CoV-2	79% ¹ (75-82)
Reino Unido	Población general	Pfizer-BioNTech	Infección por SARS-CoV-2	80% ¹ (77-83)
Estados Unidos	Trabajadores de la salud, socorristas y otros trabajadores esenciales y de primera línea	Pfizer-BioNTech, Moderna o Janssen	Infección por SARS-CoV-2	66% ¹ (26-84)

*Solo se incluyen aquí los estudios que incluyen estimaciones de la efectividad de la vacuna ≥ 7 días después de una serie de vacunación completa de una vacuna COVID-19 actualmente aprobada o autorizada para su uso en los Estados Unidos. Para los estudios que examinaron la efectividad de la vacuna específica de la variante contra múltiples variantes del SARS-CoV-2, solo se muestran estimaciones de la efectividad contra la variante Delta. El intervalo de confianza del 95 % para cada estimación de la eficacia de la vacuna se muestra entre paréntesis después de la estimación.

Además de prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas con COVID-19, las vacunas actualmente aprobadas o autorizadas también demuestran efectividad contra la infección asintomática por SARS-CoV-2. Sin embargo, la mayoría de los estudios de prevención de infecciones asintomáticas se realizaron en el contexto de la circulación de diferentes variantes y la eficacia de las vacunas contra la COVID-19 en la prevención de infecciones asintomáticas difiere según la variante y la vacuna. Además, las infecciones identificadas en dichos estudios como asintomáticas pueden simplemente haberse identificado antes de que la persona infectada desarrollara síntomas, es decir, estas infecciones son pre sintomáticas en lugar de asintomáticas. Las personas asintomáticas también tienen menos probabilidades de someterse a la prueba de infección por SARS-CoV-2 en la mayoría de los entornos y, por lo tanto, es menos probable que se incluyan en los estudios de eficacia del "mundo real".

Tabla 2 Eficacia de la vacunación contra la COVID-19 frente a la infección asintomática por SARS-CoV-2 cuando predominan diferentes variantes

País	Población	Vacuna	Variante(s) dominante(s)	Eficacia de la vacuna*
Israel	trabajadores de la salud	Pfizer-BioNTech	Alfa	65% ¹ (45-79)
Estados Unidos (California)	Población general ≥18 años	Pfizer-BioNTech o Moderna	épsilon, alfa	68% ² (29-86)
Estados Unidos	Pacientes adultos antes del procedimiento	Pfizer-BioNTech o Moderna	Cepa ancestral	80% ³ (56-91)
Catar	Población general ≥12 años	Moderna	Delta	80% ⁴ (54-93)

		Pfizer-BioNTech	Delta	36% (11-54)	⁴
Israel	trabajadores de la salud	Pfizer-BioNTech	Alfa	86% (69-93)	⁵
Israel	Población general ≥ 16 años	Pfizer-BioNTech	Alfa	92% (91-92)	⁵
Israel	Población general ≥ 16 años	Pfizer-BioNTech	Cepa ancestral, Alfa	90% (83-94)	⁵

El intervalo de confianza del 95 % para cada estimación de la eficacia de la vacuna se muestra entre paréntesis después de la estimación.

¹ ≥ 11 días después de la segunda dosis

² ≥ 15 días después de la segunda dosis

³ ≥ 0 días después de la segunda dosis

⁴ ≥ 14 días después de la segunda dosis

⁵ ≥ 7 días después de la segunda dosis

2.6.5. Efectos después de la vacunación de Sinopharm COVID-19

Las vacunas son una de las mejores intervenciones desarrolladas para erradicar el COVID-19, salvando millones de vidas anualmente. Además, la mejor opción sigue siendo una vacuna eficaz, segura y sin reacciones adversas graves. La falta de un tratamiento efectivo y aprobado para el COVID-19 ha desencadenado una carrera de desarrollo de vacunas, con 259 proyectos de vacunas contra el COVID-19 en marcha desde el 11 de noviembre de 2020. La rápida creación de vacunas ha aumentado el riesgo de problemas de seguridad de las vacunas (Haidere et al., 2021 , Petousis- Harris, 2021). Se desarrollaron varias vacunas candidatas contra la COVID-19 a partir de diversas plataformas. Una de ellas fue la vacuna BBIBP-CorV (también conocida como la vacuna Sinopharm COVID-19) que fue fabricada por la empresa farmacéutica estatal China Sinopharm en China y adoptada por los

Emiratos Árabes Unidos (EAU) (Zhang et al., 2021). La vacuna Sinopharm COVID-19 es una vacuna inactivada que introduce una copia muerta del SARS-CoV-2 en el cuerpo mediante un programa de dos dosis, con 14 o 21 días entre las 2 dosis. Al insertar la dosis de la vacuna por vía intramuscular, los antígenos muertos del virus se emplean para producir anticuerpos que preparan el sistema inmunitario para futuros ataques del virus. (Xia et al., 2021). Las vacunas tradicionales de virus completo inactivado no provocan enfermedad clínica. En esta tecnología, los virus inactivados mantienen su capacidad de replicarse in vivo con síntomas leves o sin síntomas (Forni y Mantovani, 2021).

Las fases 1 y 2 de los ensayos clínicos de la vacuna Sinopharm COVID-19 se llevaron a cabo en China en un ensayo para cada fase. Una inscripción total de 640 participantes mostró que la vacuna desencadenó una respuesta de anticuerpos neutralizantes de COVID-19 con una baja tasa de reacciones adversas. Los efectos secundarios más frecuentes fueron fiebre y dolor en el lugar de la inyección y fiebre; sin embargo, estos fueron leves y autolimitados y no requirieron tratamiento (Sharma et al., 2020). La Fase 3 se llevó a cabo en 4 ensayos en los siguientes países: Emiratos Árabes Unidos, Bahrein, Egipto, Jordania, Perú y Argentina, con un total de 69 000 personas inscritas. Los EAU aprobaron la vacuna el 9 de diciembre de 2020; Emiratos Árabes Unidos anunció que la vacuna tenía una eficacia del 86 %, según los resultados provisionales de su ensayo de fase 3 (Xia et al., 2021). Después de haber administrado más de 2 millones de dosis de la vacuna a mediados de enero de 2021, el Ministerio de Salud de los EAU informó que la vacuna es 100 % efectiva en la prevención de casos leves y graves de COVID-19 (China realizará un ensayo de vacuna contra el coronavirus humano en los EAU 2020 , Development of an Inactivated Vaccine Candidate, 2021 , Cyranoski, 2020 , Zahid et al., 2021). Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que la mayoría de los efectos secundarios de la vacuna Sinopharm COVID-19 en 3 ensayos clínicos en 16 671 participantes de 18 a 59

años fueron de leves a moderados, siendo el dolor de cabeza, la fatiga y las reacciones en el lugar de la inyección los principales efectos más comunes (Organización Mundial de la Salud, 2021).

2.7. Inmunogenicidad de la vacuna y eficacia de los regímenes de dosificación heterólogos (mixtos)

Múltiples estudios pequeños de Europa han examinado la inmunogenicidad de una serie heteróloga o "mixta" de vacunas COVID-19. Estos estudios encontraron que recibir una dosis de la vacuna de vector de adenovirus de AstraZeneca seguida de una dosis de una vacuna de ARNm (con mayor frecuencia Pfizer-BioNTech) indujo una respuesta inmune robusta (Behrens GM, 2021) y fue al menos tan inmunogénica como dos dosis de vacunas de ARNm por la mayoría de las medidas de la respuesta inmune. (Rose R, 2021) Un estudio examinó la efectividad de la vacuna de esta serie heteróloga y estimó una efectividad del 88 % contra cualquier infección por SARS-CoV-2 dos semanas después de la (segunda) dosis de ARNm. (Gram MA, 2021) Solo un estudio examinó una serie heteróloga en la que la vacuna de ARNm fue la dosis inicial (primera); este estudio encontró que una dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech seguida de una dosis de la vacuna AstraZeneca no logró la no inferioridad de la respuesta inmune en comparación con dos dosis de Pfizer- BioNTech. (Liu X et al., 2021) Un solo estudio hasta la fecha examinó la dosificación heteróloga con una serie primaria de vacunas de ARNm seguida de una dosis de la vacuna COVID-19 del vector de adenovirus de Janssen en cuatro sujetos y observó un aumento sustancial de la respuesta inmunitaria contra el SARS-CoV-2 después de la tercera dosis. (Iketani S., 2021)

2.8. Anticuerpos neutralizantes

La inmunidad adaptativa implica el establecimiento de la memoria inmunológica y la capacidad del sistema inmunológico para "aprender" de muchos encuentros con las mismas infecciones, lo que permite que la respuesta inmunológica se vuelva más receptiva y eficaz con el tiempo (Dogan M., et al., 2021). Cuando se encuentran las tres clases de inmunoglobulinas (es decir, IgG, IgM e IgA), se logra la máxima actividad de neutralización contra el SARS-CoV-2. Esta es una medida de la capacidad de los estudios para trabajar juntos de manera sinérgica (Murin C.D., et al. 2019) (Figura 4).

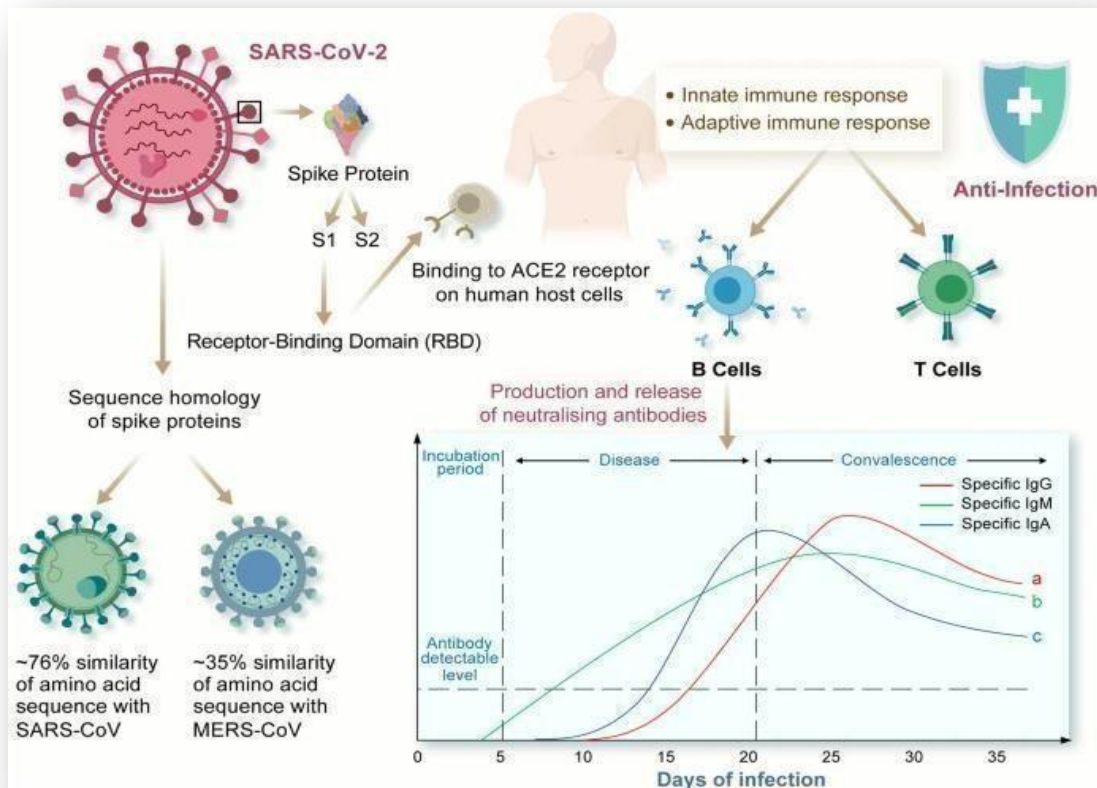


Figura 4. Perfiles de respuesta inmune humoral (IgG, IgM, IgA) de infecciones por SARS-CoV-2: aparición y persistencia de estudios neutralizantes a. Inicio dentro de 10 a 14 días; los niveles permanecerán elevados durante semanas; alcanza su punto

máximo alrededor del día 25. b. Aumenta dentro de la primera semana de infección; dura de 1 a 2 meses antes de disminuir gradualmente; alcanza su punto máximo alrededor de 20 a 30 días después del inicio de los síntomas. c. Inicio dentro de los 6 a 8 días; dura 71 días; picos alrededor de 20 a 22 días después del inicio de los síntomas; títulos altos en casos graves de COVID-19. Extraído de Cervia C., et al., 2021.

Después de una infección, los resultados IgM específicos anti-SARS-CoV-2 S son indetectables entre los días 0 y 3, y se vuelven detectables a partir del día 4 en adelante. El título de anticuerpos IgM aumenta inicialmente durante la primera semana del inicio de la enfermedad debido a la respuesta humoral dependiente de T inicial a la entrada del virus y dura de 20 días a un mes antes de disminuir gradualmente (Assadiasl S., 2020), información que los casos leves tienen una tendencia a desarrollar un pico más rápido de respuestas IgM específicas anti-SARS-CoV-2 alrededor de los 17 días, en comparación con los casos graves cuya IgM alcanzó su punto máximo alrededor de los 21 días (Liu X., et al., 2021). (Figura 4).

El resistente IgG se produce aproximadamente 10 a 14 días después de la infección luego de la presentación del antígeno a las células T y el cambio de isotipo (Campos P., et al. 2020) (Figura 4). El título IgG luego alcanza su punto máximo alrededor del día 25 y permanece alto durante semanas (Wang Y., et al., 2020) IgG tiene una vida media de solo ~ 21 días; por lo tanto, es probable que los títulos sostenidos demostrados sean producidos por células plasmáticas de larga vida en la médula ósea. Desde el día 15 en adelante, existe una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de IgG probados en los casos leves frente a los graves (Liu X., et al., 2021). Hay una respuesta de IgG más sólida contra el SARS-CoV-2 en casos graves en comparación con los casos leves, y esto se correlaciona con los niveles de neutralización (Campos P., et al., 2020). La dinámica de la respuesta inmune humoral determina la velocidad de eliminación viral. La eliminación viral más rápida se asocia con respuestas de pruebas más

tempranas, donde se detectó un ARN de SARS-CoV-2 inicial bajo en pacientes que no tienen IgG, lo que sugiere que la inducción de una respuesta humoral adaptativa puede depender de la fuerza de la replicación viral. Curiosamente, los hombres tienen títulos de pruebas más altos en comparación con las mujeres en la fase aguda (Campos P., et al., 2020). En general, la distribución y la variación de la dinámica de los suficientes IgM, IgG e IgA pueden estar asociados con la edad, el sexo, las comorbilidades, la carga viral y otros factores de los pacientes que influyen en la gravedad de la enfermedad.

Los anticuerpos neutralizantes son cruciales para la eliminación del virus y para lograr la protección contra el SARS-CoV-2 (Behrens GM., 2021). Puede lograr esto de varias maneras, incluida la interferencia con la unión del virión a los receptores, el bloqueo de la absorción del virus en las células huésped y la prevención de la eliminación de los genomas virales en el endosoma o la agregación de partículas virales. En el caso de COVID-19, sin embargo, sus funciones siguen estando menos definidas, por ejemplo, el valor predictivo de la neutralización con respecto al resultado de la enfermedad (Seow J., et al., 2020). La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por la infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), presenta una variabilidad significativa en la gravedad de la presentación. El impacto de esta variabilidad en el desarrollo de respuestas inmunitarias protectoras y el papel de los anticuerpos en la progresión de la enfermedad no está claro. Dado el desarrollo continuo de regímenes de tratamiento para casos leves y graves de COVID-19, existe una comprensión limitada del impacto que tienen estas terapias en investigación en las respuestas inmunitarias contra el SARS-CoV-2. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por la infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), presenta una variabilidad significativa en la gravedad de la presentación. El impacto de esta variabilidad en el desarrollo de respuestas inmunitarias protectoras y el papel de los

anticuerpos en la progresión de la enfermedad no está claro. Dado el desarrollo continuo de regímenes de tratamiento para casos leves y graves de COVID-19, existe una comprensión limitada del impacto que tienen estas terapias en investigación en las respuestas inmunitarias contra el SARS-CoV-2.

