

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA EN
SERVICIOS DE LABORATORIO (III VERSIÓN)



“EVALUACIÓN DE LA DINÁMICA DE PRODUCCIÓN DE
ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES ANTI SARS-COV-2 EN
PERSONAL DE SALUD VACUNADO EN EL MUNICIPIO DE LA
PAZ EN LA GESTIÓN 2022”

TESIS PARA OBTAR EL TITULO DE MASTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y
GERENCIA EN SERVICIOS DE LABORATORIO

POR: LIC. RAQUEL CHOQUE AGUILAR

TUTOR: JACQUELINE CALLA DE MAGARIÑOS M. Sc., PhD

LA PAZ-BOLIVIA

Octubre, 2024

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA Y GERENCIA EN
SERVICIOS DE LABORATORIO (III VERSIÓN)

Tesis de grado:

“Evaluación de la dinámica de producción de anticuerpos neutralizantes anti SARS-COV-2 en personal de salud vacunado en el municipio de La Paz en la gestión 2022”

Presentado por: Lic. Raquel Choque Aguilar

Para optar el título de **Master en bioquímica clínica y gerencia en servicios de laboratorio.**

Nota numeral:.....

Nota Literal:.....

Ha sido:.....

Cordinadora de la Maestría en Bioquímica Clínica y gerencia en servicios de laboratorio (III versión): Dra Romina Segurondo M.Sc.

Tutor: Dra. Jacqueline Calla de Magariños M. Sc., PhD

Tribunal: Dr. Ricardo E. Grados Torrez Ph. D.

Tribunal: Dra. Heydi Garcia de Salgueiro Ph. D.

Tribunal: Dra. Rosaura Caron Estrada M.Sc.

Dedicatoria

A mis queridos padres, quienes con su amor y apoyo incondicional han sido mi mayor inspiración. Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia.

A mi hermano, por su compañía y aliento en cada paso de este camino. Su presencia ha hecho de esta experiencia algo aún más especial.

A mi familia extendida, amigos, compañeros de trabajo, por ser mi refugio y por cada palabra de aliento que siempre me han brindado.

Y a mi novio, por ser mi compañero y por creer en mí incluso en los momentos más difíciles. Tu apoyo y cariño han iluminado este viaje.

Agradecimientos

Gracias a la Unidad de Post grado de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés por haberme otorgado la beca para realizar la Maestría en Bioquímica Clínica y gerencia de servicios de laboratorios III versión, gracias a la coordinación del Proyecto “ANALISIS DE LA INMUNIGENICIDAD DE LAS VACUNAS COVID 19 QUE SE ADMINISTRAN A LA POBLACION, MUNICIPIO DE LA PAZ” por haberme permitido ser parte del equipo de trabajo, gracias al Laboratorio de Inmunología del Instituto de servicios de laboratorios de diagnóstico e investigación en salud “SELADIS” por prestar los predios, equipos y demás materiales para la ejecución de la presente tesis.

Resumen

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 ha puesto de relieve el papel crucial de los profesionales de la salud, por lo que es fundamental garantizar su salud para que puedan seguir desempeñando sus funciones. Dada la escasez de información sobre la inmunidad generada por las vacunas contra el SARS-CoV-2, es necesario llevar a cabo un estudio para investigar la duración de dicha inmunidad.

Se evaluó la dinámica de producción de anticuerpos neutralizantes contra el SARS – CoV -2 en el personal de salud vacunado del municipio de La Paz durante el año 2022. Se realizó un estudio de cohorte, con tres tomas de muestra cada 120 días a los mismos participantes.

La distribución del tipo de vacunas del personal de salud es diferente al resto de la población ya que el ministerio de salud puso a disposición para el personal de salud Sinopharm para las dos primeras dosis y Astrazeneca para la dosis de refuerzo. Se generaron en total 7 combinaciones de vacunas en la población estudiada y se observó que la combinación Sinopharm - Astrazeneca genera un nivel estable de anticuerpos neutralizantes respecto a las demás combinaciones que presentan un descenso en su dinámica.

Se observó un descenso del 7.2% en el nivel de anticuerpos neutralizantes a los 120 días después de la segunda toma de muestra. Se identificó a una pequeña población que, a pesar de haber transcurrido más de 350 días desde la última aplicación de la vacuna, mantenía un nivel elevado de anticuerpos neutralizantes. Se estudio detalladamente a esta

población y se descubrió que eran participantes que habían enfermado de COVID en dos ocasiones y además habían recibido alguna dosis de vacuna.

Se observó que la administración frecuente de dosis de refuerzo no es la mejor manera de reforzar la inmunidad contra el SARS CoV-2, ya que la población que recibió 4 dosis de vacuna no presentó un nivel más alto de anticuerpos neutralizantes que la población que recibió 3 dosis de vacuna, esto debido al agotamiento inmunológico. Al realizar una estratificación de la población según el estímulo recibido para la generación de anticuerpos neutralizantes (ya sea por haber recibido alguna dosis de vacuna, haber contraído COVID o haber cursado por resfriado común), se observó que la población que se vacuno y la población que contrajo COVID y/o resfriado y además recibieron dosis de refuerzo de vacuna, presentaron niveles más altos de anticuerpos neutralizantes respecto a la población que solo se vacuno.

Abstract

The pandemic caused by SARS-CoV-2 has highlighted the crucial role of healthcare professionals, so it is essential to ensure their health so they can continue to perform their duties. Given the scarcity of information about the immunity generated by vaccines against SARS-CoV-2, it is necessary to carry out a study to investigate the duration of such immunity.

The dynamics of neutralizing antibody production against SARS-CoV-2 were evaluated in vaccinated healthcare personnel from the municipality of La Paz during the year 2022. A cohort study was conducted, with three sample collections every 120 days from the same participants.

The distribution of the type of vaccines among healthcare personnel is different from the rest of the population since the Ministry of Health made Sinopharm available for the first two doses and AstraZeneca for the booster dose. A total of 7 vaccine combinations were generated in the studied population, and it was observed that the Sinopharm - AstraZeneca combination generates a stable level of neutralizing antibodies compared to the other combinations, which show a decline in their dynamics.

A decrease of 7.2% in the level of neutralizing antibodies was observed at 120 days after the second sample collection. A small population was identified that, despite more than 350 days having passed since the last vaccine application, maintained a high level of neutralizing antibodies. This population was studied in detail, and it was discovered that

they were participants who had contracted COVID twice and had also received some vaccine doses.

It was observed that frequent administration of booster doses is not the best way to reinforce immunity against SARS-CoV-2 since the population that received 4 vaccine doses did not show a higher level of neutralizing antibodies than the population that received 3 vaccine doses, this due to immunological exhaustion. When stratifying the population according to the stimulus received for the generation of neutralizing antibodies (whether by having received some vaccine doses, having contracted COVID, or having experienced common cold), it was observed that the population that was vaccinated and the population that contracted COVID and/or a cold and also received booster vaccine doses, presented higher levels of neutralizing antibodies compared to the population that only received vaccines.

Glosario

COVID – 19: Enfermedad por coronavirus de 2019.

SARS–CoV–2: Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamento

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Ac N: Anticuerpo neutralizante

SELADIS: Instituto de servicios de laboratorio de diagnóstico e investigación en salud

MERS-CoV: Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

HE: Hemaglutinina esterasa

ACE2: Receptor de la enzima convertidora de la angiotensina

RBD: Dominio de unión al receptor

ARN: Ácido ribonucleico

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

IFN: Interferón

RRPs: Receptores de reconocimiento de patrones

TLR: Receptores tipo Toll

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

IL: Interleucina o interleuquina

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

CPA: Célula presentadora de antígenos

PAI: Programa Nacional Ampliado de Inmunización

COVAX: Fondo de Acceso Global para Vacunas Covid-19.

Índice

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 3 |
| 2.1. Mecanismo de infección..... | 4 |
| 2.2. Respuesta inflamatoria ocasionada por SARS-CoV-2..... | 6 |
| 2.3. Vacunas contra el SARS-CoV-2..... | 7 |
| 2.4. Fases de desarrollo de las vacuna..... | 9 |
| 2.4.1. Fase preclínica..... | 9 |
| 2.4.2. Fase I..... | 10 |
| 2.4.3. Fase II..... | 10 |
| 2.4.4. Fase III | 10 |
| 2.4.5. Fase IV | 10 |
| 2.5. Tipos de vacunas | 11 |
| 2.5.1. Vacunas de ácidos nucleicos..... | 11 |
| 2.5.2. Vacunas basadas en vectores virales..... | 11 |
| 2.5.3. Vacunas con virus vivos atenuados/inactivados..... | 12 |
| 2.5.4. Vacunas con subunidades proteicas o acelulares..... | 12 |
| 2.6. Cómo actúan las distintas vacunas | 12 |
| 2.6.1. Moderna y Pfizer-BioNTech..... | 12 |
| 2.6.2. Oxford-AstraZeneca y Johnson y Johnson | 13 |
| 2.6.3. Sinopharm..... | 15 |

| | | |
|--------|--|----|
| 2.6.4. | Gamaleya | 15 |
| 2.7. | Vacunas en Bolivia..... | 17 |
| 2.8. | Marco normativo | 18 |
| 2.9. | Marco Conceptual | 19 |
| 3. | ANTECEDENTES | 22 |
| 4. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 24 |
| 5. | JUSTIFICACIÓN..... | 26 |
| 6. | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 28 |
| 7. | OBJETIVOS..... | 29 |
| 7.1. | Objetivo general | 29 |
| 7.2. | Objetivos específicos..... | 29 |
| 8. | DISEÑO METODOLÓGICO | 31 |
| 8.1. | Tipo de estudio..... | 31 |
| 8.2. | Sitio de estudio..... | 31 |
| 8.3. | Población en estudio: | 32 |
| 8.4. | Criterios de inclusión: | 34 |
| 8.5. | Criterios de exclusión..... | 34 |
| 8.6. | Descripción de la participación del personal por establecimiento de salud..... | 35 |
| 8.7. | Vacunas | 35 |
| 8.8. | Tiempo | 36 |

| | | |
|----------|---|----|
| 8.9. | Toma de muestra: | 38 |
| 8.10. | Técnica..... | 39 |
| 8.10.1. | Principio de la prueba | 39 |
| 8.10.2. | Componentes de un kit: | 40 |
| 8.10.3. | Muestra: Preparación y Recomendaciones | 42 |
| 8.10.4. | Preparación de los componentes y precauciones..... | 43 |
| 8.10.5. | Cálculo de valor de corte o Cut off..... | 46 |
| 8.10.6. | Interpretación de resultados | 46 |
| 8.10.7. | Sensibilidad analítica | 48 |
| 8.10.8. | Sensibilidad diagnóstica..... | 48 |
| 8.10.9. | Especificidad analítica | 49 |
| 8.10.10. | Especificidad diagnóstica..... | 50 |
| 8.10.11. | Exactitud de la medición..... | 50 |
| 8.10.12. | Limitaciones | 52 |
| 8.10.13. | Procedimiento del ensayo..... | 53 |
| 8.11. | Correlación del resultado con la clínica de cada participante | 55 |
| 8.12. | Análisis estadístico | 55 |
| 9. | ASPECTOS BIOÉTICOS..... | 56 |
| 10. | RESULTADOS..... | 57 |
| 10.1. | Análisis del tipo de vacuna de la población | 58 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 10.2. | Análisis de la dinámica de producción de Ac N..... | 63 |
| 10.3. | Análisis del nivel de Ac N relacionando con los síntomas post vacuna..... | 67 |
| 10.4. | Análisis de la edad y el nivel de Ac N..... | 69 |
| 10.5. | Análisis del nivel de Ac N por género..... | 71 |
| 10.6. | Análisis del nivel de Ac N por dosis de vacuna | 75 |
| 10.7. | Análisis del nivel de Ac N por combinación de vacunas | 77 |
| 10.8. | Análisis del nivel de Ac N de la población en estudio en relación a si recibieron alguna dosis de vacuna, si enfermaron por COVID o cursaron por un resfrió común. | 83 |
| 11. | DISCUSIONES..... | 86 |
| 11.1. | Tipo de vacunas | 86 |
| 11.2. | Análisis de la dinámica de producción de Ac N..... | 88 |
| 11.3. | Análisis de la reactogenicidad producida por la administración de las distintas vacunas | 89 |
| 11.4. | Análisis de la edad y el nivel de anticuerpos neutralizantes..... | 91 |
| 11.5. | Análisis del nivel de Ac N por género..... | 92 |
| 11.6. | Análisis del nivel de Ac N por dosis de vacuna | 94 |
| 11.7. | Análisis del nivel de Ac N por combinación de vacunas | 97 |
| 11.8. | Análisis del nivel de Ac N de la población en estudio en relación a si recibieron alguna dosis de vacuna, si enfermaron por COVID o cursaron por un resfrió común. | 99 |
| 12. | CONCLUSIONES | 102 |

| | | |
|-----|--------------------|-----|
| 13. | BIBLIOGRAFÍA | 104 |
| 14. | ANEXOS | 104 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Partes del virus del SARS CoV – 2 | 4 |
| Figura 2. Ubicación de los establecimientos de salud que fueron parte del estudio | 33 |
| Figura 3. Descripción de la llegada de vacunas a Bolivia | 36 |
| Figura 4. Resumen de la pandemia en Bolivia | 37 |
| Figura 5. Porcentaje de voluntarios según el tipo de vacunas al primer control..... | 59 |
| Figura 6. Porcentaje de voluntarios con diferentes vacunas al segundo control..... | 60 |
| Figura 7. Porcentaje de voluntarios con diferentes vacunas al tercer control..... | 62 |
| Figura 8. Distribución del tipo de vacuna en la población en general..... | 63 |
| Figura 9. Correlación entre el nivel de anticuerpos neutralizantes y el tiempo transcurrido entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra tomando en cuenta las tres tomas de muestra | 64 |
| Figura 10. Correlación del nivel de Ac N con el tiempo transcurrido entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra. Análisis de cada toma de muestra por separado..... | 65 |
| Figura 11 Dinámica de la producción de anticuerpos neutralizantes..... | 66 |
| Figura 12. Porcentaje de síntomas post vacunación | 67 |
| Figura 13. Análisis del nivel de anticuerpos neutralizantes respecto a los síntomas producidos post vacunación..... | 69 |
| Figura 14. Correlación de la edad con el nivel de anticuerpos neutralizantes para el primer control..... | 70 |

| | |
|--|----|
| Figura 15. Nivel de anticuerpos neutralizantes de acuerdo al grupo etario..... | 71 |
| Figura 16. Nivel de anticuerpos neutralizantes de acuerdo al género..... | 73 |
| Figura 17. Correlación entre anticuerpos neutralizantes vs tiempo en población femenina y masculina..... | 74 |
| Figura 18. Comparación del nivel de anticuerpos por número de dosis de vacuna que tenían los participantes..... | 76 |
| Figura 19. Correlación del nivel de anticuerpos por combinaciones de vacunas respecto al tiempo transcurrido entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra..... | 80 |
| Figura 20.. Comparación del nivel de anticuerpos de acuerdo al grupo de combinación de vacunas..... | 82 |
| Figura 21. Correlación del nivel de Ac N respecto al tiempo en los cuatro grupos en los que se dividió a la población y comparación de los mismos..... | 84 |

Índice de tablas

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Información general de las vacunas que se administraron en la población paceña..... | 1 |
| Tabla 2. Descripción de la participación del personal por establecimiento de salud | 35 |
| Tabla 3 Codificación de las muestras por establecimiento de salud | 38 |
| Tabla 4. Interpretación de resultados de anticuerpos neutralizantes | 47 |
| Tabla.5 sensibilidad diagnóstica | 48 |
| Tabla 6. Especificidad diagnóstica | 50 |
| Tabla 7. Exactitud de la medición | 51 |
| Tabla 8. Reproducibilidad interensayo | 52 |
| Tabla 9. Población en estudio de acuerdo al Establecimiento de Salud..... | 58 |
| Tabla 10. Comparación del nivel de Ac N respecto a las tres tomas de muestra..... | 125 |
| Tabla 11. Comparación del nivel de Ac N en los tres grupos etarios en los que se dividió a la población..... | 125 |
| Tabla 12. Comparación del nivel de Ac N por el número de dosis de vacuna para la primera toma de muestra..... | 126 |
| Tabla 13. Comparación del nivel de Ac N por el número de dosis de vacuna para la segunda de muestra..... | 126 |
| Tabla 14. Comparación del nivel de Ac N por el número de dosis de vacuna para la tercera de muestra..... | 126 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 15. Diferentes combinaciones de vacunas que tenía la población en estudio..... | 127 |
| Tabla 16. Comparación del nivel de Ac N por combinación de vacunas..... | 128 |
| Tabla 17. Valores p para la comparación del nivel de Ac N por combinación de vacunas..... | 128 |
| Tabla 18. Comparación del nivel de anticuerpo neutralizantes de los cuatro grupos en los que se dividió a la población según el estímulo inmunológico..... | 129 |
| Tabla 19. Análisis del nivel de Ac N en población que sufrió alguna afectación post vacuna y la que no presento ninguna afectación..... | 129 |
| Tabla 20. Comparación del nivel de Ac N para la población femenina y masculina, considerando las tres tomas de muestra..... | 130 |

1. INTRODUCCIÓN

Dada la propagación del SARS-CoV-2, se ha destacado el papel crucial del personal sanitario, especialmente durante la pandemia. Este personal, al estar en contacto constante con individuos posiblemente infectados con COVID-19, enfrenta un riesgo considerable de contagio (OMS, 2020; Pareja Cruz et al., 2021). Existe escasa información sobre la duración de los anticuerpos neutralizantes (Ac N) anti SARS-CoV-2 en el cuerpo humano, por lo que resulta fundamental llevar a cabo un estudio para evaluar la dinámica de producción de Ac N después de la vacunación, así como otros aspectos relevantes como el tipo de vacuna, las combinaciones de vacunas, la edad, el género y el número de dosis administradas.