Los primates no humanos (NHP) expuestos al SARS-CoV-2 desarrollan potentes respuestas de anticuerpos y son en gran parte inmunes a la reinfección (Deng et al., 2020 ; Chandrashekar et al., 2020). De manera similar, los modelos animales que prueban enfoques de vacunas candidatas han demostrado que la protección contra el desafío del SARS-CoV-2 se correlaciona positivamente con el desarrollo de títulos altos de anticuerpos neutralizantes (Mercado et al., 2020; Yu et al., 2020). Es importante destacar que la transferencia pasiva de sueros convalecientes previene la infección en animales que de otro modo no habrían recibido tratamiento previo, lo que destaca el papel crucial de los anticuerpos en la mediación de la protección contra la infección viral (Rogers et al., 2020 ; Hassan et al., 2020). Por el contrario, el papel de los anticuerpos en la eliminación de la infección por SARS- CoV-2 establecida y los resultados clínicos es menos claro. Por lo general, las infecciones con virus requieren inmunidad mediada por células para la eliminación viral. Los anticuerpos median funciones como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis (ADCP) a través de células inmunitarias innatas como las células asesinas naturales (NK) y los macrófagos. Sin embargo, la necesidad de anticuerpos en la eliminación de la infección por SARS-CoV- 2 ha sido cuestionada por dos casos recientes de pacientes con gamma globulinemia ligada al cromosoma X que adquirieron y sobrevivieron a la infección por SARS-CoV-2 sin requerir oxígeno ni cuidados intensivos (Soresina, et al., 2020).

Algunos estudios incluso proponen la posibilidad de un papel patogénico de los anticuerpos en la infección primaria a través de la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) y el aumento de la inflamación (Liu et al., 2019), aunque se cree que esto es insuficiente para explicar la prevalencia de la enfermedad grave.

Casos de infección por SARS-CoV-2 (Arvin et al., 2020). Como tal, el papel beneficioso, neutral o dañino de los anticuerpos en la infección activa por coronavirus sigue siendo controvertido. Se están realizando numerosos estudios clínicos que prueban una variedad de terapias para la COVID-19 y, hasta el momento, la supresión de la respuesta inmunitaria con corticosteroides se ha convertido en un régimen de tratamiento estándar para limitar la gravedad de la enfermedad de la COVID-19 (Siemieniuk et al., 2020; Horby et al., 2020). Remdesivir, un análogo de nucleótido activo contra el SARS-CoV-2, ha mostrado un beneficio modesto en los casos graves de COVID-19 al mejorar el tiempo de recuperación (Beigl et al., 2020 ; Wang et al., 2020) La hidroxiclороquina se probó inicialmente en pacientes en base a estudios in vitro (Chen et al., 2020 ; Wang et al., 2020), pero ensayos controlados aleatorios posteriores no han demostrado ningún beneficio en la prevención o el tratamiento de la COVID-19 (Boulware et al., 2020 ; Tang et al., 2020 ; Ullah et al., 2020). La morbilidad y la mortalidad debidas a la COVID-19 son en gran medida una consecuencia del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) causado por una combinación de estados hiperinflamatorios e hipercoagulables (Domingo et al., 2020) y, por lo tanto, la supresión de estos será clave para mejorar los resultados, como lo demuestra el uso de corticosteroides y los ensayos actuales que emplean tocilizumab, un anticuerpo anti-receptor de IL-6 que se usa para tratar el síndrome de liberación de citoquinas (Guaraldi et al., 2020). Sin embargo, se desconocen las consecuencias de estas y otras intervenciones actuales sobre el desarrollo de la inmunidad humoral.

Estudios recientes han demostrado la aparición de variantes de SARS-CoV-2 que contienen sustituciones de aminoácidos en la proteína de pico viral, lo que genera preocupación por la posible resistencia a la neutralización. Una mutación, D614G, se ha convertido rápidamente en la variante de transmisión predominante al superar a las infecciones de tipo salvaje (Korber et al., 2020; Lemieux et al., 2020).

Si bien se ha sugerido que este mutante da como resultado un virus más apto (Plante et al., 2020), las consecuencias serológicas de este cambio no están claras. Además, estudios recientes en murciélagos han descrito un nuevo coronavirus (WIV1-CoV) con alta homología con el SARS-CoV-2 que utiliza el mismo receptor ACE2 para la entrada celular (Menachery et al., 2016). Se ha postulado que este virus puede presentar un riesgo pandémico similar si se propagara de los murciélagos a los humanos. Sin embargo, no se han descrito las consecuencias de la seroconversión previa de SARS-CoV-2 en la neutralización de coronavirus pre emergentes relacionados como WIV1-CoV.

3. ANTECEDENTES

En marzo de 2020 se confirmaron los dos primeros casos de COVID-19 en el Estado Plurinacional de Bolivia, en los departamentos de Santa Cruz y Oruro (Hummel et al., 2020), alcanzando a nivel nacional, hasta abril de 2022, alrededor de 901752 casos acumulados, 834747 recuperados y 21894 muertes (COVID-19 coronavirus pandemic, 2020). Para disminuir el gran impacto de la pandemia por COVID-19, se desarrollaron varias vacunas con diferentes tecnologías. Así, hasta mayo de 2022 se administraron más de 11 billones de dosis alrededor del mundo y un 65,5 % de la población mundial recibió al menos una dosis de alguna vacuna, en relación con Bolivia los datos indican que el 10,82 % de la población está vacunada parcialmente y el 50,6 % tiene el esquema completo de vacunación (Ritchie et al., 2022).

Hasta noviembre de 2021, la OMS autorizó la administración de siete vacunas, que son: ARNm-1273 de Moderna y BNT162b2 de Pfizer/BioNTech con tecnología de ARNm, ChAdOx1 nCoV-19 de Oxford/AstraZeneca y Ad26.CoV2 S de Johnson & Johnson que utilizan vector de Adenovirus, Coronavac de Sinovac, Covaxin de Bharat Biotech y BBIBP-CorV de Sinopharm con base en virus inactivados de SARS-CoV-2 (Ritchie et al., 2022). Existen otras vacunas aprobadas en regiones específicas como Rusia (Sputnik V) y América Latina (Convidecia/CanSino) (Cerón, 2022). La población boliviana recibió por diferentes mecanismos las vacunas de Pfizer & BioNTech, Sputnik V, Moderna, Johnson & Johnson, AstraZeneca y Sinopharm, de acuerdo a un cronograma y dividiendo a la población vacunable en grupos etarios segmentados por década de edad; las vacunas de Sinopharm y Sputnik V fueron algunas de las más aplicadas con 3300 000 y 1235 000 dosis, respectivamente (Viceministerio de Comunicación del Estado Plurinacional de Bolivia, 2021)

En la ciudad de La Paz en julio de 2021 se realizó un estudio “Eficacia y Eficiencia de las vacunas Sputnik V y Sinopharm mediante control de anticuerpos neutralizantes en personal de salud de la Caja Petrolera de Salud, La Paz, Bolivia”, este estudio incluyo a 45 individuos previamente vacunados contra COVID-19, la edad promedio fue de 48 años, entre ellos 16 de sexo masculino y 28 de sexo femenino. De la población estudiada, 4 fueron vacunados con ambas dosis de la vacuna rusa y 41 personas con la vacuna Sinopharm, se evidenció un 60% de nivel medio de anticuerpos neutralizantes (43%-71%) con la vacuna Sinopharm y 100% de nivel medio de Anticuerpos Neutralizantes con la vacuna Sputnik V. Por otro lado, de los 41 individuos vacunados con la vacuna Sinopharm, 24 (58,5%) presentan nivel medio de AcN, 14 (31,1%) un nivel bajo de AcN, 2 (4,4%) un nivel alto de AcN y 2 (2,2%) no presentaron AcN (Miranda M., & Sanguenza S, 2022).

Otro estudio realizado en la ciudad de Cochabamba por Limachi J. y Verduguez A. titulado “Anticuerpos Anti SARS-CoV-2, Post- vacunación en Cochabamba, Bolivia”, de los 150 participantes que fueron parte de este estudio, respecto a la correlación positiva de anticuerpos neutralizantes posterior a la aplicación de vacunas contra SARS-Cov-2, ya sea como esquema completo y/o primera dosis, se encontró que los agrupados en la categoría de “Alto riesgo laboral” (que contaban con el esquema completo de vacunación), la presencia de anticuerpos neutralizantes en el 40% de los encuestados, en cambio entre los agrupados en la categoría “bajo riesgo laboral” que igualmente contaban con el esquema completo de vacunación, el porcentaje de personas que desarrolló este tipo de anticuerpos fue de 61%.

García-Beltrán W. et al., (2021), realizaron un estudio de cohorte, limitado a 111 pacientes con COVID-19, caracterizaron aún más la respuesta de anticuerpos, midiendo los títulos de neutralización y desarrollaron un índice de potencia de neutralización derivado de las lecturas cuantitativas (NT50/IgG) para evaluar la calidad de los anticuerpos IgG anti-RBD, independientemente de la cantidad producida. Sorprendentemente, la potencia de neutralización de IgG anti- RBD 46

disminuyó significativamente en pacientes gravemente enfermos, y el análisis de supervivencia demostró que un índice de ≥ 100 predijo una supervivencia a los 30 días del 100 %, mientras que < 100 se asoció con una supervivencia a los 30 días del 87 %. (García-Beltrán W. et al., 2021).

En la gestión 2021 Karuna S. col. realizaron un estudio de cohorte, con 329 adultos, donde los títulos de anticuerpos neutralizantes (nAb) después de la infección por SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo aproximadamente 1 mes después del diagnóstico y variaron según la edad, el sexo asignado al nacer, la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades subyacentes. Los datos de dicha investigación mostraron una gran heterogeneidad en las respuestas de nAb entre las personas con COVID-19 reciente, lo que destaca los desafíos para interpretar los estudios de historia natural y medir las respuestas a las vacunas y la terapia entre las personas con infección reciente. Las observaciones que realizaron enfocan las posibles correlaciones de las características demográficas y clínicas con las respuestas de nAb, que es un elemento clave para la protección contra COVID-19, informando así el desarrollo y la implementación de estrategias preventivas y terapéuticas a nivel mundial (Karuna S. et al., 2021)

Especialistas del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) en la gestión 2020, publicaron un estudio basado en el análisis de 1800 muestras serológicas donde indicaron que después de seis meses de recibida la vacuna Sputnik V, los anticuerpos neutralizantes para diferentes variantes del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se mantienen. Concluyendo que esto se debe a que los anticuerpos atraviesan un proceso de maduración y va mejorando su calidad en los primeros meses después de administrada la vacuna. En la investigación se definió la cantidad de anticuerpos a los 21, 42 120 y 180 días después de aplicada la vacuna Sputnik V, empleando dos técnicas diferentes. Una de ellas cuantifica todos los anticuerpos de tipo IgG contra el virus, empleando

COVIDAR cuantitativo, un kit de desarrollo nacional aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). La otra técnica mide un tipo de anticuerpos, que son los que neutralizan al virus frente a una infección con el virus SARS-CoV-2 original y las variantes Alfa, Beta, Gamma y Delta. (Pasquevich, K.A et al., 2023)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A causa de la emergencia sanitaria por la pandemia de COVID-19, se desarrollaron vacunas que no fueron aprobadas en su momento, pero fueron aplicadas o más bien suministradas en todo el mundo. En el Estado Plurinacional de Bolivia se inició con la campaña de vacunación a nivel nacional, como estrategia para reducir la tasa de mortalidad por COVID-19. El plantel médico de los hospitales, personas con patologías de base como Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión, enfermedades renales y cardiovasculares, personas de la tercera edad e infantes fueron los primeros en recibir la vacuna. Cabe mencionar que se administraron las vacunas Sputnik V®, Sinopharm®, Pfizer y AstraZeneca, sin contar con datos específicos para cada una. El acceso temprano a la vacuna fue crucial para garantizar la salud y la seguridad de la población, aunque en ese entonces no se tenía estudios previos respecto a la evaluación de la eficacia de las vacunas en nuestra población, las vacunas fueron administradas posteriormente a toda la población, por lo tanto, existió una incertidumbre sobre los resultados de la respuesta inmune ante las vacunas.

Estudios realizados previamente en otros países, indicaron que la eficacia de las vacunas dependía de la edad, del sexo y de la respuesta inmunitaria de la persona. Pero en la ciudad de La Paz no se realizó dicho estudio, por tanto, la presente investigación realizó un análisis evaluando la respuesta inmune humoral a las vacunas SPUTNIK V y SINOPHARM de acuerdo a la edad y el sexo del paciente.

El estudio solo evaluó la respuesta humoral de las vacunas SPUTNIK V y SINOPHARM, porque fueron las primeras vacunas administradas en la ciudad de La Paz. Por lo tanto, el estudio realizado evidenció escases de investigaciones en nuestro medio con respecto a las respuestas inmunológicas que depende de la pirámide poblacional y del sexo de la población.

5. JUSTIFICACIÓN

El SARS-CoV-2 es una enfermedad sin tratamiento farmacológico específico y con unos mecanismos de transmisibilidad y letalidad poco conocidos (Guan W et al., 2022). Es debido a ello que el COVID-19 muestra un amplio espectro de presentaciones clínicas que van desde leves a graves. Si la respuesta inmunitaria temprana del huésped no puede eliminar y controlar el virus, la enfermedad avanzará hacia una fase secundaria, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria descontrolada del huésped. Esto puede provocar daños en los órganos diana (Mazzoni A et al., 2020).

La administración de la vacuna en todo el mundo fue crucial, más en los países en desarrollo porque no contaban con el personal médico necesario y la indumentaria de bioseguridad correspondiente. Por lo tanto, en el Estado Plurinacional de Bolivia, se inició campañas de vacunación masiva a la población vulnerable al contagio por COVID-19, evitando complicaciones que podían atentar contra la vida de las personas. Sin embargo, de acuerdo a los datos emitidos por el Ministerio de Salud en Bolivia, aún no existen resultados ni estudios relacionados con la evaluación de la efectividad de la vacunación contra SARS-Cov2 a nivel inmunológico en población boliviana ni mucho menos en la ciudad de La Paz, tampoco existen estudios comparativos entre las diferentes vacunas disponibles actualmente. Por tanto, el presente trabajo de tesis de posgrado, se enfoca en el análisis de la producción de anticuerpos neutralizantes contra SARS-Cov2 en población de la ciudad de La Paz, de acuerdo al esquema completo de vacunación con Sinopharm y SputnikV y de esta manera poder caracterizar los perfiles inmunológicos de la población y comprender los misterios del correlato de protección inmunológica.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la respuesta inmune humoral contra SARS Cov-2 producida por las vacunas Sputnik V y Sinopharm en la población de la ciudad de La Paz mediante la medición de Anticuerpos Neutralizantes, tomando en cuenta edad y sexo?

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo General

Analizar la respuesta inmune humoral contra SARS-COV2 conferida por las vacunas Sinopharm y Sputnik V en relación a la edad y sexo en población de la ciudad de La Paz.

7.2. Objetivos específicos

- Determinar el efecto de la vacunación contra SARS-Cov2 en la producción de Anticuerpos neutralizantes de acuerdo al tipo de vacuna empleada (Sputnik o Sinopharm), en relación al sexo del paciente.
- Establecer un punto de corte para la edad, de acuerdo al tipo de vacuna recibida (Sputnik o Sinopharm) y la producción de anticuerpos neutralizantes.
- Determinar el efecto de la vacunación contra SARS-Cov2 en la producción de Anticuerpos neutralizantes de acuerdo al tipo de vacuna empleada (Sputnik o Sinopharm), en relación a grupo etario.

8. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1. Tipo de estudio

Investigación observacional, descriptiva de corte transversal, retrospectivo.

8.2. Sitio de estudio

El presente estudio se llevó a cabo en base a ensayos clínicos realizados en el laboratorio de diagnóstico LABCLINICS S.R.L. en la ciudad de La Paz, Bolivia.

8.3. Población y muestra

- Población

Se tuvo un total de 649 pacientes de ambos sexos, que acudieron al laboratorio clínico LABCLINICS, en la gestión 2021, de los cuales 419 fueron vacunados con la vacuna Sputnik V y 230 pacientes con la vacuna Sinopharm.

Según los criterios de inclusión, se tomaron los datos de los pacientes de ambos sexos, en diferentes rangos de edad y de mujeres que no estén en proceso de gestación,

Se tomó como punto de corte de anticuerpos neutralizantes, al valor de 30 unidades arbitrarias (AU)/ml, dato proporcionado por el laboratorio clínico LABCLINICS. Aquellos con valores menores a 30 AU/ml fueron considerados negativos, clasificando al grupo total de vacunados en dos, aquellos que no obtuvieron la suficiente cantidad de anticuerpos y aquellos que sí. De esta manera fueron excluidos 70 pacientes que no lograron obtener la cantidad suficiente de anticuerpos neutralizantes.

- Tamaño de muestra

Se utilizó un tipo de muestreo especial por conveniencia no probabilístico, donde se seleccionó a los individuos que cumplieron los criterios de inclusión para el presente trabajo, teniendo un total de 579 pacientes.

8.4. Técnicas y procedimientos

La determinación de Anticuerpos neutralizantes se realizó a través del método Inmunoensayo enzimático (ELISA) utilizando el equipo automatizado DSX y reactivos de la marca AMP Diagnostic, por el método semicuantitativo, de la actividad inhibidora de la unión de RBD - ACE2 inducida por anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Siguiendo el protocolo establecido y procedimientos internos del laboratorio clínico LABCLINICS S.R.L. (Ver anexo 1)

8.5. Análisis Estadístico

- Análisis descriptivo de las variables en estudio

La primera fase consta de un estudio descriptivo para establecer algunas características epidemiológicas (número de personas vacunadas en relación al sexo y la edad) de importancia clínica en la población de estudio.

- Análisis analítico de las variables en estudio

En la segunda fase se realizó un estudio comparativo para establecer las diferencias significativas de corte transversal, entre los diferentes grupos de estudio, tanto en la producción de anticuerpos neutralizantes tras 21 días del esquema completo de vacunación con Sputnik V y Sinopharm, de acuerdo al sexo y al tipo de vacunación recibida en diferentes grupos etarios.

Como medida paramétrica se utilizó el t Student con el fin de examinar las diferencias entre dos muestras independientes que tengan distribución normal y homogeneidad en sus varianzas, se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, para poder decidir la siguiente medición estadística, al presentar varianzas iguales se realiza la prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes, cuyos resultados nos indica el nivel de significancia respecto la generación de anticuerpos neutralizantes.

Observando la igualdad de varianzas, se vio conveniente la aplicación de la prueba de ANOVA para probar la igualdad de medias.

Para el análisis de descriptivo y analítico se utilizó los programas Microsoft Excel y el programa estadístico SPSS versión 29.

9. ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente trabajo fue parte del proyecto de Investigación COVID-19, autorizado y avalado por el laboratorio de alto prestigio, LABCLINICS S.R.L. Se resguardo la confidencialidad de cada paciente, trabajando solo con los códigos designados a cada uno de ellos. (Ver anexo 2)

10. RESULTADOS

10.1. Análisis Descriptivo

Se cuenta con un total de 649 pacientes de ambos sexos, que acudieron al laboratorio clínico LABCLINICS en la gestión 2021, de los cuales 419 fueron vacunados con Sputnik V y 230 pacientes con la vacuna Sinopharm.

Tabla 3. Distribución de las personas según tipo de vacuna administrada

VACUNA	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
Sputnik V	419	64,6
Sinopharm	230	35,4
Total	649	100,0

Se toma como valor de referencia de anticuerpos neutralizantes el valor de 30 unidades arbitrarias (AU/ml), dato proporcionado por el laboratorio clínico LABCLINICS. Aquellos con valores menores a 30 AU/ml fueron considerados negativos, clasificando al grupo total de vacunados en dos, aquellos que no obtuvieron la suficiente cantidad de anticuerpos y aquellos que sí, en total son 70 pacientes los que no obtuvieron los anticuerpos, por lo tanto, para el resto del análisis no fueron incluidos. El estudio se realizó con 579 pacientes que obtuvieron el puntaje mínimo de 30 AU/ml para ser incluidos en el estudio.

Tabla 4. Distribución de los pacientes que generaron anticuerpos neutralizantes

ANTICUERPOS	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
Sin anticuerpos	70	10,8
Con anticuerpos	579	89,2
Total	649	100,0

Del grupo de pacientes que han desarrollado la cantidad de anticuerpos neutralizantes necesarios, el 55,1 % (n=319) son mujeres y el 44,9 % (n=260) son hombres.

Un punto interesante que se observa es que el 16% de las observaciones excluidas por no haber generado los suficientes anticuerpos han sido hombres, mientras que sólo el 9% son mujeres.

Tabla 5. Distribución de pacientes con anticuerpos neutralizantes según sexo

SEXO	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
Hombres	260	44,9
Mujeres	319	55,1
Total	579	100,0

Tabla 6. Distribución de los pacientes con anticuerpos neutralizantes según grupo etario

GRUPO ETARIO (años)	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
10 - 19	9	1,6
20 - 29	34	5,9
30 - 39	84	14,5
40 - 49	137	23,7
50 - 59	148	25,6
60 - 69	94	16,2
≥ 70	73	12,6
Total	579	100,0

Se realiza un análisis de los resultados de anticuerpos neutralizantes de acuerdo a las características principales asociadas, tales como la vacuna utilizada, el sexo de los pacientes vacunados, la edad y sus resultados obtenidos.

También se toma en cuenta, a los pacientes que se realizaron las pruebas de anticuerpos neutralizantes, en el transcurso del mes de abril a agosto de la gestión 2021.

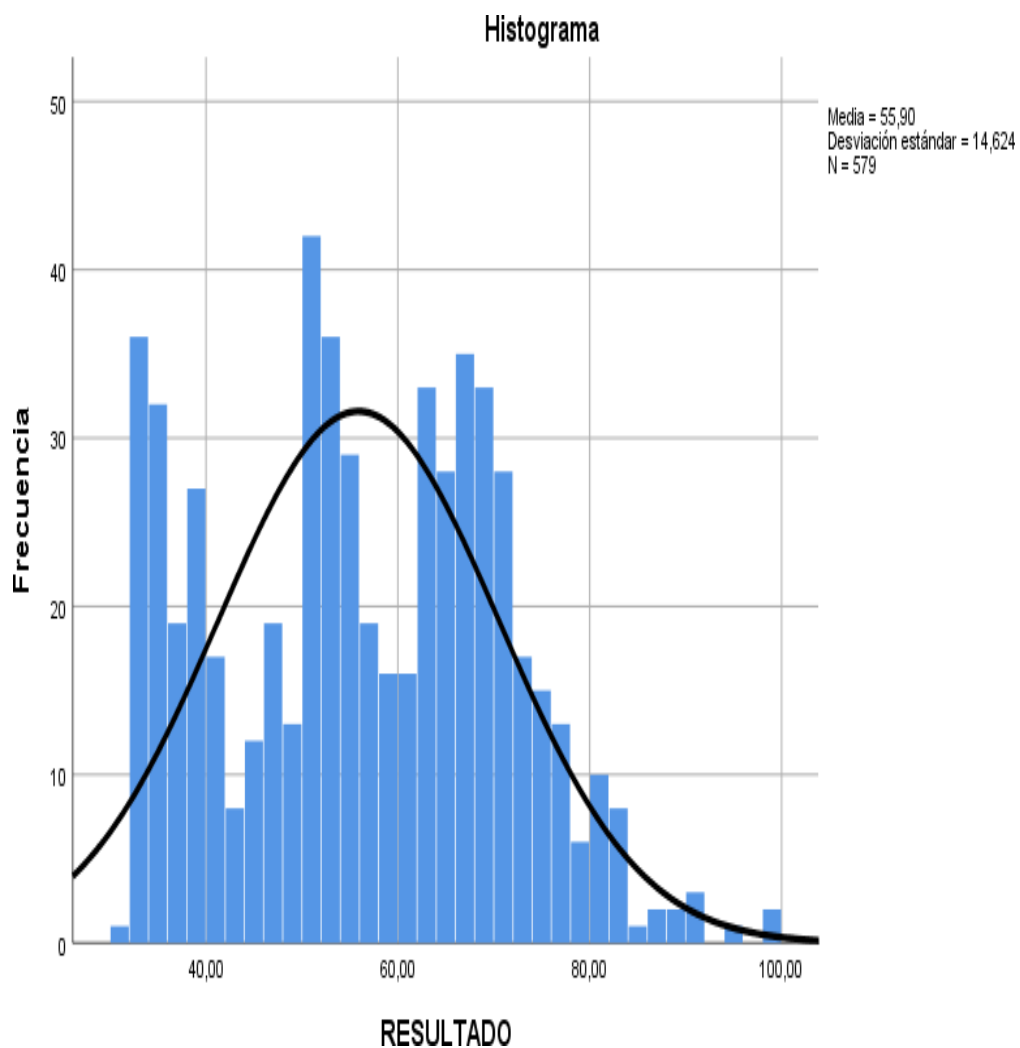
La estructura del total de las observaciones tiene como principales resultados los siguientes:

Tabla 7. Medidas descriptivas del total de los pacientes con anticuerpos neutralizantes

Estadístico			Error estándar	
RESULTADO	Media	55,90	0,61	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	54,71	
		Límite superior	57,09	
	Mediana	55,00		
	Varianza	213,87		
	Desviación estándar	14,62		
	Mínimo	31,00		
	Máximo	98,00		
	Rango	67,00		
	Rango intercuartil	22,00		
	Asimetría	0,079	0,10	
	Curtosis	-0,762	0,20	

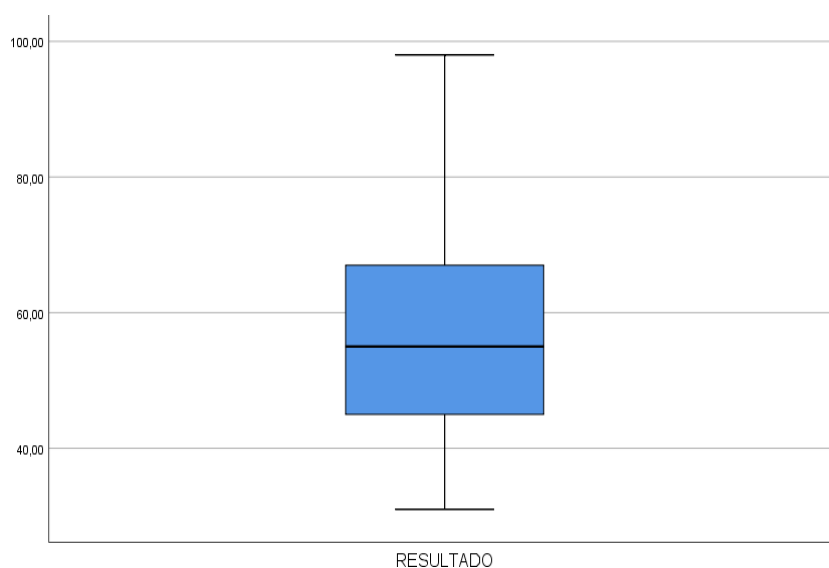
El gráfico 1, permite observar, la respuesta inmune ante la vacuna que los pacientes generaron, donde la media fue de 55,90 AU/ml con una desviación estándar de 14,62. Evidenciamos una curva simétrica, que nos indica que la distribución de la muestra es normal.

Gráfico 1. Histograma de la variable resultado de anticuerpos neutralizantes con la curva normal



Como se puede observar la distribución es casi simétrica y achatada como se puede ver en el gráfico siguiente, con una dispersión alta y un rango amplio, que no presenta datos atípicos y un rango intercuartílico normal.

Gráfico 2. Box plot de los resultados de los anticuerpos neutralizantes



La tabla 8, evidencia que el 64,4 % (n=373) de los pacientes recibieron la vacuna Sputnik V, mientras que el 35,6 % (n=206) de los pacientes fueron vacunados con Sinopharm.

Tabla 8. Distribución de los pacientes con anticuerpos neutralizantes según tipo de vacuna administrada

VACUNA ADMINISTRADA	FRECUENCIA (n)	PORCENTAJE (%)
Sputnik V	373	64,4
Sinopharm	206	35,6
Total	579	100,0

La tabla 9, evidencia que el mayor porcentaje de personas vacunadas son mujeres (319 pacientes de sexo femenino), sin embargo, cuando se hace el análisis de acuerdo a los grupos etarios, se observa que los hombres de 60 a 69 años de edad presentaron un mayor porcentaje respecto a la administración de la vacuna Sinopharm en comparación con la vacuna Sputnik V, que es diferente al comportamiento en el grupo de las mujeres.

Tabla 9. Distribución de la vacuna administrada según grupo etario y sexo del paciente

		Sexo				Total		
		Hombres		Mujeres		n	%	
		n	%	n	%			
Tipo de vacuna	Sputnik V	Edad 10 - 19	2	1,2	5	2,4	7	1,9
		20 - 29	13	8,0	12	5,7	25	6,7
		30 - 39	32	19,6	25	11,9	57	15,3
		40 - 49	32	19,6	55	26,2	87	23,3
		50 - 59	47	28,8	52	24,8	99	26,5
		60 - 69	16	9,8	34	16,2	50	13,4
		≥70	21	12,9	27	12,9	48	12,9
		Total	163	100,0	210	100,0	373	100,0
Tipo de vacuna	Sinopharm	Edad 10 - 19	2	2,1			2	1,0
		20 - 29	3	3,1	6	5,5	9	4,4
		30 - 39	13	13,4	14	12,8	27	13,1
		40 - 49	21	21,6	29	26,6	50	24,3
		50 - 59	20	20,6	29	26,6	49	23,8
		60 - 69	24	24,7	20	18,3	44	21,4
		≥70	14	14,4	11	10,1	25	12,1
		Total	97	100,0	109	100,0	206	100,0

De acuerdo a la tabla 10, las características principales que se observan respecto a las dos vacunas con relación a la cantidad de anticuerpos neutralizantes desarrollados, están las medias de tendencia central donde se puede ver una

diferencia de siete puntos en la cantidad de anticuerpos entre la Sputnik V y la Sinopharm, siendo esta media con una mayor variabilidad, donde el valor de la mediana (59,00 para la vacuna Sputnik V y 49,50 para la vacuna Sinopharm) en ambas vacunas es similar a sus medias.

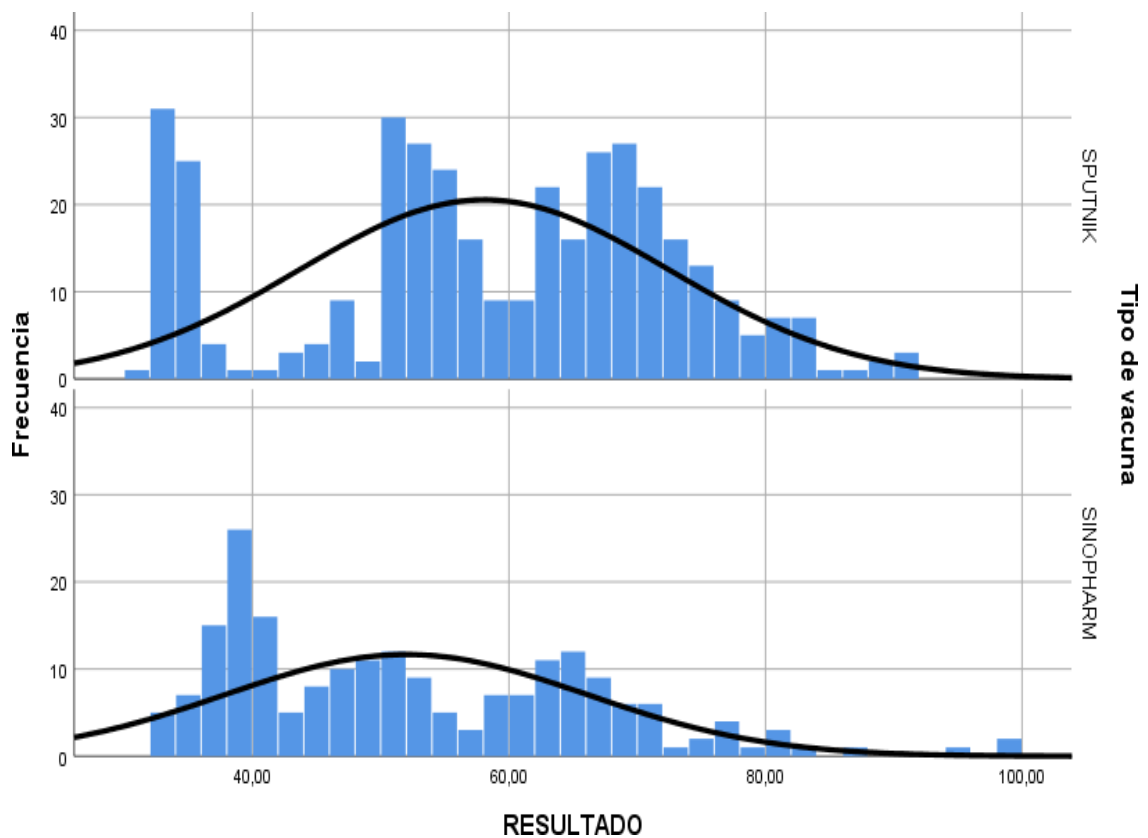
También de evidencia que la varianza (209,69) de la vacuna Sputnik V es mayor que de la vacuna Sinopharm (198,56), lo que implica una mayor variabilidad en los datos de anticuerpos neutralizantes desarrollados por la vacuna Sputnik V.