Se han llevado a cabo estudios previos: (Chia et al., 2021; Casas & Mena, 2021; GACC-ISCII, 2020), los cuales han analizado el nivel de Ac N. Sin embargo, estos estudios evalúan el nivel de anticuerpos en un solo momento o lo hacen con población que no es personal de salud. Es crucial tener en cuenta que el personal de salud recibe diferentes tipos y combinaciones de vacunas en comparación con el resto de la población. Por lo tanto, resulta fundamental llevar a cabo un análisis específicamente con esta población.

Se evaluó la dinámica de producción de Ac N anti SARS-CoV-2 post vacunación mediante un estudio de cohorte, en tres momentos a las mismas personas, la primera toma de muestra se realizó después de que los participantes recibieron alguna dosis de vacuna, la segunda toma de muestra fue 120 días después de la primera toma de muestra y la tercera toma de muestra fue a los 120 días después de la segunda toma de muestra. Para

cada toma de muestra se pidió la siguiente información: Si el participante curso por un resfriado, si enfermo de COVID y si recibió alguna dosis mas de vacuna. En caso de vacunación la fecha y el tipo de vacuna que le administraron y si presento síntomas posteriores a la vacunación.

2. MARCO TEÓRICO

A inicios de diciembre del 2019, centros de salud en Wuhan, China, informaron casos de neumonía de origen desconocido, que se denominó enfermedad infecciosa por coronavirus (COVID 2019) causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que fue identificado como un betacoronavirus (Huang et al., 2020; Zhu et al., 2020)

Se conoce que existen seis especies de coronavirus que causan enfermedades en humanos, cuatro de ellas (NL63, 229E, OC43 y HKU1) causan leves infecciones en vías respiratorias superiores en personas inmunocompetentes. Las otras dos son: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) que causó brotes el 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) que causó el 2012. (Zhu et al., 2020)

Maier et al. (2015) describe la secuencia como aproximadamente treinta mil nucleótidos de longitud, la cual codifica tanto proteínas estructurales como no estructurales. Estos virus presentan una característica distintiva: las proyecciones de púas que les confieren la apariencia de una corona, de ahí su nombre, coronavirus. La estructura y funciones del virión se componen principalmente de: El genoma viral está asociado con la proteína de la nucleocápside (N), la cual, se halla fosforilada e insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa y forma parte de la nucleocápside. En la envoltura externa, se encuentran proteínas estructurales: proteína Spike o spiga (S) que facilita la unión del virus al receptor de la célula huésped, proteína de membrana (M) que ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside y proteína de

envoltura (E) que es importante para el ensamblaje y liberación del virus, además, de proteínas accesorias, tales como, la proteína hemaglutinina esterasa (HE) se halla solo en algunos Betacoronavirus y su actividad esterasa facilita la entrada del virus en la célula huésped, además, de ayudar en la su propagación, proteína 3, proteína 7a, entre otras. (Patrian, 2020)

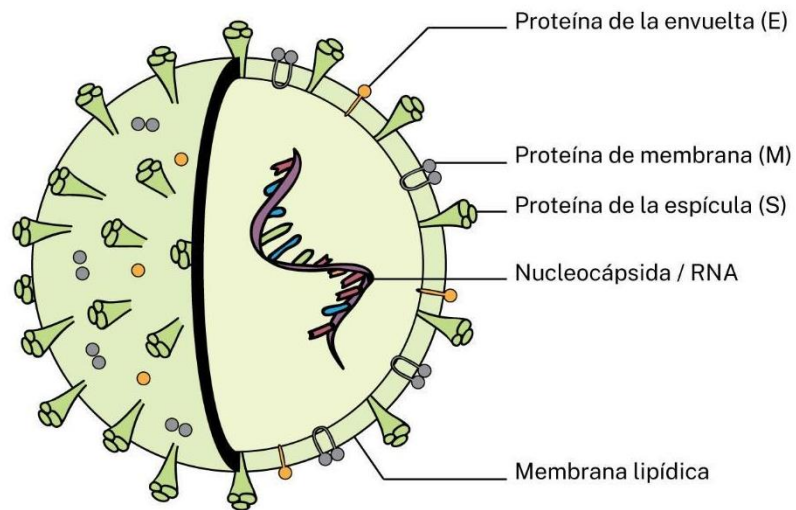


Figura 1. Partes del virus del SARS CoV – 2

Fuente: (ADN INTITUT, 2020)

2.1.Mecanismo de infección.

El virus se transmite de persona a persona a través de la dispersión de gotículas respiratorias de individuos infectados, las cuales se generan mediante la tos o los estornudos. Para sobrevivir, el virus necesita ingresar a células huésped específicas. Este ingreso ocurre mediante la unión de la proteína (S) del virus con el receptor de la enzima

convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Según Jin et al. (2020), este receptor se encuentra expresado en el tracto respiratorio inferior, corazón, riñón, estómago, vejiga, esófago e intestino (Jin et al.,2020).

La proteína (S) de SARS-CoV-2 posee dos subunidades (S1 y S2). La subunidad S1 es la que interacciona y se une al receptor ACE2 por medio del dominio de unión al receptor (RBD), en cambio, la subunidad S2 es la que hace posible la fusión de la membrana del virus con la célula del huésped. (Xu et al., 2020).

Según Pastrian (2020): para que el virus tenga una entrada exitosa a la célula del huésped, la enzima proteasa (TMPRSS2) debe escindir la proteína (S) en la posición de la subunidad S2 que provoca la separación de RBD de la subunidad S1 con el receptor ACE2 como resultado se tiene la fusión de las membranas del virus y de la célula del huésped y finalmente la entrada del virus mediante una endocitosis. (Pastrian, 2020).

El producto de la endocitosis es la liberación del genoma viral en el citoplasma de la célula huésped. Pastrian (2020) indica que: la traducción del extremo 5' del ARN viral produce la ARN-polimerasa dependiente del ARN. Esta polimerasa utiliza el ARN viral como un molde para generar (ARNm) específicos del virus a partir de cadenas subgenómicas negativas intermediarias. La traducción de los ARNm subgenómicos genera proteínas virales estructurales y no estructurales (Pastrian, 2020).

Una vez que se producen proteínas estructurales y ARN viral inicia el ensamblaje gemación en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi, con la formación y liberación de viriones (Accinelli et al., 2020).

2.2.Respuesta inflamatoria ocasionada por SARS-CoV-2.

El (ARN) genómico del SARS-CoV-2 es considerado un patrón molecular asociado a patógeno (PAMP) que es reconocido por receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) del ARN endosómico, el principal los receptores tipo Toll (TLR3 y TLR7) y RIG-I/MDA5. Esto produce la activación de la cascada de señalización protagonizada por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) y factor regulador de interferón 3. En los núcleos, estos factores de transcripción inducen la expresión del IFN (interferón) tipo I y otras citocinas proinflamatorias (García-Salido, 2020).

El SARS-CoV-2 induce el IFN tipo I tardíamente, lo cual ocasiona pérdida de control viral en una fase temprana de la infección, condicionando la aparición de edema pulmonar, hipoxia severa y la acumulación de células inflamatorias en los pulmones; se ha observado progresión a fibrosis de fase tardía del SDRA, falla orgánica múltiple y respuestas de inflamación sistémica. El SDRA también está asociado con la inducción de citocinas inflamatorias, incluidas IL-1, IL-6, IL-8, CXCL-10 y TNF α , muchas de las cuales se expresa altamente en los pulmones de pacientes con SARS. (García-Salido, 2020)

2.3. Vacunas contra el SARS-CoV-2.

Tuvieron que pasar meses para controlar la pandemia por el SARS-CoV-2 aún no se cuenta con un tratamiento específico debido a las variantes genéticas del virus; sin embargo, se tiene la vacuna que, si bien no evita el contagio, evita casos graves de la enfermedad.

El desarrollo de estas vacunas se aceleró debido a la alta demanda global, que superaba la capacidad de producción. Era urgente encontrar una solución para prevenir las formas graves de la infección y así reducir el número de muertes.

Así tenemos las distintas vacunas aprobadas para su uso de emergencia Tabla1.

| Plataforma vacunal | Nombre de la vacuna | Compañía | Fase de desarrollo | Dosificación | Efectos adversos (EA) | Aprobación para su uso de emergencia |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------------|---|--|--|
| Vacunas de ácidos nucleicos | BNT162b1 (ARNm) | Pfizer/BioN Tech | IV | 2 dosis de 0.5 mL vía IM con 21 días interdosis | Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de la inyección, fatiga, mialgias, escalofríos, artralgias, diarrea y fiebre | Primera vacuna aprobada por la OMS el 31 de diciembre del 2020 |
| Vacunas con | ChAdOx1 nCoV-19 | AstraZeneca /Oxford | IV | 2 dosis de 0.5 mL vía | Enrojecimiento, | Segunda vacuna |

| | | | | | | |
|---|------------------------------|-------------------|-----|--|--|--|
| vectores virales no replicativos | | | | IM con 4 a 12 semanas interdosis | aumento de la temperatura e hinchazón | aprobada por la OMS el 15 de febrero del 2021 |
| Vacunas con vectores virales no replicativos | Sputnik V (rAd26-S y rAd5-S) | Gamaleya | III | 2 dosis de 0.5 mL vía IM con 21 días interdosis | en el sitio de la inyección, fatiga, cefalea, mialgias, escalofríos, artralgias y fiebre | No tiene aprobación por la OMS |
| Vacunas con vectores virales no replicativos | Janssen (Ad26.COV2.S) | Johnson & Johnson | III | 1 dosis vía IM | Dolor en el sitio de la inyección, cefalea, fatiga, mialgias y náuseas | Tercera vacuna aprobada por la OMS el 12 de marzo del 2021 |
| Vacunas de ácidos nucleicos | mRNA-1273/83 (ARNm) | Moderna/NI AID | IV | 2 dosis de 0.5 mL vía IM con 28 días interdosis | Dolor en el sitio de la inyección, fatiga y mialgias | Cuarta vacuna aprobada por la OMS el 30 de abril del 2021 |
| Vacunas con virus vivos atenuados o inactivados | BBIBP-CorV | Sinopharm Group | III | 2 dosis vía IM de 0.5 mL con 21 a 28 días interdosis | Dolor, eritema, prurito, edema, hinchazón y rash en el sitio de la inyección, fatiga, | Quinta vacuna aprobada por la OMS el 07 de mayo del 2021 |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | fiebre transitoria, cefalea, diarrea, tos, disnea, náuseas, vómito, mialgias, artralgias, somnolencia, mareos y anorexia | |
|--|--|--|--|--|---|--|

Tabla 1. Información general de las vacunas que se administraron en la población paceña

Fuente: Modificado de (García Osorno et al., 2021)

2.4. Fases de desarrollo de las vacunas

El desarrollo de una vacuna es un proceso multifacético que abarca diversas etapas rigurosamente controladas y suele extenderse a lo largo de varios años. La garantía de la máxima calidad y seguridad es primordial, lo que requiere un enfoque meticuloso en cada etapa del proceso (Accinelli et al., 2020).

2.4.1. Fase preclínica

Obtiene resultados experimentales sobre la eficacia de la vacuna en un modelo animal. Usa sistemas de cultivos de tejidos o cultivos de células, además de pruebas en animales como ratones o monos. (OMS, 2024) (Center for Biologics Evaluation and Research, 2020)

2.4.2. Fase I

Etapa experimental en la que se prueba la vacuna en un grupo de humanos reducido en general menos de 100 adultos con el objetivo de evaluar inicialmente su seguridad y sus efectos biológicos, incluida la inmunogenicidad. (Center for Biologics Evaluation and Research, 2020)

2.4.3. Fase II

Si se determina que la vacuna de la Fase I es segura, se administra a un grupo de adultos que oscila entre 200 y 500 personas. Los objetivos de los ensayos de la Fase II son analizar la seguridad de la vacuna candidata, su capacidad para inducir una respuesta inmune, las dosis sugeridas y la forma de administración. (Asociación Española de vacunología, 2003)

2.4.4. Fase III

Se realizan ensayos aleatorizados en muestras que varían desde cientos hasta miles de individuos. La vacuna experimental se somete a pruebas comparativas con un placebo. Durante esta etapa, se evalúa de manera más rigurosa la eficacia de la vacuna en la prevención de enfermedades. En términos generales, esta fase constituye el paso previo a la aprobación de una vacuna. (OMS, 2024)

2.4.5. Fase IV

Una vez que la vacuna es aprobada en uno o varios países, se llevan a cabo estudios adicionales para evaluar su desempeño en condiciones del mundo real. Estos estudios

suelen centrarse en la efectividad de la vacuna y continúan monitoreando los eventos adversos. (Center for Biologics Evaluation and Research, 2020)

2.5. Tipos de vacunas

2.5.1. Vacunas de ácidos nucleicos

Utiliza material genético (ADN o ARN). En el caso del SARS-CoV-2 se utiliza el ARN mensajero (ARNm). Una vez insertado en las células del hospedero, este material genético se traduce en la producción de la proteína S, una vez formados los fragmentos de proteína, las células descomponen las instrucciones y se deshacen de ellas, posteriormente se produce la activación de Linfocitos T CD4+, CD8+ y producción de anticuerpos. Se caracterizan por no contener componentes vivos, por lo que no hay riesgo de que la vacuna desencadene una enfermedad. (García Osorno et al., 2021; MIDDLESEX HEALTH, 2023; Hernandez-Rojas et al., 2020)

2.5.2. Vacunas basadas en vectores virales.

Utilizan las propias células del hospedero, para producir antígenos. Existen dos tipos principales de sustancias: vectores no replicantes y vectores replicantes. Las vacunas contra la COVID-19 son de vectores no replicantes, utilizan un virus modificado (vector-adenovirus) para introducir en las células humanas el código genético de proteína S. Una vez que las células presentan las proteínas de la espícula en su superficie, el sistema inmunitario genera una respuesta que imita una infección natural. Esto desencadena una fuerte respuesta inmunitaria celular (células T) y humoral (células B). (García Osorno et al., 2021; MIDDLESEX HEALTH, 2023)

2.5.3. *Vacunas con virus vivos atenuados/inactivados*

Esta plataforma puede usar una forma atenuada (puede replicarse, pero no causa enfermedad) o debilitada (puede replicarse, desencadena una respuesta inmunitaria). (García Osorno et al., 2021)

2.5.4. *Vacunas con subunidades proteicas o acelulares*

Contienen fragmentos purificados del virión, que han sido seleccionados por su capacidad para estimular las células inmunitarias e incapacidad de generar la enfermedad. (García Osorno et al., 2021).

2.6. Cómo actúan las distintas vacunas

2.6.1. *Moderna y Pfizer-BioNTech*

Utilizan la función del ARNm como portador de información de proteínas para incitar al cuerpo a producir proteínas específicas. Se cubre este material genético con burbujas aceitosas, ya que es frágil y si esta ingresara al cuerpo sin cobertura sería degradada por las enzimas naturales. Tras la administración, las partículas chocan con las células, se fusionan con ellas y liberan el ARNm. La célula lee su secuencia y ensamblan proteínas de espiga (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b).

Algunas de las proteínas forman espigas que migran a la superficie de la célula y extienden sus puntas. Cuando una célula vacunada muere, sus restos contienen muchas proteínas de espiga que posteriormente puede recoger una célula presentadora de antígenos CPA. Cuando los Linfocitos T colaboradores detectan estos fragmentos, hacen

sonar la alarma y ayudan a convocar a otras células inmunitarias para combatir la infección (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b).

Por otra parte, los Linfocitos B, podrían chocar con las espigas del coronavirus en la superficie de las células vacunadas, o con fragmentos que estén flotando. Si los linfocitos T colaboradores activan estos linfocitos B, comenzarán a proliferar y secretar anticuerpos que atacarán a la proteína espiga (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b).

Los anticuerpos pueden adherirse a las espigas del coronavirus, marcar el virus para que sea destruido y bloquear la infección al impedir que las espigas se adhieran a otras células.

Las células presentadoras de antígenos también pueden activar al linfocito T citotóxico (o supresor) para que busque y destruya cualquier célula que presente fragmentos de proteína de espiga en su superficie. (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b)

2.6.2. Oxford-AstraZeneca y Johnson y Johnson

Los adenovirus que ingresan al organismo a través de administración de la vacuna chocan con las células y se adhieren a las proteínas en su superficie. La célula envuelve al virus en una burbuja y lo empuja hacia adentro. Una vez dentro, el adenovirus escapa de la burbuja y viaja al núcleo. El adenovirus empuja su ADN hacia el núcleo para que la célula pueda leer el gen de la proteína espiga del coronavirus y copiarlo en una molécula llamada ARN mensajero o ARNm (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b).