Tabla 10. Caracterización de los resultados de anticuerpos de los dos tipos de vacunas

		Sputnik V		Sinopharm	
		Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar
Media		58,07	0,74	51,98	0,98
95% de intervalo de confianza para la	Límite inferior	56,59		50,05	
Media	Límite superior	59,54		53,92	
Mediana		59,00		49,50	
Varianza		209,69		198,56	
Desviación estándar		14,48		14,09	
Mínimo		31,00		32,00	
Máximo		90,00		98,00	
Rango		59,00		66,00	
Rango intercuartil		19,00		24,00	
Asimetría		-0,270	0,126	0,750	0,169
Curtosis		-0,700	0,252	0,122	0,337

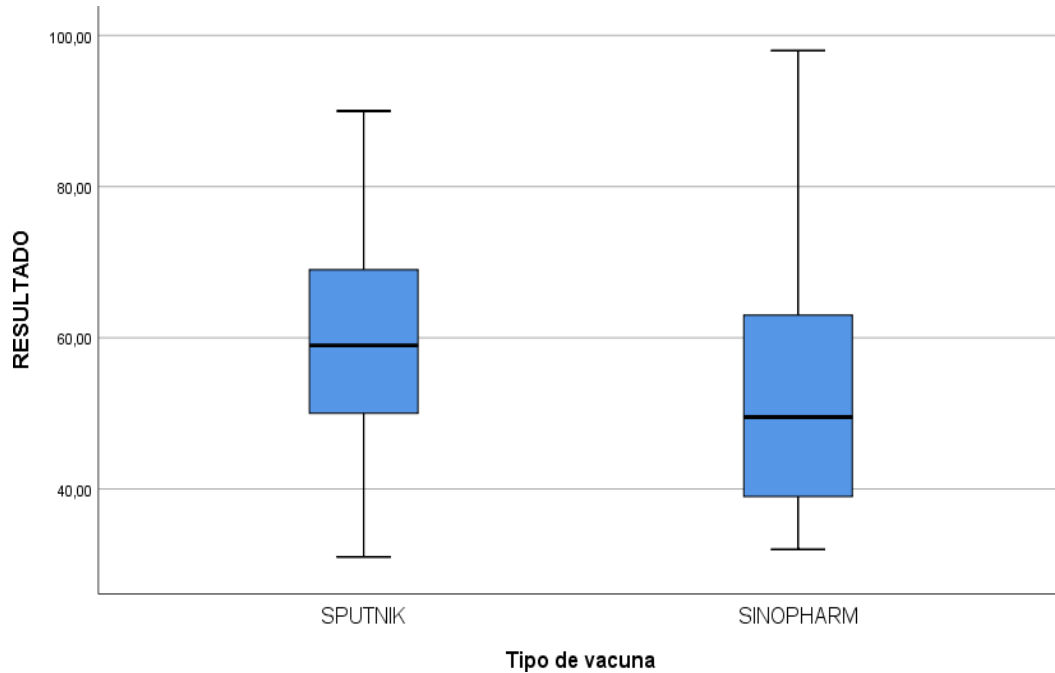
Como se observa en la gráfica 3, las formas de las dos distribuciones son diferentes, con un sesgo a la derecha en la vacuna Sinopharm, además de ser más plato cóncava o achatada en comparación a la distribución de la vacuna Sputnik V.

Gráfico 3. Histograma con curva normal, resultados de anticuerpos neutralizantes según la vacuna administrada a los pacientes.



En el gráfico 4, evidenciamos que los intervalos y el rango intercuartílico de la vacuna Sinopharm son más amplios en comparación a la vacuna Sputnik V, mientras que la dispersión es un poco superior en la Sputnik V, también se evidencia que la mediana es menor en la vacuna Sinopharm en comparación a la vacuna Sputnik V.

Gráfico 4. Blox plot de los resultados de los anticuerpos neutralizantes según tipo de vacuna



10.2. Análisis analítico

Para realizar el análisis de diferencias entre los dos tipos de vacunas, se utilizará la prueba t de Student, porque se evidenció que el comportamiento de ambas vacunas es diferente, conociendo que la vacuna Sputnik V presenta mejores características de respuesta al desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Para aplicar la prueba t de Student las variables en estudio deben tener una distribución normal, por lo tanto, se realiza el análisis de normalidad.

➤ Análisis de normalidad

Para el análisis de normalidad se aplica el test de Kolmogorov-Smirnov, que se utiliza para contrastar la normalidad de la distribución, sin embargo, este test

asume que se conocen la media y la varianza poblacional, que en la realidad eso no es posible, por lo tanto, se utilizará la modificación al test K-S denominado el test de Lilliefors, que asume una media y varianza poblacionales desconocidas y con este test se probará la normalidad.

Tabla 11. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		RESULTADO
Frecuencia (n)		579
Parámetros normales ^{a,b}	Media	55,90
	Desviación	14,62
Máximas diferencias extremas	Absoluto	0,08
	Positivo	0,08
	Negativo	-0,07
Estadístico de prueba		0,08
Sig. asintótica(bilateral)		0,00c

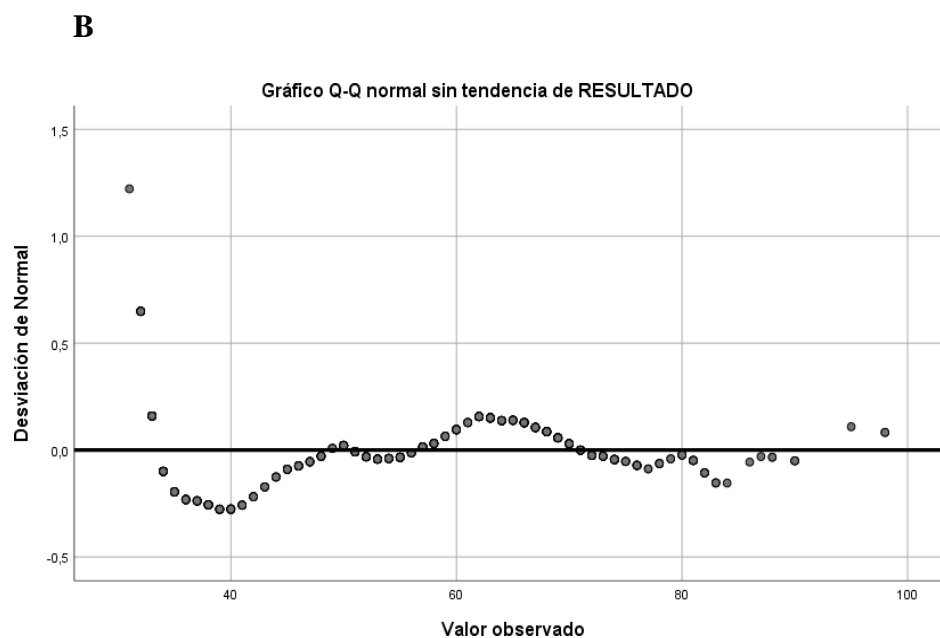
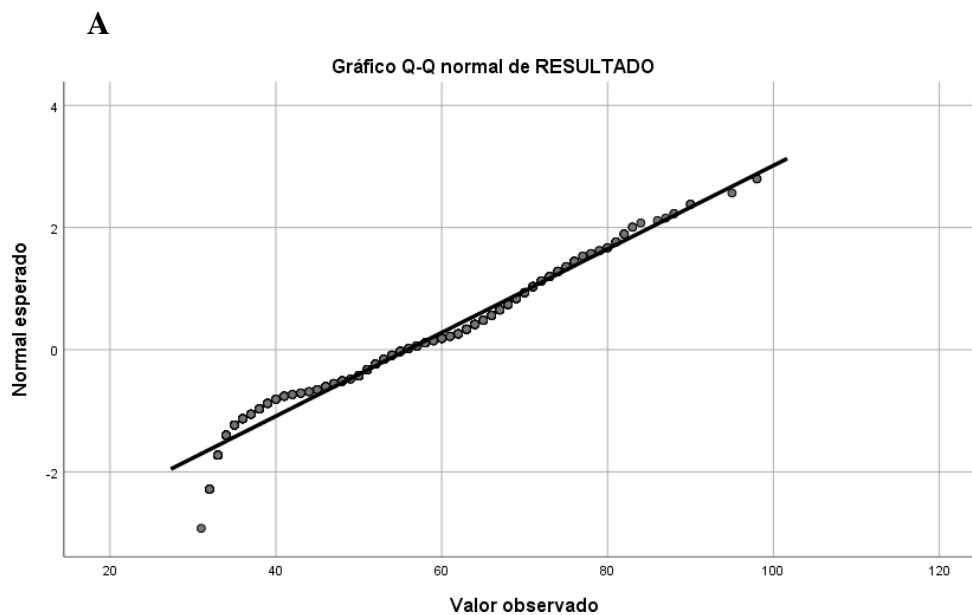
a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

Es así que se analiza la normalidad en la variable de resultado de anticuerpos neutralizantes, evidenciando que no tiene una distribución normal, así como tampoco al interior de cada grupo de vacuna, como se puede ver en las gráficas 5 A y B siguientes:

Gráfico 5. Distribución de la normalidad de los anticuerpos neutralizantes



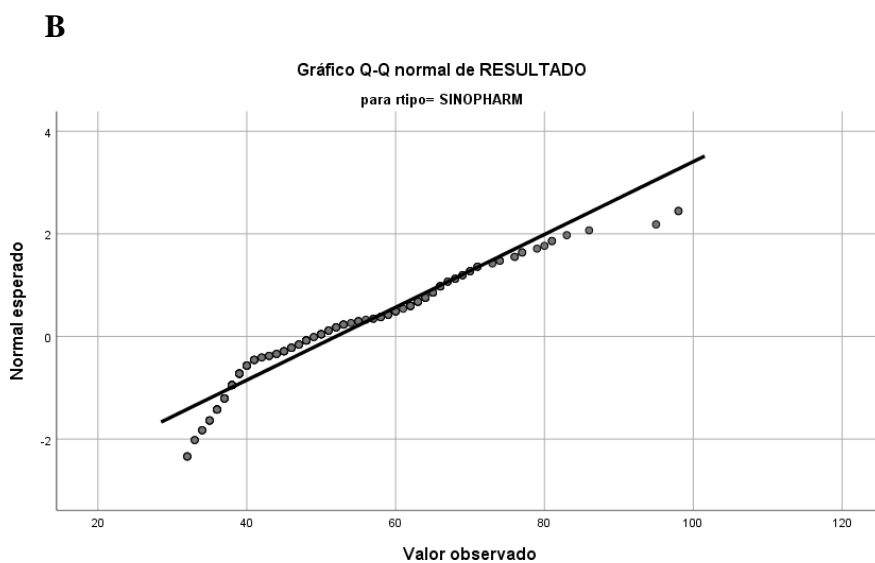
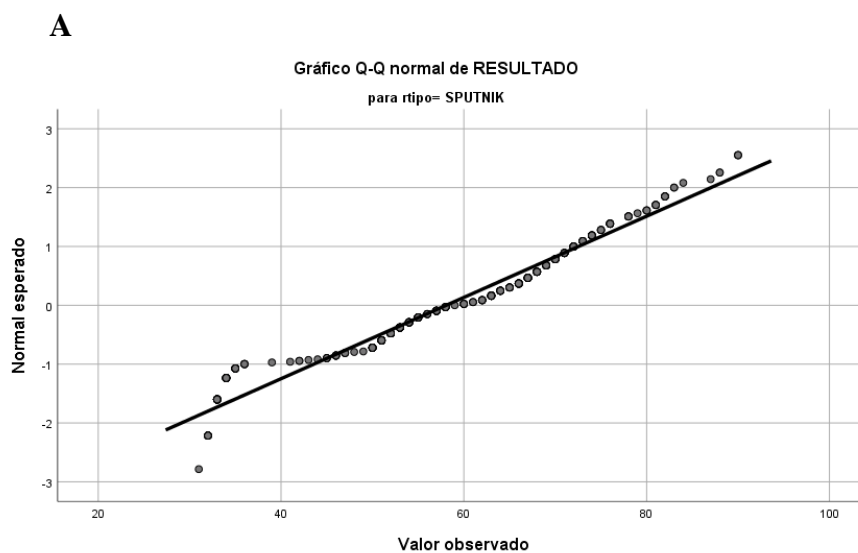
Puesto que la muestra es superior a 30, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, donde nos da un valor de significancia equivalente a $p=0,000$ para ambas vacunas administradas, donde aceptamos la hipótesis alterna que nos indica que la distribución en ambos grupos de estudio no presenta normalidad.

Tabla 12. Prueba de normalidad para el tipo de vacuna administrada

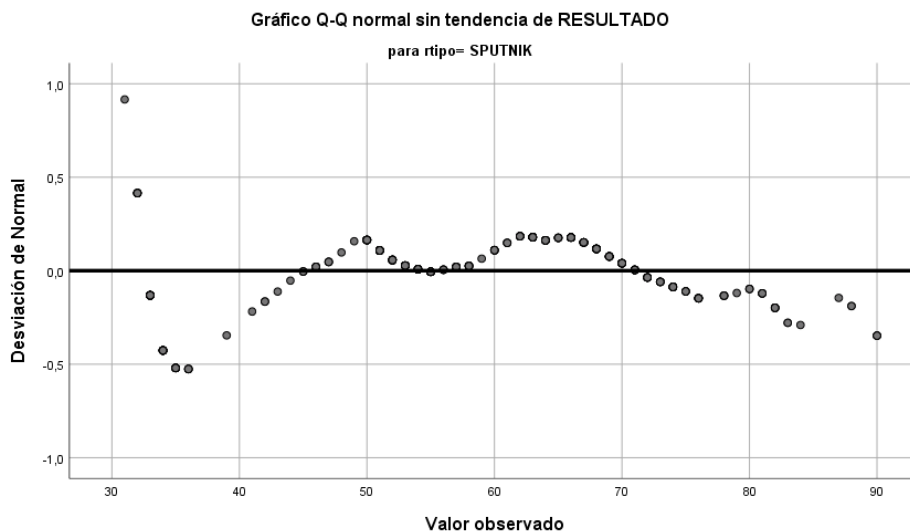
VACUNA	PRUEBA DE NORMALIDAD		
	Estadístico	gl	Sig.
Sinopharm	0,117	206	0,000
Sputnik V	0,100	373	0,000

En los gráficos 6 A, B, C y D, observamos la normalidad de tipo de Kolmogorov-Smirnov. Si bien se ha probado que no se ajusta a una distribución normal ni el total de las muestras, así como tampoco al interior de cada una de las vacunas, se realizará las pruebas de igualdad de varianzas para definir las pruebas estadísticas que serán utilizadas.

Gráfico 6. Distribución de la normalidad de tipo Kolmogorov-Smirnov de los anticuerpos neutralizantes

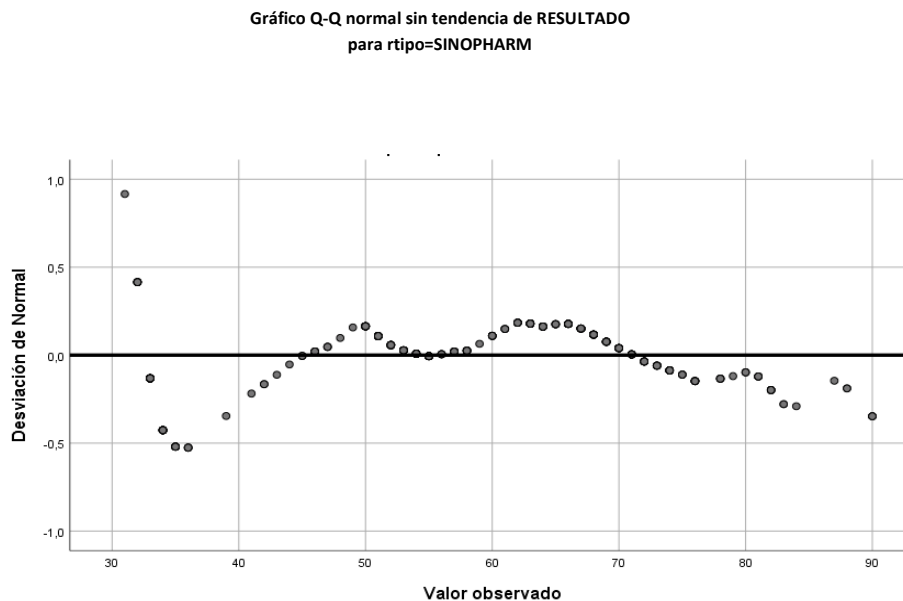


C



En el gráfico 6 C se realizó la corrección de significación de Lilliefors.

D



Uno de los pre-requisitos para poder utilizar la prueba t Student para medias de grupos independientes, es la homocedasticidad u homogeneidad de las varianzas poblacionales (σ^2). Para probar si existe homocedasticidad de varianzas, utilizaremos la prueba de Levene, basada en el análisis de varianza.

Tabla 13. Prueba de homogeneidad de varianzas para la comparación de las dos vacunas

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
RESULTADO	Se basa en la media	0,09	1	577	0,76
	Se basa en la mediana	0,29	1	577	0,58
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	0,29	1	576,72	0,58
	Se basa en la Media recortada	0,19	1	577	0,66

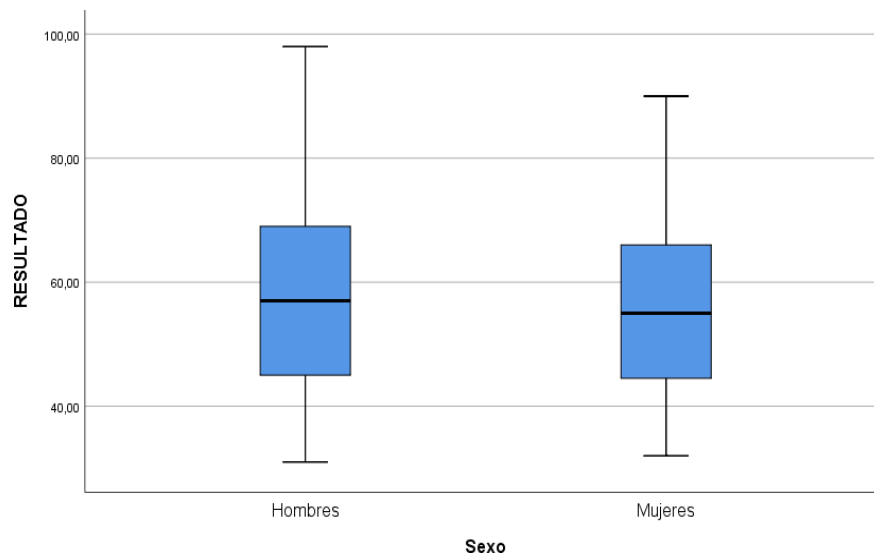
A través de esta prueba buscamos dar por válido el análisis posterior de ANOVA y prueba t referido a la interacción que existe entre el sexo o la edad con relación a la generación de anticuerpos neutralizantes y si las diferencias entre grupos que implican un resultado favorable a una determinada vacuna, es decir, dependiendo de cada tipo de vacuna y la mayor generación de anticuerpos neutralizantes.

De esta manera a partir de la tabla 13 podemos observar que la significancia (p) es mayor a 0.05, por lo tanto, no se puede rechazar la hipótesis nula (H_0) que afirma que las varianzas son iguales.

Los valores respecto a todas las medidas de tendencia central tienen significancias mucho más altas que 0.05, esto reafirma el hecho que las varianzas no son diferentes. A partir de esta información da por válida las pruebas siguientes, que compararan grupos por sexo o por edad con respecto a la generación de anticuerpos según el tipo de vacuna.

El gráfico 7, permite evidenciar que el rango intercuartílico es mayor en hombres en comparación a las mujeres, los hombres presentan una mediana ligeramente elevada en comparación a las mujeres, así como también el grupo de los varones presentan una distribución más amplia. Ambos grupos no presentan datos atípicos.

Gráfico 7. Box plot de los resultados de los anticuerpos según el sexo



Se hace el análisis de la igualdad de varianzas y la prueba de normalidad para la variable sexo, los resultados muestran que para este caso las varianzas no son iguales con un nivel de significancia de 0.002 por lo que la hipótesis nula de igualdad se rechaza.

Tabla 14. Prueba t Student de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas	
		F	Sig.
RESULTADO	Se asumen varianzas iguales	9,819	0,002

En la prueba de normalidad, para el presente caso se muestra también gráficamente y se observa que tampoco el supuesto de normalidad se cumple.

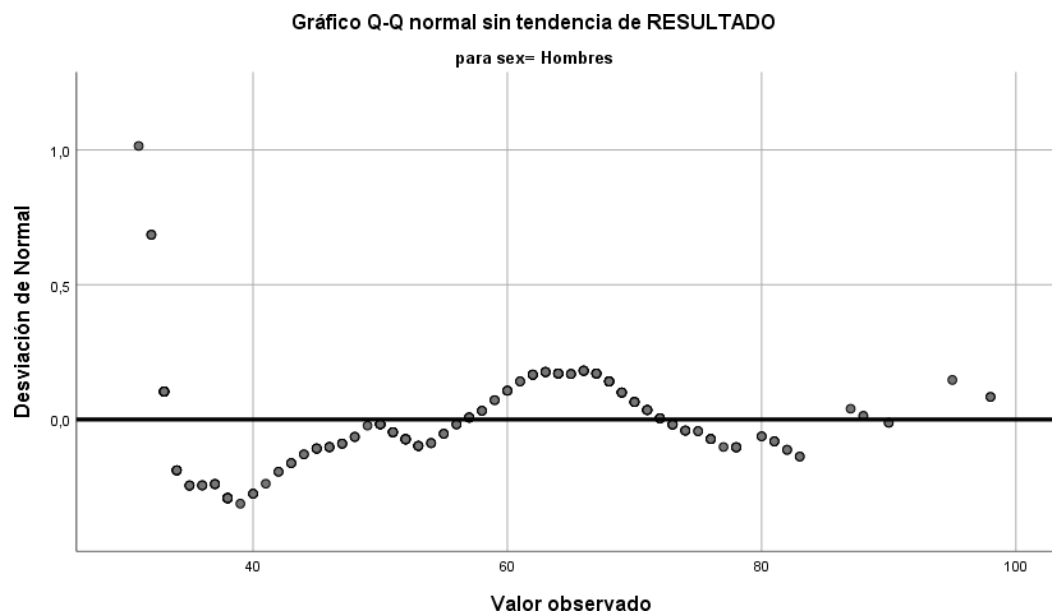
Tabla 15. Prueba de normalidad para valores de anticuerpos neutralizantes según sexo

	Sexo	Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Estadístico	gl	Sig.
RESULTADO	Hombres	0,086	260	0,000
	Mujeres	0,084	319	0,000

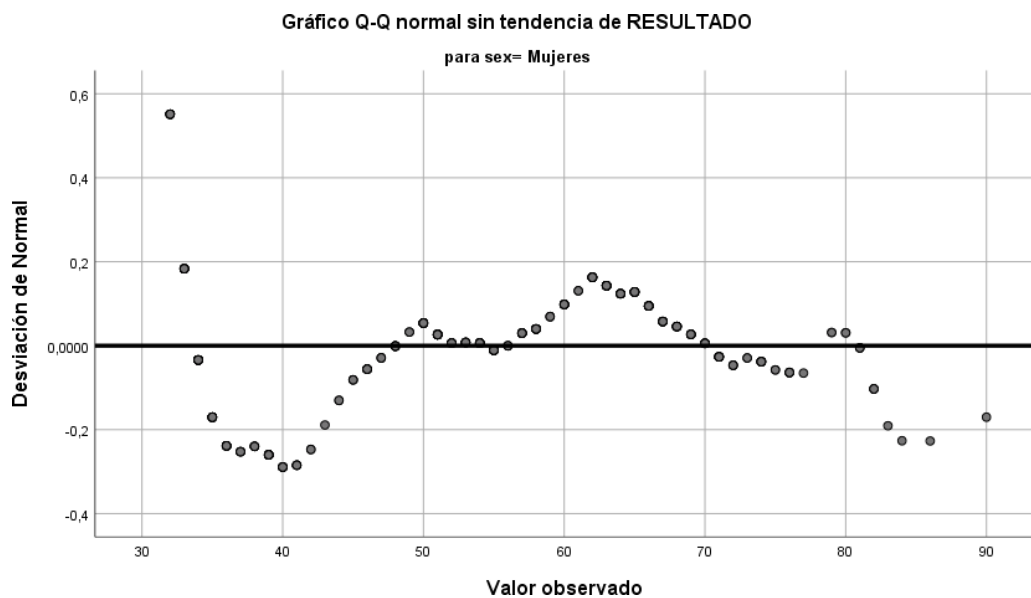
En primer lugar, vemos la interacción de la generación de anticuerpos neutralizantes según el sexo del paciente, al ver las siguientes gráficas, vemos que no existe una distribución normal en ambos grupos.

Gráfico 8. Distribución de la normalidad de tipo Kolmogorov-Smirnov del sexo del paciente

A



B



Al no presentar varianzas iguales se realiza la prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes, cuyos resultados nos indica que el nivel de significancia de es de $p= 0,160$ por tanto podemos indicar no hay diferencia apreciable en la generación de anticuerpos neutralizantes, de acuerdo al sexo.

Tabla 16. Resumen de contrastes de hipótesis según edad del paciente

Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
La distribución de RESULTADO es la misma entre categorías de Sexo.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	0,160	Conserve hipótesis nula.

Se realiza las pruebas correspondientes para los resultados de anticuerpos neutralizantes, según los grupos etarios, inicialmente se realiza la prueba de igualdad de varianzas y la de normalidad para decidir que prueba se debe aplicar.

Como se observa en la siguiente tabla se tiene que, si existe igualdad de varianzas, siendo significativas para todas las alternativas superiores a 0.05 que es el valor de comparación para p .

Tabla 17. Prueba de homogeneidad de varianzas

		Estadístico de Levene	gl ¹	gl ²	Sig.
RESULTADO	Se basa en la media	0,89	6	572	0,49
	Se basa en la mediana	0,91	6	572	0,48
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	0,91	6	558,10	0,48
	Se basa en la media recortada	0,89	6	572	0,49

En ambos casos y como se observa en la siguiente tabla el supuesto de normalidad se cumple para los grupos de 10 a 19, 20 a 29 y 30 a 39 años, al ser sus significancias superiores a 0.05 y siendo la hipótesis nula (H_0) que la distribución es normal esta no puede ser rechazada. En los otros grupos mayores a 40 años, las significancias son menores a 0.05 por lo tanto se debe rechazar la hipótesis nula y concluir para estos grupos que no se ajustaría una distribución normal.

Tabla 18. Pruebas de normalidad para edad del paciente

	Edad	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
RESULTADO	10 – 19	0,14	9	0,20*	0,95	9	0,70
	20 – 29	0,13	34	0,19*	0,96	34	0,32
	30 – 39	0,06	84	0,20*	0,98	84	0,21
	40 – 49	0,08	137	0,02	0,97	137	0,00
	50 – 59	0,11	148	0,00	0,96	148	0,00
	60 – 69	0,14	94	0,00	0,93	94	0,00
	≥ 70	0,14	73	0,00	0,93	73	0,00

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

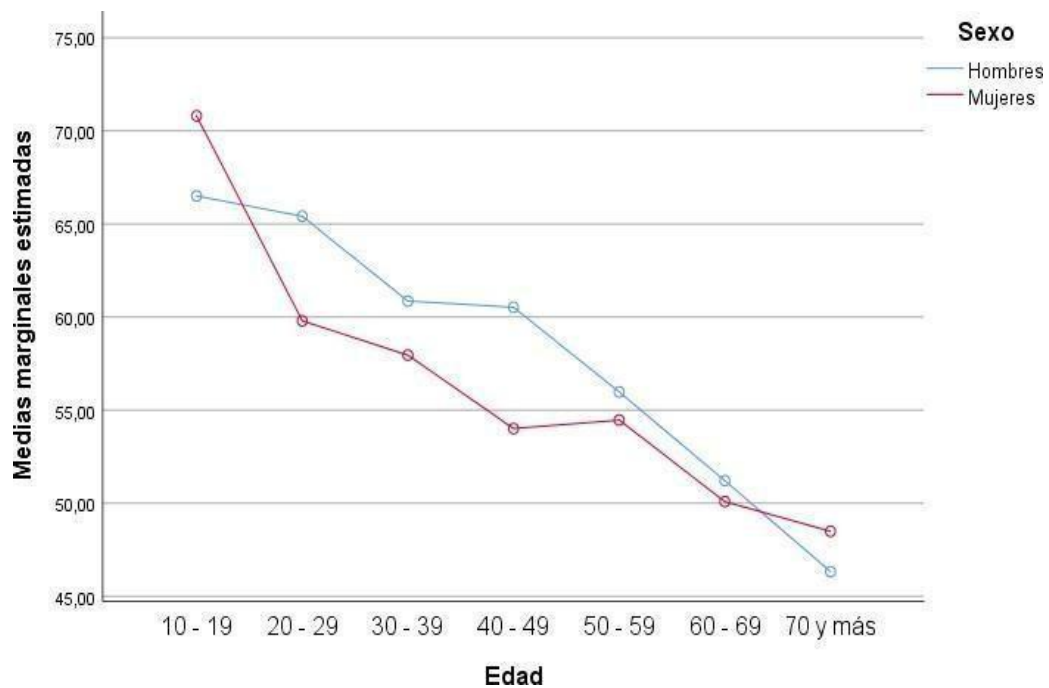
Si bien, se tiene que para algunos grupos etarios no se cumple con el supuesto de normalidad, si se cumple la igualdad de varianzas, así que sí es adecuada la aplicación de la prueba de ANOVA para probar la igualdad de medias.