Este material genético sale del núcleo y las moléculas de la célula leen su secuencia y comienza a ensamblar proteínas de punta o espiga. Algunas de las proteínas de espiga migran a su superficie de la célula. Estos picos que sobresalen y algunos fragmentos de

proteína de espiga son reconocidos por el sistema inmunitario (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b).

Cuando una célula vacunada muere, los desechos contienen proteínas de espiga y fragmentos de proteínas que luego pueden ser absorbidos por un tipo de célula presentadora de antígeno a espiga en su superficie. Cuando los Linfocitos T auxiliares detectan estos fragmentos, los Linfocitos T auxiliares pueden dar la alarma y ayudar a reunir a otras células inmunitarias para combatir la infección (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b).

Linfocitos B, pueden chocar con los picos de coronavirus en la superficie de las células vacunadas, o fragmentos de proteína de pico que flotan libremente. Algunos pueden unirse a las proteínas de la espiga. Si estas son luego activadas por las células T auxiliares, comenzarán a proliferar y producirán anticuerpos que se dirijan a la proteína de punta (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b).

Los anticuerpos pueden adherirse a los picos de coronavirus, marcar el virus para su destrucción y prevenir la infección al bloquear los picos para que no se adhieran a otras células (Corum & Zimmer, 2021d; Corum & Zimmer, 2021b).

Las células presentadoras de antígenos también pueden activar otro tipo de célula inmunitaria llamada Linfocitos T asesina para buscar y destruir cualquier célula infectada por coronavirus que muestre los fragmentos de proteína de pico en sus superficies. (Corum & Zimmer, 2020; Corum & Zimmer, 2021c)

2.6.3. Sinopharm

Tras la administración de la vacuna, algunos de los virus inactivados son absorbidos por la célula presentadora de antígeno.

La célula presentadora de antígenos desgarrar el coronavirus y muestra algunos de sus fragmentos en su superficie. El linfocito T puede detectar el fragmento. Si el fragmento encaja en una de sus proteínas de superficie, el Linfocito T se activa y puede ayudar a reclutar otras células inmunitarias para responder a la vacuna.

Linfocito B, también puede encontrarse con el coronavirus inactivado ya que tienen proteínas de superficie en una gran variedad de formas, y algunas podrían tener la forma adecuada para adherirse al coronavirus. Cuando esta se fija, puede arrastrar parte o la totalidad del virus al interior y presentar fragmentos de coronavirus en su superficie.

El linfocito T activado contra el coronavirus puede adherirse al mismo fragmento. Cuando eso sucede, el Linfocito B también se activa. Prolifera y desprende anticuerpos que tienen la misma forma que sus proteínas de superficie. (Corum & Zimmer, 2021)

2.6.4. Gamaleya /Sputnik V

Sputnik V se basa en las instrucciones genéticas del virus para construir la proteína de pico. Pero a diferencia de las vacunas Pfizer y Moderna, que almacenan las instrucciones en ARN monocatenario, Sputnik V utiliza ADN bicatenario (Corum & Zimmer, 2021e).

Se trata de una vacuna a partir de adenovirus que causa resfriados al cual le agregaron el gen de la proteína de pico del coronavirus a dos tipos de adenovirus, uno llamado Ad26 y otro Ad5, y los diseñaron para que pudieran invadir las células, pero no replicarse.

Una vez administrada la vacuna los adenovirus chocan contra las células y se adhieren a ellas. La célula envuelve el virus en una burbuja y lo endocita. Una vez dentro, el adenovirus escapa de la burbuja y viaja hasta el núcleo de la célula y empuja su ADN hacia el núcleo. El ARNm sale del núcleo y las moléculas de la célula leen su secuencia y comienzan a ensamblar proteínas de pico. Estas púas y fragmentos de proteínas que sobresalen serán reconocidos por el sistema inmunológico (Corum & Zimmer, 2021e).

El adenovirus también provoca al sistema inmunológico activando los sistemas de alarma de las células, enviando señales de advertencia para activar las células inmunitarias cercanas (Corum & Zimmer, 2021e).

Cuando una célula vacunada muere, los restos contienen proteínas de pico y fragmentos de proteínas son absorbidos por la célula presentadora de antígenos, quien posteriormente presentará fragmentos de la proteína espiga en su superficie que son detectados por los linfocitos T colaboradores y ayudan a reunir otras células inmunitarias para combatir la infección (Corum & Zimmer, 2021e).

Los linfocitos B chocan con los fragmentos de proteínas de espiga que estén flotando y se adhieren, si estos Linfocitos B son activados por los linfocitos T colaboradores comenzarán a producir anticuerpos específicos contra la proteína de espiga. Los anticuerpos generados pueden adherirse a las espigas del coronavirus, marcar el virus para su destrucción y prevenir la infección al impedir que las espigas se adhieran a otras células (Corum & Zimmer, 2021e).

Las células presentadoras de antígenos también pueden activar a los Linfocitos T citotóxicos que buscarán y destruirán cualquier célula infectada por coronavirus que muestre fragmentos de proteína de pico en sus superficies (Corum & Zimmer, 2021e).

2.7.Vacunas en Bolivia

A fin de proteger al personal de primera línea durante la pandemia en enero del 2021 llegó a Bolivia las primeras dosis de vacuna Rusa Sputnik, que inicialmente arribó con 6 mil dosis, posteriormente gracias al Plan nacional de vacunación para la introducción de la vacuna anti-COVID-19 elaborado por el Ministerio de Salud y Deportes, a través del Programa Nacional Ampliado de Inmunización (PAI) que fue diseñado según las recomendaciones internacionales y requisitos para acceder al Mecanismo COVAX, llegaron 20 mil dosis de vacuna Rusa Sputnik (Clavijo, 2021). La vacunación masiva inició con la llegada de medio millón de vacunas de la empresa farmacéutica Sinopharm el 24 de febrero de 2021 (Ministerio de Salud, 2021)

El ministerio de salud dio prioridad para que el personal de salud sea el que reciba las primeras vacunas, esto debido a su mayor exposición con población infectada con COVID, además de que en tiempos de pandemia cualquier personal de salud es imprescindible. Así mismo fueron prioridad de vacunación personas con enfermedades de base (Ministerio de Salud, 2021).

El 13 de agosto del 2021 arribó a Bolivia 153.600 dosis de vacuna Astrazeneca a través del mecanismo COVAX (UNICEF BOLIVIA, 2021)

En noviembre del 2021 el presidente de Bolivia anunció la llegada de dosis de vacuna Moderna (Ministerio de salud y deportes, 2021)

2.8. Marco normativo

En el artículo 1 del D.S N° 4196-2020 (2020), respecto a la situación sanitaria establece: “declarar emergencia sanitaria nacional y cuarentena en todo el territorio del Estado Plurinacional de Bolivia, contra el brote del Coronavirus (COVID-19)”. Dicha emergencia sanitaria inicio el 17 de marzo del 2020 y se declaró el fin el 31 julio 2023.

En el artículo 1 del D.S N° 4199 (2020) El presente Decreto Supremo tiene por objeto “declarar Cuarentena Total en todo el territorio del Estado Plurinacional de Bolivia, contra el contagio y propagación del Coronavirus (COVID-19)”. Inicialmente el decreto declaraba cuarentena desde el 17 de Marzo del 2020 hasta el 31 de marzo del mismo; pero debido a la situación crítica que atravesaba nuestro país mediante el artículo 1 del D.S N° 4245 (2020) se estableció “continuar con la cuarentena nacional, condicionada y dinámica hasta el 30 de junio de 2020, según las condiciones de riesgo en las jurisdicciones de las Entidades Territoriales Autónomas – ETA’s”.

En el artículo 1 del D.S N° 4200 (2020) El presente Decreto Supremo tiene por objeto “reforzar y fortalecer las medidas en contra del contagio y propagación del Coronavirus (COVID-19) en todo el territorio del Estado Plurinacional de Bolivia”.

En el artículo 1 del D.S N° 4295 (2020), tiene por objeto establecer, de manera excepcional, un procedimiento ágil y oportuno para otorgar Certificado de incapacidad temporal por Coronavirus (COVID-19) y Altas médicas derivadas del contagio del

Coronavirus (COVID-19) al personal de entidades públicas y privadas por parte de los entes gestores de la Seguridad Social de Corto Plazo.

La Resolución Ministerial 255/20 promulgada por el ministerio de trabajo, empleo y prevención social resuelve que la jornada laboral será de 8 horas continuas en todo el territorio nacional, desde el 1 hasta el 31 de julio del 2020 de lunes a viernes, entre las 5:00 a.m. a las 18:00 p.m.

D.S N° 4438 (2020) que tiene por objeto: a) establecer los requisitos que deben cumplir los proveedores de vacunas contra la covid-19 en el mercado interno; B) diferir el gravamen arancelario a cero por ciento (0%) hasta el 31 de diciembre de 2021, para la importación de las mercancías establecidas en el anexo del presente decreto supremo.