Tabla 19. ANOVA para edad en relación a los anticuerpos neutralizantes

RESULTADO	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	12455,12	6	2075,85	10,68	0,000
Dentro de grupos	111161,46	572	194,34		
Total	123616,58	578			

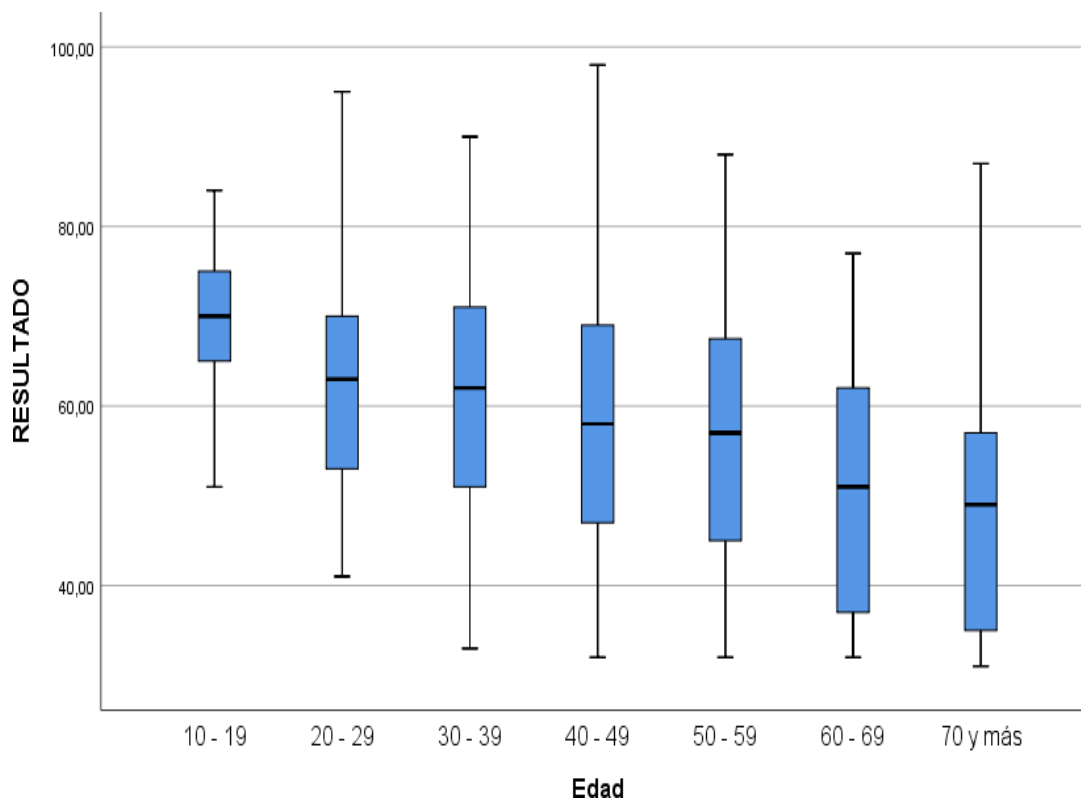
Los resultados muestran que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias, por lo tanto, sí existen diferencias en la cantidad de anticuerpos desarrollados de acuerdo a los grupos etarios y esto se puede observar en el siguiente gráfico que muestra cómo va disminuyendo la mediana conforme la edad es mayor y los intervalos son más amplios.

Gráfico 9. Análisis de la relación de, edad, sexo y tipo de vacuna Administrada.



En el siguiente gráfico podemos observar que el grupo etario que presentó una distribución más amplia fue de 40 a 49 años, también evidenciamos que el grupo etario que presentó la media baja fue el grupo etario ≥ 70 años y el grupo etario que presentó un rango intercuartílico más amplio fue el de 60 a 69 años.

Gráfico 10. Diferencias entre grupos etarios, presentando diferencias en la cantidad de anticuerpos dependiendo de la edad



Finalmente se tiene que, sí existen diferencias significativas entre grupos etarios, presentando diferencias en la cantidad de anticuerpos dependiendo de la edad, a mayor edad menor cantidad de anticuerpos neutralizantes, además observamos que si influye la vacuna administrada en estas diferencias.

11. DISCUSIÓN

La pandemia a nivel mundial a causa por el COVID-19, evidenció las falencias que presentan los hospitales y el equipo de salud ante un contagio masivo de COVID-19 y sobre todo ante la emergencia sanitaria que se presentó en ese entonces por las complicaciones a nivel pulmonar causando el fallecimiento de millones de personas.

Muchas empresas farmacéuticas a nivel mundial, trabajaron en el desarrollo de nuevas estrategias, tanto en el tratamiento como en la prevención de las complicaciones por el COVID-19, se desarrolló vacunas que emplean diversas mecanismos para combatir las posibles complicaciones y muertes tras el contagio de COVID-19, por la emergencia sanitaria en ese entonces, no hubo el tiempo necesario para la evaluación de la eficacia de las vacunas en diferentes poblaciones que presentan rasgos genéticos que hacen que el virus presente una mutación, haciendo que las vacunas no sean efectivas tras su administración, por lo tanto, diversos estudios realizados en la evaluación de anticuerpos neutralizantes en países desarrollados indicaron que las vacunas que no utilizan S "bloqueada" previa a la fusión produzcan niveles más bajos de anticuerpos neutralizantes y, por lo tanto, pueden ser menos eficaces contra la infección, incluso si protegen contra la COVID-19 grave (Vacunas Sanders RW & Moore JP Virus, 2021). De hecho, un régimen de dos dosis de la vacuna basada en ChAdOx1 de AstraZeneca, que no usa una S "bloqueada", no protegió contra la COVID-19 de leve a moderada en Sudáfrica, donde el 93 % de los casos de COVID-19 en los participantes del ensayo fueron causados por la variante B.1.351 (Madhi SA et al. 2021). Al igual que la vacuna AstraZeneca ChAdOx1, la vacuna Sputnik V (Gam-COVID-Vac) se basa en la expresión vectorial de adenovirus de una secuencia S nativa, en lugar de una S 34 "bloqueada" previa a la fusión. Aunque la vacuna Sputnik V tiene una eficacia de vacuna informada del 91,6 % en el análisis intermedio de los ensayos de fase 3 realizados en Rusia entre el 7 de septiembre y el 24 de noviembre de 2020, ninguno de los VOC mencionados anteriormente ni los linajes

independientes que contenían la mutación E484K prevalecieron en Rusia. Dado que la vacuna Sputnik ahora se usa no solo en Rusia, sino también en países como Argentina, Bolivia, México y Hungría, donde algunos de los COV y los linajes emergentes que portan la mutación E484K están más extendidos, es fundamental evaluar la actividad neutralizante de la vacuna Sputnik V que provocó respuestas de anticuerpos contra estos COV afines y picos mutantes.

Estudios realizados en pruebas diagnósticas para la determinación de anticuerpos contra el virus SARSCoV-2, permite la identificación de exposición previa a la COVID-19; sin embargo, se conoce que estos títulos están influenciados por diversos factores fisiológicos, como la edad, sexo, gravedad de la enfermedad y días de la infección aguda (Long et al., 2020). Los anticuerpos neutralizantes son considerados un buen marcador para la medición de las respuestas humorales ante la administración de vacunas que tienen como finalidad disminuir la sintomatología o la gravedad tras el contacto con el virus (Muruato et al., 2020).

Por lo expuesto, realizamos un análisis de la respuesta humoral ante la administración de las vacunas Sinopharm y Sputnik V en relación a la edad y el sexo del paciente, con el fin de determinar si estas variables fisiológicas influyen en la respuesta inmunológica, para discriminar que vacuna es más efectiva en mujeres u hombres y a qué edad se desarrolla más o menos anticuerpos neutralizantes.

Relación de la respuesta de las vacunas (Sputnik V y/o Sinopharm) con el sexo del paciente

En el presente estudio observamos, la interacción de la generación de anticuerpos neutralizantes según el sexo del paciente, al observar los resultados obtenidos, tenemos que no existe una diferencia evidente, haciendo las pruebas estadísticas correspondientes vemos que tampoco existen diferencias significativas según el sexo de la persona y la respuesta humoral contra el SARS-CoV-2 tras la

administración de las vacunas Sinopharm y Sputnik V. De acuerdo a la prueba realizada no hay diferencia entre los dos grupos, por lo tanto, de acuerdo al sexo no hay diferencia apreciable en la generación de anticuerpos. Sin embargo, contamos con un 44,9 % de sexo femenino y 55,1% de sexo masculino, como vemos la diferencia del porcentaje de la muestra según el sexo no es significativo.

Estudios previos indican una fuerte asociación entre las respuestas de TNF- α y la actividad neutralizante en pacientes masculinos; sin embargo, tal correlación no se apreció en el sexo femenino. Varios estudios recientes también revelaron que el sexo femenino exhibe respuestas inmunitarias innatas y adaptativas más altas. Además, también se observó una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en las mujeres en comparación con los hombres. Al mismo tiempo indican que las respuestas de las células T como el factor clave para el desarrollo de anticuerpos y encontraron una gran diversidad, tanto en términos de la naturaleza como de la magnitud de la respuesta. (Eraslan, B. et al, 2022).

En un estudio realizado por Córdova E. col. en la ciudad de Buenos Aires-Argentina en la gestión 2021, donde evaluaron la respuesta de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en participantes vacunados con el esquema completo de Sputnik V, indican que no hubo una variación significativa respecto al sexo del paciente. Sabemos que la determinación de los Anticuerpos Neutralizantes no son la única prueba para verificar la eficacia de las vacunas, pero si tiene la función de un biomarcador para pronosticar la respuesta humoral contra la infección de SARS-CoV-2 (Córdova E. et al., 2021)

Relación de la respuesta de las vacunas (SPUTNIK y/o SINOPHARM) con la edad del paciente.

El sistema inmunológico cambia con la edad en casi todos los aspectos, lo que generalmente resulta en una disminución de la inmunidad a los patógenos con el

aumento de la edad, es decir que mientras más años transcurran para una persona, la respuesta inmunológica ante el contacto de los microorganismos será deficiente, provocando que la sintomatología de diversas patologías sea más evidente llevando hasta el fallecimiento.

Esta capacidad disminuida del sistema inmunológico envejecido es clínicamente evidente, ya que el envejecimiento se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad por diversas infecciones y reducciones significativas en la eficacia de la vacuna (Yoshikawa TT., 2000). Por lo tanto, a medida que el coronavirus emergente SARS-CoV-2 comenzó a circular por el mundo a principios de 2020, era razonable esperar que la población de edad avanzada pudiera ser especialmente susceptible a los peores resultados de la COVID-19, la enfermedad causada por el SARS-CoV-2. De hecho, los datos de Wuhan, China, mostraron que la edad era el principal factor de riesgo asociado con la progresión de la COVID-19 al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la insuficiencia orgánica terminal. (Wu C., et al., 2020).

COVID-19 ha cobrado un precio devastador en toda la población, pero particularmente en los adultos mayores. Al 24 de mayo de 2021, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informaron casi 590 000 muertes totales por COVID-19 solo en los Estados Unidos, y se estima que el 80 % de esas muertes ocurrieron en personas de 65 años o más (Rastreador de datos de COVID de referencia de 5 a 17 años, la tasa de hospitalización y muerte por COVID-19 es aproximadamente 1300 veces mayor en personas de 65 a 74 años, y 8700 veces mayor en personas de 85 años o más en el Estados Unidos (Rastreador de datos de COVID de los Centros para el Control de Enfermedades, 2021) . Si bien las personas mayores tienen una mayor prevalencia de comorbilidades que también se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de COVID-19 grave, incluidas las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal

crónica, el cáncer y otras (Bajgain KT, et al. 2021), la edad cronológica sigue siendo el único factor de riesgo de mortalidad por COVID-19 (Ho FK, et al. 2020). Los resultados de la investigación demuestran que si existen diferencias en la cantidad de anticuerpos generados contra SARS-CoV-2 esto de acuerdo a la edad, si bien la mayor cantidad de población (28,8 %) del sexo masculino fue de 50- 59 años de edad y del sexo femenino (20,6%) en el mismo intervalo de grupo etario, por otro lado vemos una población mayor (14,4%) del sexo femenino con un grupo etario de 70 a más años de edad, mientras que del sexo masculino (12,9%) del mismo intervalo de edad es similar al del sexo femenino. Evaluando la edad del paciente vemos que conforme la edad es mayor y los intervalos son más amplios, es decir que a más edad del participante los anticuerpos neutralizantes que se generan como respuesta a las vacunas (SPUTNIK y/o SINOPHARM) van disminuyendo. Por lo tanto, se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si existe una eficacia sostenida en personas mayores

Un estudio más reciente con BNT162b2 mostró que las personas mayores de 80 años tenían títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 más bajos diecisiete días después de la segunda dosis en comparación con los menores de 60 años, incluido el 31 % sin anticuerpos neutralizantes detectables (Müller L, et al, 2021). Aun así, muchas personas ya han sido infectadas con SARS-CoV-2, y los efectos a largo plazo de esta infección aún no se han detallado ampliamente. Las infecciones crónicas, como el CMV, afectan en gran medida los fenotipos del envejecimiento, y es posible que la COVID-19 también deje una huella duradera en la fisiología humana.

12. CONCLUSIONES

- Se evidencia que no existe diferencia significativa entre la producción de Anticuerpos Neutralizantes entre varones y mujeres vacunadas con Sinopharm o Sputnik V, es decir que el sexo del paciente no influye en la producción de anticuerpos.
- En pacientes mayores de 70 años independientemente del sexo, los anticuerpos neutralizantes disminuyen independientemente de los días después de la vacunación, por tanto, el punto de corte sería 70 años en adelante.
- Si existen diferencias entre grupos etarios, presentando diferencias en la cantidad de anticuerpos dependiendo de la edad, a mayor edad menor cantidad de anticuerpos, además que si influye la vacuna en estas diferencias.
- Por los resultados obtenidos podemos indicar que la respuesta humoral contra SARS-COV2 conferida por las vacunas Sinopharm y Sputnik V no se ve afectada por el sexo del paciente pero si por la edad del mismo, se conoce que mientras más años tenga una persona su inmunidad disminuye y es apto para ser más vulnerable a contagios por microorganismos, como se evidenció en el trabajo realizado, los pacientes mayores de 70 años presentan una producción de anticuerpos disminuido en comparación al grupo etario de 20 años para adelante.

13. BIBLIOGRAFÍA

- Addetia, A. (2020). Los anticuerpos neutralizantes se correlacionan con la protección contra el SARS-CoV-2 en humanos durante un brote en un barco pesquero con una alta tasa de ataque. *J. Clin. Microbiol*, 58.
- Andrei, M. M., & Lucía, S. S. (2021). Eficacia y eficiencia de las vacunas Sputnik V® y Sinopharm® mediante control de anticuerpos neutralizantes en personal de salud de la Caja Petrolera de Salud, La Paz, Bolivia. *Respirar*, 13(4), 167–174. <https://respirar.alatorax.org/index.php/respirar/article/view/90>
- Andrew, R., Nick, L., Oliver, P., Wendy, B., Jeff, B., Alesandro, C., Tom, C., Tom, P., David, R., & Erik, V. (s/f). COVID-19 Genomics Consortium UK (CoG-UK). Caracterización genómica preliminar de un linaje emergente de SARS-CoV-2 en el Reino Unido definido por un nuevo conjunto de mutaciones de pico.
- Assadiasl, S., Fatahi, Y., Zavvar, M., & Nicknam, M. H. (2020). COVID-19: importancia de los estudios. *Hum*, 28(4), 287–297.
- Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... COVE Study Group. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *The New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Bajgain, K. T., Badal, S., & Bajgain, B. B. (2021). MJ Prevalencia de comorbilidades entre personas con COVID-19: una revisión rápida de la literatura actual. *Am J Infect Control*, 49, 238–246.
- Bauch, C., & Oraby, T. (2013). Evaluación del potencial pandémico del MERS-CoV. *Lanceta*, 382(9893), 662–664.
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., & Dodd, L. E. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *Reply. N. Engl. J. Med*, 383.
- Boni, M. F. (2020). Orígenes evolutivos del linaje del sarbecovirus SARS-CoV-2 responsable de la pandemia de COVID-19. *Nat Microbiol*, 382.
- Boulware, D. R., Pullen, M. F., Bangdiwala, A. S., Pastick, K. A., Lofgren, S. M., Okafor, E. C., Skipper, C. P., Nascene, A. A., Nicol, M. R., Abassi, M., Engen, N. W., Cheng, M. P., LaBar, D., Lothar, S. A., MacKenzie, L. J., Drobot, G., Marten, N., Zarychanski, R., Kelly, L. E., ... Hullsiek, K. H. (2020). A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(6), 517–525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>

- Brennan, G., Kitzman, J. O., Rothenburg, S., & Shendure, J. (2014). Geballe AP Amplificación de genes adaptativos como paso intermedio en la expansión del rango de huéspedes del virus. *Patog de PLoS*, 10(3).
- Burrell, C., Howard, C., & Murphy, F. (s/f). Prensa Académica; Estados Unidos: 2016. *Virología médica de Fenner y White*.
- Chan, J. F., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K., Chu, H., & Yang, J. (s/f). Un grupo familiar de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 que indica transmisión de persona a persona: un estudio de un grupo familiar. *Lanceta*.
- Chandrashekar, A., Liu, J., Martinot, A. J., McMahan, K., Mercado, N. B., Peter, L., Tostanoski, L. H., Yu, J., Maliga, Z., Nekorchuk, M., Busman-Sahay, K., Terry, M., Wrijil, L. M., Ducat, S., Martinez, D. R., Atyeo, C., Fischinger, S., Burke, J. S., Slein, M. D., ... Barouch, D. H. (2020). SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6505), 812–817. <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., & Han, Y. (s/f). Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., & Han, Y. (2020). Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo *Lancet*. 395, 507–551.
- Choi, B. (2020). Persistencia y evolución del SARS-CoV-2 en un huésped inmunocomprometido. *N. ingl. J. Med*, 383, 2291–2293.
- Comisión Nacional de Salud (NHC) de la República Popular China. (s/f). En Suiza: 2020. OMS: informe de situación de la enfermedad por coronavirus 2019 (Vol. 4).
- COVID-19 pandemic by country /COVID-19 pandemic in South America/ *Epidemics in Bolivia*. 2020
- Deng, W., Bao, L., Liu, J., Xiao, C., Liu, J., Xue, J., Lv, Q., Qi, F., Gao, H., Yu, P., Xu, Y., Qu, Y., Li, F., Xiang, Z., Yu, H., Gong, S., Liu, M., Wang, G., Wang, S., ... Qin, C. (2020). Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6505), 818–823. <https://doi.org/10.1126/science.abc5343>
- Dogan, M., Kozhaya, L., Placek, L., Gunter, C., Yigit, M., & Hardy, R. (2021). Los ensayos de neutralización y pruebas específicas del SARS-CoV-2 revelan la amplia gama de la respuesta inmunológica humoral al virus. *Biol común*, 4(1).
- Domingo, P., Mur, I., Pomar, V., Corominas, H., Casademont, J., & De Benito, N. (2020). The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID- 19). *EBioMedicine*, 58.

- Earle, K. A., Ambrosino, D. M., Fiore-Gartland, A., Goldblatt, D., Gilbert, P. B., Siber, G. R., Dull, P., & Plotkin, S. A. (2021). Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*, 39(32), 4423–4428.
- Eraslan, B., Brown, E., & Benson, M. (2022). Los análisis funcionales y el inmunoperfilado de células individuales descubren diferencias específicas de sexo en el desarrollo de la memoria inmunológica contra el SARS-CoV2.
- Fang, Y., & Nie, Y. (2020). PennyDinámica de transmisión del brote de COVID-19 y efectividad de las intervenciones gubernamentales: un análisis basado en datos. *J. J Med Virol*, 92(6), 645–659.
- Figueiredo-Campos, P., Blankenhaus, B., Mota, C., Gomes, A., Serrano, M., & Ariotti, S. (2020). Seroprevalencia de estudios anti-SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 y voluntarios sanos hasta 6 meses después del inicio de la enfermedad. *Eur J Immunol*, 50(12), 2025–2040.
- Garcia-Beltran, W. F., Lam, E. C., Astudillo, M. G., Yang, D., Miller, T. E., Feldman, J., Hauser, B. M., Caradonna, T. M., Clayton, K. L., Nitido, A. D., Murali, M. R., Alter, G., Charles, R. C., Dighe, A., Branda, J. A., Lennerz, J. K., Lingwood, D., Schmidt, A. G., Iafrate, A. J., & Balazs, A. B. (2021). COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell*, 184(2), 476-488.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.015>
- Glowacka, S., Müller, P., Allen, E., & Soilleux, S. (2011). Evidencia de que TMPRSS2 activa la proteína de punta del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo para la fusión de membranas y reduce el control viral por la respuesta inmune humoral. *J Virol*, 85(9), 4122–4134.
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D., Sidorov, I. A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. En bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- Grünewald, D. S. T. (2021, julio 15). Comparación de 9 vacunas contra la COVID-19. Medscape. https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906665_2
- Guan, Y., Zheng, B. J., He, Y. Q., Liu, X. L., & Zhuang, Z. X. (2003). Cheung CL Aislamiento y caracterización de virus relacionados con el coronavirus del SARS en animales del sur de China. *Ciencias*, 302(5643), 276–278.
- Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri, A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., Franceschini, E., Cuomo, G., Orlando, G., Borghi, V., Santoro, A., Di Gaetano, M., Puzzolante, C., Carli, F., Bedini, A., Corradi, L., Fantini, R., Castaniere, I., Tabbi, L., ... Mussini, C. (2020). Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet. Rheumatology*, 2(8), e474–e484.

- Haidere, M. F., Ratan, Z. A., Nowroz, S., Zaman, S. B., Jung, Y.-J., Hosseinzadeh, H., & Cho, J. Y. (2021). COVID-19 vaccine: Critical questions with complicated answers. *Biomolecules & Therapeutics*, 29(1), 1–10. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.178>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & Van Goor, H. (2004). Distribución tisular de la proteína ACE2, el receptor funcional del coronavirus del SARS. Un primer paso en la comprensión de la patogenia del SARS. *J. Pathol*, 203(2), 631–637.
- Hassan, A. O., Case, J. B., Winkler, E. S., Thackray, L. B., Kafai, N. M., Bailey, A. L., McCune, B. T., Fox, J. M., Chen, R. E., Alsoussi, W. B., Turner, J. S., Schmitz, A. J., Lei, T., Shrihari, S., Keeler, S. P., Fremont, D. H., Greco, S., McCray, P. B., Jr, Perlman, S., ... Diamond, M. S. (2020). A SARS-CoV-2 infection model in mice demonstrates protection by neutralizing antibodies. *Cell*, 182(3), 744-753.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.011>
- Ho, F. K. (2020). ¿La edad avanzada está asociada con la mortalidad por COVID-19 en ausencia de otros factores de riesgo? Estudio de cohorte de población general de 470.034 participantes. *PLoS One*, 15.
- Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., & Elmahi, E. (2020). Group Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Hu, Z., Zhang, J., Jiang, Z., Han, S., Yan, S., Zhuang, D., Hu, R., & Zhang, B. (2020). Efficacy of Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: Results of a Randomized Clinical Trial. *medRxiv*.
- Huang, C. (2020). Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet*, 395, 497–506.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., & Hu, Y. (2019). Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lanceta*. 2020 Organización Mundial de la Salud (OMS) Informe de situación del nuevo coronavirus, 9.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., & Hu, Y. (2020). Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan. *China Lancet*, 395(10223), 497–506.
- Hughes, J., Wilson, M., Luby, S., Gurley, E., & Hossain, M. (2009). Transmisión de la infección humana por el virus Nipah. *Clin Infect Dis*, 49(11), 1743–1748.
- Hui, D. S., Ia, E., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., & Dar, O. (2020). La continua amenaza epidémica de 2019-nCoV de los nuevos coronavirus para la salud mundial: el último brote de nuevos coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *Int J Infect Dis*, 91, 264–266.

- Importación y transmisión de persona a persona de un nuevo coronavirus en Vietnam. (2020). *N Engl J Med*.
- Instrucciones de uso: LightMix Modular SARS y Wuhan CoV E- gene. (2020). En Instrucciones de uso: LightMix Modular SARS y Wuhan CoV E-gene Berlin: TIB MolBiol.
- Instrucciones de uso: LightMix modular SARS y Wuhan CoV E-gene, TIB MolBiol. (2020). *TIB MolBiol*.
- Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E (2020). Persistencia de coronavirus en superficies inanimadas y su inactivación con agentes biocidas. *Infección J Hosp*.
- Karuna, S., Li, S. S., Grant, S., Walsh, S. R., Frank, I., & Casapia, M. (2021). Respuestas de anticuerpos neutralizantes a lo largo del tiempo en individuos demográfica y clínicamente diversos recuperados de la infección por SARS-CoV-2 en los Estados Unidos y Perú: un estudio de cohorte. *PLoS Med*, 18(12).
- Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E. E., Bhattacharya, T., & Foley, B. (2020). COVID-19 Genomics Group Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*, 182, 812–827.
- Kramer, A., Schweke, I., & Kampf, G. (2006). ¿Cuánto tiempo persisten los patógenos nosocomiales en superficies inanimadas? Una revisión sistemática. *BMC Infect Dis*, 6.
- Kumari, D., Singh, S., Kumari, M., Gupta, H., Chauhan, D., Singh, K., Rao Eslavath, M., Bhushan, B., Dogra, V., Bargotyia, M., Bhattar, S., Gupta, U., Hussain, J., Jain, S., Meena, R., Varshney, R., Ganju, L., & Singh, Y. (2023). Flow cytometry profiling of cellular immune response in COVID-19 infected, recovered and vaccinated individuals. *Immunobiology*, 228(3), 152392. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2023.152392>
- Lemieux, J., Siddle, K. J., Shaw, B. M., Loreth, C., Schaffner, S., Gladden-Young, A., Adams, G., Fink, T., Tomkins-Tinch, C. H., & Krasilnikova, L. (s/f). Phylogenetic Analysis of SARS-CoV-2 in the Boston Area Highlights the Role of Recurrent Importation and Superspreading Events.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., & Tong, Y. (2020). Dinámica de transmisión temprana en Wuhan, China, de la nueva neumonía infectada por coronavirus. *N Engl J Med*, 382(13), 1199–1207.
- Liu, X., Wang, J., Xu, X., Liao, G., Chen, Y., & Hu, C. H. (2020). Patrones de respuesta de estudios IgG e IgM en pacientes con COVID-19. *Los microbios emergentes infectan*, 9, 1269–1274.
- Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., & Rocklöv, J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 27(2). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>

- Logunov, D. Y. (2021). Seguridad y eficacia de una vacuna COVID-19 heteróloga de refuerzo primario basada en vectores rAd26 y rAd5: un análisis intermedio de un ensayo controlado aleatorizado de fase 3 en Rusia. *Lancet*, 397, 671–681.
- Lu H., Stratton CW, Tang YW (2020). Brote de neumonía de etiología desconocida en Wuhan China: el misterio y el milagro. *JMed Virol*.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., & Wu, H. (s/f). Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus de 2019: implicaciones para los orígenes del virus y la unión al receptor. *Lanceta*.
- Lu, W., Tang, G., Zhang, L., & Corlett, R. (2020). Decodificación de la evolución y transmisiones del nuevo coronavirus de neumonía (SARS-CoV-2) utilizando datos genómicos completos. *ChinaXiv*. Preimpresión.
- Madhi, S. A. (2021). Eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 frente a la variante B.1.351 . N. ingl. *J.Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102214>
- Menachery, V. D., Yount, B. L., Sims, A. C., Debbink, K., Agnihothram, S. S., Gralinski, L. E., Graham, R. L., Scobey, T., Plante, J. A., & Royal, S. R. (2016). SARS-like WIV1- CoV poised for human emergence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 3048–3053.
- Mercado, N. B., Zahn, R., Wegmann, F., Loos, C., Chandrashekar, A., Yu, J., Liu, J., Peter, L., McMahan, K., Tostanoski, L. H., He, X., Martinez, D. R., Rutten, L., Bos, R., van Manen, D., Vellinga, J., Custers, J., Langedijk, J. P., Kwaks, T., ... Barouch, D. H. (2020). Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 583–588.
- Ministerio de salud. (Internet) Disponible desde: <https://www.minsalud.gob.bo/>(Acceso el 14 de abril de 2021)
- Müller, L. (2021). Respuesta inmune dependiente de la edad a la vacuna Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19. *Clin Infect Dis*.
- Murin, C. D., Wilson, I. A., & Ward, A. B. (2019). Respuestas de pruebas a infecciones virales: una perspectiva estructural a través de tres virus envueltos diferentes. *Nat Microbiol*, 4(5), 734–747.
- Organización Mundial De La, S. (2020). Vigilancia mundial de la infección humana por el nuevo coronavirus.
- Pasquevich, K. A., Coria, L. M., Ceballos, A., Mazzitelli, B., Rodriguez, J. M., Demaría, A., Pueblas Castro, C., Bruno, L., Saposnik, L., Salvatori, M., Varese, A., González, S., González Martínez, V. V., Geffner, J., Álvarez, D., del Priore, S. A., Hernando Insua, A. C., Kaufmann, I. G., Di María, A., ... Laboratorio Pablo Cassará R&D and CMC for ARVAC CG consortium. (2023). Safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 Gamma variant RBD-based protein adjuvanted vaccine used as booster in healthy adults. *Nature Communications*, 14(1).

- Plante, J. A., Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Johnson, B. A., Lokugamage, K. G., Zhang, X., Muruato, A. E., Zou, J., Fontes-Garfias, C. R., Mirchandani, D., Scharton, D., Bilello, J. P., Ku, Z., An, Z., Kalveram, B., Freiberg, A. N., Menachery, V. D., Xie, X., ... Shi, P.-Y. (2021). Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*, 592(7852), 116–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>
- Rastreador de datos de COVID de los Centros para el Control de Enfermedades. (2021). 2021.
- Rogers, T. F., Zhao, F., Huang, D., Beutler, N., Burns, A., He, W.-T., Limbo, O., Smith, C., Song, G., Woehl, J., Yang, L., Abbott, R. K., Callaghan, S., Garcia, E., Hurtado, J., Parren, M., Peng, L., Ramirez, S., Ricketts, J., Burton, D. R. (2020). Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6506), 956–963. <https://doi.org/10.1126/science.abc7520>
- Sanders, V., Moore, R., & Virus, J. P. (2021). Virus: las proteínas prefieren las prolinas. *Microbio huésped celular*, 29, 327–333.
- Seow, J., Graham, C., Merrick, B., Acors, S., Pickering, S., & Steel, K. (2020). Observación longitudinal y disminución de las respuestas de los resultados neutralizantes en los tres meses posteriores a la infección por SARS-CoV-2 en humanos. *Nat Microbiol*, 5(12), 1598–1607.
- Siemieniuk, R. A., Bartoszko, J. J., Ge, L., Zeraatkar, D., Izcovich, A., Kum, E., Pardo-Hernandez, H., Rochwerg, B., Lamontagne, F., & Han, M. A. (2020). Drug treatments for covid- 19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 370.
- Smits, S. L., Lang, A., Van Den Brand, J. M., & Leijten, L. M. (2010). Eijkemans MJ Respuesta innata exacerbada del huésped al SARS-CoV en primates no humanos de edad avanzada. *Patog de PLoS*, 6(2).
- Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., Wu, Y., Xiao, W., Liu, S., Chen, E., Chen, W., Wang, X., Yang, J., Lin, J., Zhao, Q., Yan, Y., Xie, Z., Li, D., Yang, Y., ... Xie, Q. (2020). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 369, m1849.
- Tegally H. et al (2020). Aparición y rápida propagación de un nuevo linaje de coronavirus 2 relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) con múltiples mutaciones de pico en Sudáfrica. *bioRxiv*
- Totura, A. L. (2012). Baric RS Patogénesis del coronavirus del SARS: respuestas inmunitarias innatas del huésped y antagonismo viral del interferón. *Curr Opin Virol*, 2, 264–275.
- Ullah, W., Abdullah, H. M., Roomi, S., Sattar, Y., Almas, T., Narayana Gowda, S., Saeed, R., Mukhtar, M., Ahmad, A., & Oliver, T. (2020). Safety and Efficacy of

- Hydroxychloroquine in COVID- 19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med. Res*, 12, 483–491.
- Van Boheemen, S., De Graaf, M., & Lauber, C. (2012). Caracterización genómica de un coronavirus recientemente descubierto asociado con el síndrome de dificultad respiratoria aguda en humanos *MBio*. 3(6), e00473-e512.
- Vs Raj, H., Smits, D. H., & Ma Müller, R. (2013). La dipeptidil peptidasa 4 es un receptor funcional para el emergente coronavirus humano-EMC. *Naturaleza*, 495, 251–254.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., & Baric, F. (2020). Reconocimiento de receptores por el nuevo coronavirus de Wuhan: un análisis basado en estudios estructurales del SARS de una década de duración. *J Virol*.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Reconocimiento de receptores por el nuevo coronavirus de Wuhan: un análisis basado en estudios estructurales del SARS de una década. *J Virol*.
- Wang, C. (2020). GF Gao Un nuevo brote de coronavirus de preocupación mundial para la salud *La lanceta*.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., & Zhang, J. (s/f). Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *JAMA*.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang, N., Shi, X., Jiang, L., Zhang, S., Wang, D., & Tong, P. (2013). Estructura del dominio de unión al receptor de pico MERS-CoV complejo con el receptor humano DPP4. *Cell Res*, 23(8).
- Wang, Y., Zhang, L., Sang, L., Ye, F., Ruan, S., & Zhong, B. (2020). Cinética de la carga viral y respuesta de anticuerpos en relación con la gravedad de COVID-19. *J Clin Investig*, 130(10), 5235–5244.
- Weisblum, Y. (2020). Escapar de los anticuerpos neutralizantes por las variantes de proteína de pico de SARS-CoV-2. *Elife*, 9.
- Wibmer CK et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 (2021) escapa a la neutralización por plasma de donante de COVID-19 de Sudáfrica. *Nat. Medicina*. doi: 10.1038/s41591-021-01285-x.
- WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. (s/f). Who.int. Recuperado el 3 de agosto de 2023, de <https://covid19.who.int/>
- Wong, C. K., Lam, C. W., Wu, A. K., Ip, W. K., & Lee, N. L. (2004). Chan IH Citocinas