2.9.Marco Conceptual

SARS-CoV-2. Nuevo tipo de coronavirus que puede afectar a las personas y que se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Mayoritariamente, en un 80% de los casos, sólo produce síntomas leves respiratorios y los pacientes se recuperan de la enfermedad sin necesidad de recibir tratamiento hospitalario. (Instituto Nacional contra el cáncer, 2020)

Covid 19. Enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2. La OMS tuvo noticia por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de un grupo de casos de «neumonía vírica» que se habían declarado en Wuhan (República Popular China). (OMS, 2020)

Eficacia. describe la reacción máxima que se puede lograr con una droga. El efecto de la droga se traza contra dosis en un gráfico, para dar la curva de la respuesta a la dosis. Es decir que tan bien se desempeñan las vacunas en los ensayos clínicos. (Mandal, 2021)

Eficiencia. se refiere a conseguir un resultado concreto a partir de un mínimo de recursos o bien obtener el máximo beneficio de unos recursos limitados (Lamp *et al.*, 2008)

Efectividad. Este concepto pretende medir lo mismo que la eficacia, pero bajo condiciones reales de actuación que difieren de las condiciones óptimas o experimentales. No tiene por tanto aplicación universal. Según la OMS evalúa el desempeño de la vacuna en entornos del mundo real, es decir, es la capacidad de lograr el efecto que se desea. (CDC, 2021)

Pandemia. Es una enfermedad que se extiende a muchos países y continentes, traspasa gran número de fronteras, supera el número de casos esperados y persiste en el tiempo; además, ataca a casi todos los individuos de una localidad o región. (OPS, 2020)

Vacuna. Es un preparado que se trata de microorganismos muertos, atenuados o vivos. O partes de microorganismos que se administran a unas personas con el fin de que el sistema inmunológico lo reconozca y produzca anticuerpos a fin de prevenir, atenuar o tratar las enfermedades infecciosas. (OMS, 2021)

Anticuerpo. Proteína que forma parte del sistema inmune, se trata de una inmunoglobulina producida en respuesta a sustancias extrañas para el organismo que

activa la inmunización con un antígeno, que específicamente reacciona con el antígeno que indujo su formación. (Litman et al., 1993)

Anticuerpo neutralizante es un tipo de anticuerpo encargado de defender a las células de los patógenos, que son organismos que causan enfermedades. Aunque son parte integral de la respuesta inmunitaria del cuerpo, tienen un propósito diferente al de los anticuerpos de unión. Estos son producidos naturalmente por el cuerpo como parte de su respuesta inmune, y su producción es provocada tanto por infecciones como por vacunas contra infecciones (LABOMERSA, 2021)

Vacunación homóloga: Se trata de las mismas vacunas administradas en las inmunizaciones de preparación anteriores se utilizan para las vacunas de refuerzo posteriores. (Lu, 2009)

Vacunación heteróloga: se trata de la administración de una vacuna diferente a la que se administró anteriormente (Lu, 2009)

Inmunidad híbrida: se trata de la inmunización adquirida por efecto de las vacunas y una infección pasada (García, 2022)

3. ANTECEDENTES

Según el último informe del grupo de análisis científico de coronavirus del ISCIII GACC-ISCII, (2020) los anticuerpos neutralizantes permiten eliminar el efecto de microorganismos invasores, y su actividad se desencadena gracias a proteínas situadas en la superficie de los virus, a las que se unen para ‘bloquear’ la infección. La comunidad científica lleva tiempo estudiando si la respuesta defensiva mediante anticuerpos neutralizantes puede inducir inmunidad efectiva y duradera. Además, se está investigando si estos anticuerpos de pacientes que han estado en contacto con el coronavirus SARS-CoV-2 podrían utilizarse como base para nuevos tratamientos en COVID-19.

Por otro lado, según un artículo publicado en la revista Elsevier por Casas & Mena, (2021) titulado la vacunación de la COVID-19 indica que la inmunidad protectora generada por la vacuna puede aparecer a los 10-14 días de la primera dosis, aunque no se garantiza una protección óptima hasta pasados 7-10 días de la segunda dosis. Hay que tener en cuenta que el período de incubación de la enfermedad son 14 días y, aunque en el momento de recibir la vacuna no exista sintomatología, esta puede aparecer días después de la vacunación. Por tanto, después de la administración de una dosis de vacuna se puede desarrollar la enfermedad, aunque no significa que haya sido ocasionada por la vacunación.

Según Chia et al., (2021) la dinámica de la respuesta de los anticuerpos neutralizantes en los pacientes que se han recuperado de COVID-19 varía mucho, y la predicción de la longevidad inmunitaria solo puede determinarse con precisión a nivel individual. Hallazgos enfatizan la importancia de las medidas sociales y de salud pública en la

respuesta al brote pandémico en curso, y podría haber implicaciones para la longevidad de la inmunidad después de la vacunación.

Según Zakzuk et al., (2020) que realizaron un trabajo de revisión bibliográfica concluyeron que la persistencia de la actividad neutralizante a niveles efectivos que pueden conferir protección, aunque los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo. La mayoría de los estudios sostienen que aproximadamente a los 3 meses post-infección se detectan todavía anticuerpos neutralizantes. No obstante, genera interrogantes importantes el hecho de que la mayoría de los estudios detecten respuestas de anticuerpos neutralizantes o niveles anticuerpos específicos más intensos en los que tuvieron enfermedad severa.

Iyer et al., (2020) Realizaron un estudio en el que encontraron evidencia emergente sobre la persistencia y el deterioro de las respuestas de anticuerpos después de la infección por SARS-CoV-2. Las respuestas de IgM e IgA a RBD fueron de corta duración y la mayoría de las personas se revirtieron dentro de los dos meses y medio posteriores al inicio de la enfermedad. Sin embargo, los anticuerpos IgG persisten en niveles detectables en pacientes más allá de los 90 días después del inicio de los síntomas, y solo se observó seroconversión en un pequeño porcentaje de individuos. La concentración de estos anticuerpos IgG anti-RBD también estuvo altamente correlacionada.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A finales del 2019 en Wuhan, China, empezó la propagación de un virus nuevo que causó gran incertidumbre inicialmente en los pobladores de Wuhan, posteriormente en todo el mundo, ya que este brote se extendió rápidamente, causando muchos decesos. En marzo del 2020, la organización mundial de la salud (OMS) declaró: El nacimiento de una nueva pandemia por un virus llamado SARS-CoV-2, virus causante de una neumonía atípica que se complicaba con un síndrome de dificultad respiratoria y terminaba con la vida de la persona que lo portaba. En el momento que la OMS declara pandemia varios países en el mundo tomaron medidas a fin de evitar los contagios masivos tales como: el cierre de fronteras, confinamiento social, promover el uso del barbijo, el lavado de manos y el uso constante de desinfectantes (OMS, 2020).

Inicialmente el confinamiento social pareció una buena opción ya que el virus era nuevo y no se tenía información acerca de su patogenicidad y mucho menos se contaba con un tratamiento (OMS, 2020).

La economía del mundo se vio afectada por la aparición de este nuevo virus, muchos países dejaron a la luz la deficiencia en su sistema de salud, pronto se empezaron investigaciones para dar con la secuencia de este virus, hecho que dio paso a la fabricación de vacunas. Entonces el mundo entero se puso a la espera de la aprobación de una vacuna. La OMS el 31 de diciembre de 2020 dio luz verde para la inclusión de la vacuna Comirnaty de Pfizer/BioNTech en la lista de vacunas de uso de emergencia, desde esa fecha otras empresas farmacéuticas fueron incluidas en esta lista para el uso de sus vacunas. La rapidez con la que se fabricaron las vacunas contra el COVID ha generado

cierta desconfianza en la población, debido a que muchas de las vacunas autorizadas actualmente tardaron años en desarrollarse. Sin embargo, esto no quiere decir que se haya omitido algún procedimiento en la elaboración. (OMS,2021)

Según el Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC) la vacunación contra el COVID-19 reduce el riesgo de contraer COVID-19 y ayuda a protegerlo de enfermarse gravemente.

Varios estudios serológicos han evaluado la dinámica y la duración de las respuestas de los anticuerpos anti SARS Co-2. Estos hallazgos no son uniformes, algunos afirman una disminución rápida y otros muestran persistencia de los anticuerpos, en parte debido al hecho de que diferentes grupos han medido diferentes anticuerpos. (Chia et al., 2021). La mayoría evalúa anticuerpos producidos por la infección como tal, algunos evalúan anticuerpos producidos por las vacunas y muy pocos estudian los anticuerpos producidos por una inmunidad híbrida.

5. JUSTIFICACIÓN

El inicio de la pandemia debida al SARS CoV-2 resalto el rol crucial de los profesionales en salud, por tal motivo es importante garantizar que su trabajo continúe para cumplir la invaluable labor de prevención y atención de los enfermos (OMS, 2020) (Pareja Cruz et al., 2021). Este personal al ser de primera línea está al lado del paciente y en consecuencia corre riesgo de contagiarse, por ello es importante el estudio para evaluar el tiempo de persistencia de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 Ac N y de esta manera se contribuye a la sociedad brindando un dato para que a partir de ello se pueda recomendar cada cuanto el personal de salud debería ser vacunado.

Lo que se quiere hacer con el presente trabajo de investigación es evaluar la producción de Ac N, cuánto tiempo persisten, evaluar si una infección pasada por COVID-19 puede inducir una respuesta más intensa de Ac N y de mayor duración en comparación con los Ac N producidos únicamente por la vacunación, comparar la generación de anticuerpos neutralizantes por vacunación heteróloga versus homóloga, si entre los distintos tipos de vacuna existe variación en cuanto a la generación de anticuerpos, que combinación de vacunas generaría más anticuerpos. Cuestiones que en otros estudios no se han evaluado por completo.

La población aún tiene interrogantes sobre la protección de las distintas vacunas contra el COVID y de las combinaciones que se generaron, debido que Bolivia como país en vías de desarrollo depende de donaciones de las distintas empresas farmacéuticas.

Además, es necesario determinar si los síntomas post vacunación experimentados están relacionados con los niveles de anticuerpos generados, es decir, si existe una correlación donde mayores niveles de síntomas post vacunación se traduzcan en mayores niveles de anticuerpos.

Aún existe la idea de que la vacuna evita el contagio del SARS-CoV-2, pero en realidad previene las complicaciones de la infección. Con el tiempo, se ha observado una disminución en los niveles de anticuerpos después de la infección o la vacunación. Por lo tanto, es crucial contar con información precisa sobre el tiempo que tardan los niveles de anticuerpos en disminuir después de la infección o la administración de la vacuna.

De esta manera, dicho estudio contribuyó a llenar ese vacío en la información sobre la dinámica de producción de anticuerpos neutralizantes. El estudio fue parte de un proyecto se llevó a cabo en el instituto SELADIS de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés, y contó con los recursos económicos necesarios para su ejecución.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la dinámica de producción de anticuerpos neutralizantes anti SARS-CoV-2 en personal de salud vacunado, del municipio de La Paz en la gestión 2022?

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Evaluar la dinámica de producción de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 en personal de salud vacunado del municipio de La Paz en la gestión 2022.

7.2. Objetivos específicos

1. Analizar la distribución del tipo de vacunas que tuvo la población objeto de estudio.
2. Analizar la producción de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 en la población objeto de estudio.
3. Estimar las diferencias de los niveles de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 que se generaron en la población que tuvo síntomas post vacunación y en la población que no tuvo síntomas post vacunación.
4. Estimar las diferencias de los niveles de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 relacionados con la edad después de la vacunación en la población objeto de estudio.
5. Estimar las diferencias de los niveles de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 relacionados con el género después de la vacunación en la población objeto de estudio.

6. Estimar la diferencia de los niveles de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 relacionados con el número de dosis de vacuna en la población objeto de estudio.
7. Estimar la diferencia de los niveles de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 relacionados con la combinación de vacunas en la población objeto de estudio.
8. Evaluar la diferencia del nivel de anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 que se generan únicamente por las vacunas de aquellos anticuerpos neutralizantes anti SARS CoV-2 que se generan con una inmunización híbrida.

8. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio cuantitativo, descriptivo, prospectivo, de cohorte ya que se tomaron muestras de sangre venosa, a los mismos participantes cada tres meses en tres ocasiones.

8.2. Sitio de estudio

El presente estudio se llevó a cabo con la población de la ciudad de La Paz que tiene 20 provincias, 87 municipios y siete regiones: Valles Norte, Valles Sur, Altiplano Norte, Altiplano Sur, Metropolitana, Yungas y Amazónica. Cuenta con 1.918.183 habitantes, la provincia Murillo es la más poblada a nivel departamental, con un total de 1.802.095 habitantes, representando el 62,03% de la población departamental. (Quilali, 2020)

La parte analítica se realizó en el Laboratorio de Inmunología del Instituto de Servicios e Investigación en Salud SELADIS perteneciente a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés. Cuenta con áreas de servicios especializados en bioquímica los cuales son: Bioquímica Clínica, Inmunología, Hematología, Bacteriología y Micología, Microbiología de Alimentos, Virología e Inmunidad e Infección, Endocrinología y Biomarcadores, Parasitología, Histocompatibilidad e Inmunogénica y Genética Molecular,

Se dispuso recurso IDH para la que la Universidad Mayor de San Andrés realice un estudio sobre el SARS CoV-2, esta tesis fue parte de este proyecto que se denomina: “ANALISIS DE LA INMUNIGENICIDAD DE LA VACUNAS COVID 19 QUE SE ADMINISTRAN A LA POBLACION, MUNICIPIO DE LA PAZ”. En la que se estudia a la población que es mayor de edad y que habitan en el municipio de La Paz. El presente trabajo se enfocó en la evaluación de la dinámica de los anticuerpos neutralizantes anti SARS-CoV-2, que fueron analizados por una técnica de ELISA de inhibición.

8.3.Población en estudio:

Fueron parte del estudio personal de salud de los siguientes establecimientos: Hospital de clínicas, Caja petrolera de obrajes, Hospital obrero y El colegio médico de La Paz, todos ellos ubicados dentro del municipio de La Paz. Para calcular el tamaño muestral se usó el programa EPI INFO 7.2.5.0.

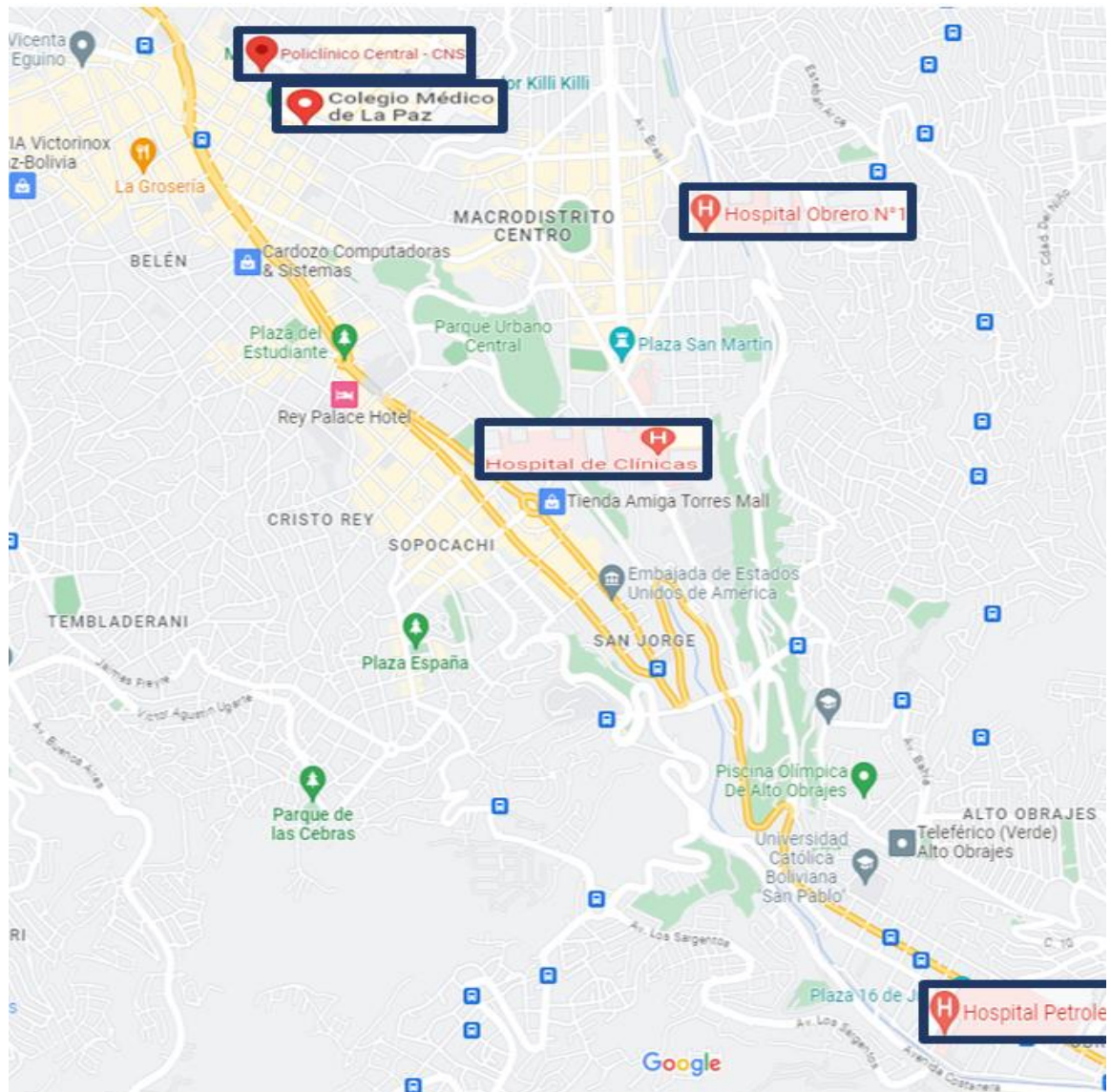


Figura 2. Ubicación de los establecimientos de salud que fueron parte del estudio

Fuente: Modificado de Google maps

La población fue invitada a participar en el estudio, previamente se les dio una explicación de lo que consistía el estudio y posteriormente firmaron un consentimiento informado en el cual dieron su autorización para el uso de los resultados en investigación. ANEXO 1.