- y quimiocinas inflamatorias en plasma en el síndrome respiratorio agudo severo. *Clin Exp Immunol*, 136(1), 95–103.
- Wu, C. (2020). Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 Neumonía en Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 180, 934–943.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., & Canción, Z.-G. (2020). Un nuevo coronavirus asociado con enfermedad respiratoria humana en China. *Naturaleza*, 1–5.
- Yang, F. (2020). Características epidemiológicas y clínicas de 91 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Zhejiang, China: una serie de casos multicéntrica retrospectiva QJM. *Int J Med*, 113(7), 474–481.
- Yang, Y., Sugimoto, J. D., Halloran, M. E., Basta, N. E., Chao, D. L., & Matrajt, L. (2009). Transmisibilidad y control del virus de la influenza pandémica A (H1N1). *Ciencias*, 326(5953), 729–733.
- Yoshikawa TT Epidemiología y aspectos singulares del envejecimiento y las enfermedades infecciosas. (2000). *Clin Infect Dis*, 30, 931–933.
- Yu, J., Ouyang, W., & Chua, C. (2020). Xie Transmisión del SARS-CoV-2 en pacientes oncológicos de un hospital terciario de Wuhan medRxiv.
- Yu, J., Tostanoski, L. H., Peter, L., Mercado, N. B., McMahan, K., Mahrokhian, S. H., Nkolola, J. P., Liu, J., Li, Z., & Chandrashekar, A. (2020). DNA vaccine protection against SARS- CoV-2 in rhesus macaques. *Science*, 369, 806–811.
- Y. Yin, RG Wunderink (2018) MERS, SARS y otros coronavirus como causas de neumonía *Respirología* , 23 (2), pp. 130;13.
- Zaki, A. M., Van Boheemen, S., & Bestebroer, T. M. (2012). Osterhaus AD, Fouchier RA Aislamiento de un nuevo coronavirus de un hombre con neumonía en Arabia Saudita. *N Engl J Med*, 367(19), 1814–1820.
- Zhou P., Yang XL, Wang XG, Hu B., Zhang L., Zhang W. (2020). Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen en murciélagos. *Naturaleza*.
- Zhong, N., Zheng, B., Li, Y., Poon, L., Xie, Z., & Chan, K. (2003). Epidemiología y causa del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) en Guangdong, República Popular China, en febrero de. *The Lancet*, 362(9393), 1353–1358.
- Zhou, M., & Zhang, X. (s/f). Qu Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una actualización clínica *Front Med* (2020). 1–10.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., & Song, J. (2019). Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *N Engl J Med*.

ANEXOS

Anexo 1

A. TOMADE MUESTRA SANGUINEA (Método al Vacío)

1. Materiales

- Tubos de colección con activador de la coagulación y gel separador
- Ligadura
- Algodones
- Alcohol antiséptico (75 %)
- Aguja (21G)
- Adaptador para tubos al vacío
- Gradilla

2. Procedimiento

- Desinfectar el lugar de punción con alcohol de 75 %. Una vez desinfectada la zona de punción no se debe palpar nuevamente la vena.
- Aplicar el compresor venoso mientras canalizamos la vena. Retirarlo en el momento que la sangre comienza a fluir en el primer tubo en caso de extracción al vacío, pues se debe evitar la estasis venosa.
- Durante la punción, el porta tubos (Vacío) debe estar colocado en un ángulo

aproximado de 15° con respecto al brazo.

- Asegurarse de que el sistema de vacío ha recogido el volumen de sangre adecuado. Una exacta proporción de sangre y anticoagulante es fundamental en el proceso analítico
- Homogeneizar los tubos varias veces por inversión. Esencial para asegurar una perfecta mezcla de la sangre con activador de la coagulación
- Mientras se retira la aguja se aplicará una gasa, haciendo presión, sobre la zona de punción.



Figura 5. Toma de muestra sanguínea por el método al vacío que Permite disminuir los errores en la fasepre analítica.

- Las muestras sanguíneas serán codificadas y centrifugadas a 2500 RPM durante 15 minutos para obtener suero.



Figura 6. Centrifuga con rotor de ángulo fijo.

B. PROCEDIMIENTO CLÍNICO

1. Materiales para la determinación de Ac. Neutralizantes anti-SARS-Cov2

- Micropipetas calibradas (200 y 10 μ L) y puntas plásticas desechables.
- Agua de calidad EIA: (bidestilada o desionizada, tratada con carbón para remover químicos oxidantes usados como desinfectantes).
- Temporizador con un rango de 60 minutos como mínimo.
- Papel absorbente.
- Incubadora termostática de microplacas ELISA, calibrada, capaz de proporcionar una temperatura de +37 °C.
- Lector calibrado de micro pocillos ELISA con filtros de 450 nm (lectura) y 620-630nm (blanco).
- Lavador calibrado de microplacas ELISA.
- Vórtex o similar.
 - Reactivos

El producto contiene reactivos para 96 pruebas en cribado y 12 pruebas de titulación de neutralización.

- Microplaca
- Control negativo
- Control positivo
- Conjugado I(ACE2-biotin)
- Conjugado II (Streptavidin-HRP)
- Diluyente de ensayo
- Cromógeno/substrato
- Solución de lavado concentrado
- Ácido sulfúrico

2. Procedimiento

Esquema de ensayo de cribado.

Método	Operaciones
DILAS	50 ul
Controles y muestras	100 ul
1ra incubación	60 min
Temperatura	+37°C
Lavado	n° 5 ciclos de soaking de 20'' Ó n° 6 ciclos sin soaking
Conjugante Complejo	100 ul
2da incubación	45 min
Temperatura	+37°C
lavado	n° 5 ciclos de soaking 20'' Ó n° 6 ciclos sin soaking
TMB/H2O2	100 ul
3ra incubación	10 min
Temperature	r.t.
Ácido sulfúrico	100 ul
Lectura OD	450nm /620-630nm

Ensayo de titulación neutralizante:

1. Se prepara el complejo conjugado ACE2-SAV. Se colocará una tira por cada muestra a titular en el soporte de micro pocillos.
2. Dispensar 100 µL de Control negativo en todos los demás pozos de la tira(de AaH).
3. Dispensar 100 µL de muestra en el pocillo A y mezcle 5 veces el contenido del pocillo (dilución 1:2) por aspiración / dispensación.
4. Colocar los últimos 100 µL aspirados en el pocillo adyacente B y mezcle 5 veces el contenido del pocillo (dilución 1:4) por aspiración / dispensación).
5. Repita la operación de dilución hasta que esté incluido el pozo G (dilución 1:128). Desechar los últimos 100 µL aspirados. El pocillo restante H se utiliza como control de unión al 100 % (B0).
6. Dispensar 50 µL de DILAS en todos los pocillos.
7. Continuar con las incubaciones y las operaciones indicadas anteriormente para el ensayo de detección.

Ejemplo de esquema de dispensación para el ensayo de detección:

		Microplaca											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	BLK	S4											
B	NC	S5											
C	NC	S6											
D	NC	S7											
E	PC	S8											
F	S1	S9											
G	S2	S10											
H	S3	S11											

Leyenda: NC = Control Negativo PC = Control Positivo S = Muestra

Esquema para la titulación de neutralización:

		Microplaca											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2x												
B	4x												
C	8x												
D	16x												
E	32x												
F	64x												
G	128x												
H	NC												

Legenda: NC = Control Negativo PC = Control Positivo S = Muestra

- El cálculo de los resultados se realizará mediante el sistema operativo de una estación de trabajo automatizada ELISA.

Interpretación de resultados

En el ensayo de titulación, para correlacionar mejor con los títulos obtenidos en el ensayo de neutralización "in vivo" (VNT o pVNT), título ELISA 1: 4 ~ título VNT 1:40.

$$NC \times 0.5 = \text{Cut-Off (Co)}$$

Los resultados se interpretan como se informa en la siguiente tabla:

Co/S	Interpretación en valoración
< 1	Negativo para neutralizar anticuerpos
≥ 1	Positivo para neutralizar anticuerpos



Figura 7. Equipo DSX, totalmente automatizado con cuatro platos Elisa y capacidad para realizar ensayos múltiples por plato.

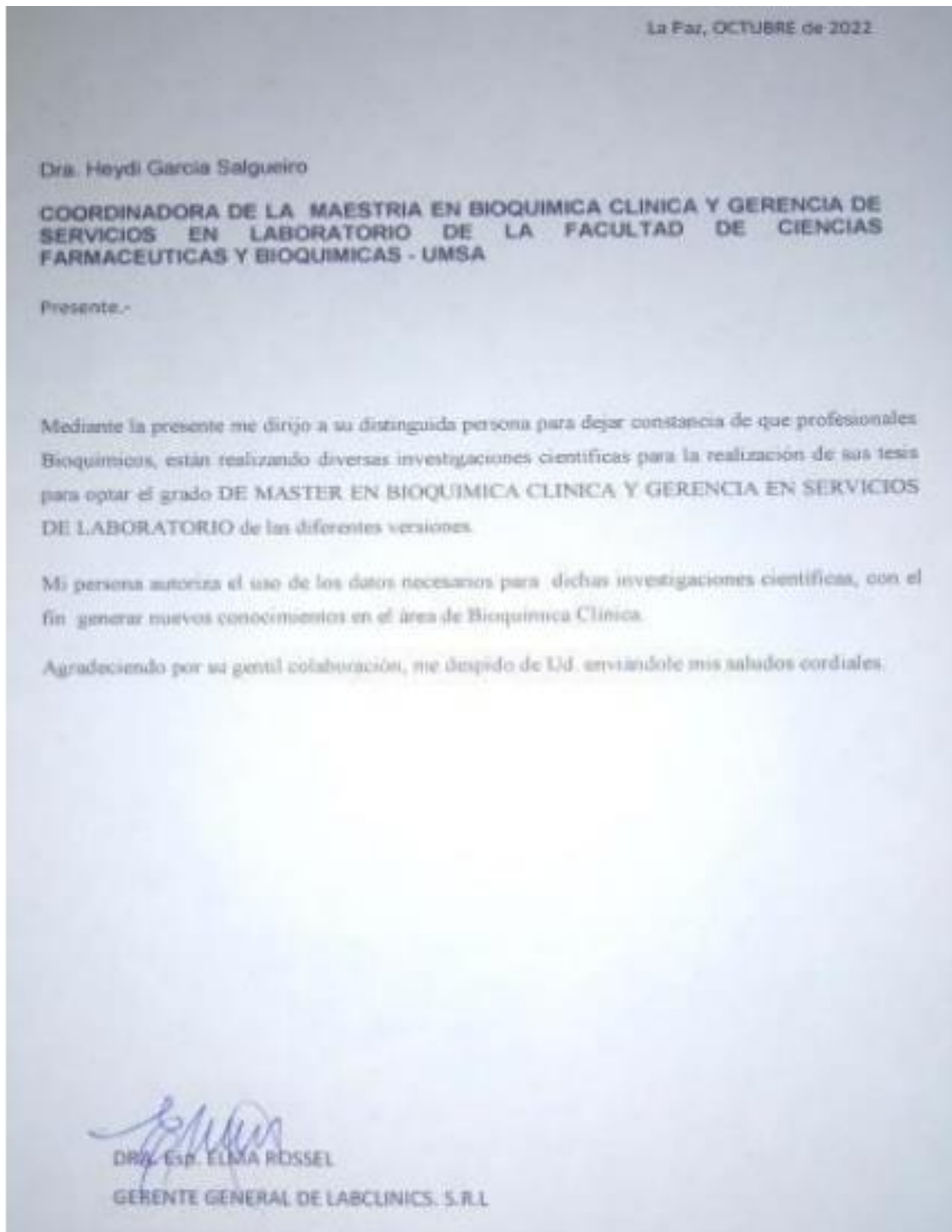
Equipo utilizado DSX: DSX que es un sistema abierto automatizado probado capaz de realizar varios ensayos por placa simultáneamente, proporcionando eficiencia y velocidad optimizadas. El sistema utiliza un sistema perfectamente sincronizado para eliminar la desviación de las placas y garantizar una consistencia superior en cuatro incubadoras de placas diferentes. Como resultado, puede contar con una calidad confiable mientras alcanza velocidades máximas de rendimiento que antes parecían inalcanzables.

- CONTROL DE CALIDAD

LABCLINICS S.R.L es un laboratorio clínico en Bolivia que ha obtenido la certificación NB ISO 9001:2015 para su Sistema de Gestión de Calidad, que ha sido emitida y confirmada anualmente, desde el año 2007 hasta la actualidad, nacional e internacionalmente, por: IBNORCA, Instituto Boliviano de Normalización y Calidad, IRAM Instituto Argentino de Normalización y Certificación e IQNET Red Internacional de Certificación. Esta Certificación cubre los “Procesos Pre-Analíticos, Analíticos y Post-Analíticos en las áreas de Hematología, Microbiología, Bioquímica, Toxicología, Inmunología, Citología, Hormonas y Marcadores Tumorales”, es decir, todo el trabajo que LABCLINICS realiza, siendo válida para el laboratorio central de LABCLINICS.

El premio a la excelencia en calidad, otorgado anualmente desde el año 2009 hasta el 2022 por “LATIN AMERICAN QUALITY INSTITUTE” como empresa boliviana del año.

Anexo 2. Autorización de la investigación en el laboratorio clínico
LABCLINICS.S.R. L.



Anexo 3. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PRUEBAS DE LABORATORIO

DATOS DEL PACIENTE

- Nombre y Apellidos:
- Fecha de nacimiento: .../...../.....
- C.I.....
- Teléfono o Celular:
- Domicilio:
- Nombre del representante legal (en caso de menores de edad):.....
- C.I. (Representante legal)

ANTES DE FIRMAR ES IMPORTANTE QUE LEA ATENTAMENTE LA SIGUIENTE INFORMACIÓN

Este documento es útil para que usted o quien lo represente, de su consentimiento para las pruebas a realizarse en el Laboratorio Clínico LABCLINICS S.R.L. Por tanto, significa que nos autoriza a realizar dichas pruebas y que los resultados obtenidos se utilizaran con fines de investigación respetando su confidencialidad.

COMO SE REALIZA: Se procede a la extracción de muestra de sangre periférica por venopunción o flebotomía, que se practicara en un punto de extracción accesible, según el Manual de toma de muestra de nuestro Laboratorio Clínico en la cual indica los procesos y procedimientos para: sangre, orina y heces, etc. De forma adicional, otras muestras biológicas se obtendrán por procedimientos específicos y por especialistas en el área.

QUE EFECTOS LE PRODUCIRA:

1. Venopunción: ligero dolor en el área de la punción tras la inserción de la aguja. En algunos casos puede aparecer sensación de mareo o desmayo, por lo se recomienda estar sentado, si es necesario durante la extracción. Aparición de un ligero hematoma, que se evitara aplicando una presión adecuada tras la punción venosa.
2. Extracción de otras muestras biológicas: se indicará en el procedimiento por el especialista en el área.

EN QUE LE BENEFICIARA: Los estudios de Laboratorio aportara información que colabore con el diagnóstico clínico y seguimiento de enfermedades.

Nombre y Firma del PACIENTE

Nombre y firma del representate legal

Nombre y Firma del profesional responsable

La Paz..... de..... 20...