Un compromiso mediante el cual el participante aseguraba que regresaría las tres veces que fuera requerido ANEXO 2.

8.4.Criterios de inclusión:

- Tener vacunas contra el SARS CoV-2.
- Ser personal de salud.
- Ser mayor a 18 años.
- Disponibilidad de volver a los puntos de toma de muestra en tres ocasiones.
- Participantes que firmaran el consentimiento informado.

8.5.Criterios de exclusión

- Participantes cuyo suero fue lipémico
- Personal de salud de otros establecimientos de salud.

8.6. Descripción de la participación del personal por establecimiento de salud

| | Hospital de clínicas | Caja petrolera Obrajes | Hospital obrero | Policlínico central | Colegio médico |
|---|----------------------|------------------------|-----------------|---------------------|----------------|
| Total, de personal de salud por establecimiento | 500 | 400 | 800 | 200 | 8000 |
| Población en estudio | 28 | 25 | 56 | 16 | 70 |
| Varones | 14 (50%) | 10 (40 %) | 14 (25 %) | 4 (25 %) | 20 (29 %) |
| Mujeres | 14 (50%) | 15 (60 %) | 42 (75 %) | 12 (75 %) | 50 (71 %) |
| Médicos | 28 (100%) | 21 (84%) | 49 (88 %) | 15 (94 %) | 50 (71 %) |
| Bioquímicos | - | 3 (12 %) | - | 1 (6 %) | 1 (1%) |
| Enfermeras | - | 1 (4%) | 6 (11 %) | - | 6 (9 %) |
| Administrativos | - | - | - | - | 13 (19 %) |
| Personal de limpieza | - | - | 1(1 %) | - | - |

Tabla 2. Descripción de la participación del personal por establecimiento de salud

Fuente: Elaboración propia

8.7. Vacunas

El personal de salud tuvo acceso a las vacunas disponibles, dado que el ministerio de salud priorizó a este grupo para la vacunación, reconociendo su papel como trabajadores de primera línea durante la pandemia. Inicialmente llegaron 6000 dosis de SPUTNIK, posteriormente el 24 de febrero de 2021 llegaron medio millón de vacunas SINOPHARM, ya habiendo dado inicio a la vacunación masiva llegaron 100.620 dosis de vacunas PFIZER para reforzar el plan de inmunización masiva, llegaron también dosis de la vacuna Janssen de Johnson & Johnson. Finalmente, en noviembre del mismo año llegaron las vacunas MODERNA. Las características en cuanto al tipo de vacuna, el número de dosis se encuentran resumidas en la sección del marco teórico.

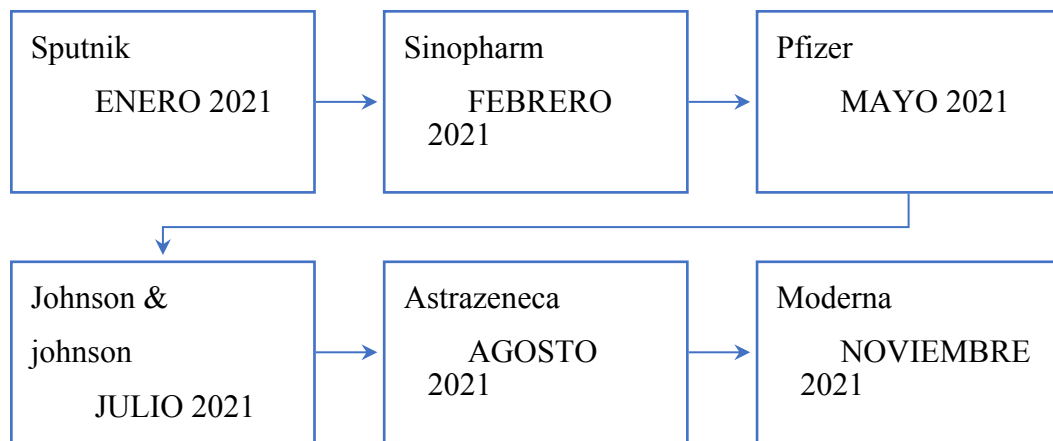


Figura 3. Descripción de la llegada de vacunas a Bolivia.

Fuente: Elaboración propia

8.8. Tiempo

Se recolectaron muestras en tres ocasiones a los mismos participantes. Las muestras fueron tomadas con 3 meses de diferencia. Inicialmente para la primera toma de muestra 308 participantes fueron parte del estudio de los cuales el 67 % fueron mujeres y el 33 % fueron varones. Para la segunda toma de muestra se contó con 247 participantes de los cuales el 68 % fueron mujeres y el 32 % fueron varones. Finalmente, para la tercera toma de muestra se contó con 195 participantes de los cuales el 68 % fueron mujeres y el 32 % fueron varones.

Todo el análisis se realizó con la población que asistió en las tres ocasiones requeridas (195 participantes).

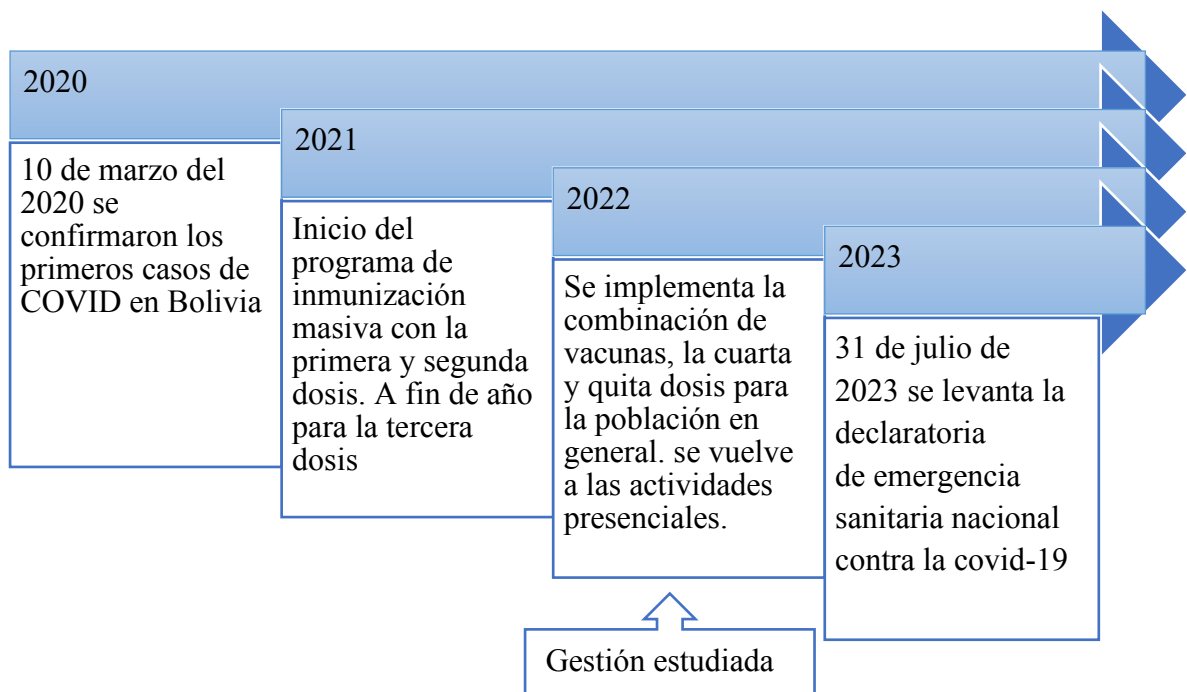


Figura 4. Resumen de la pandemia en Bolivia.

Fuente: Elaboración propia

8.9.Toma de muestra:

Se tomo 4 mL de sangre venosa mediante una punción en el pliegue del brazo individuos que se encontraban en ayunas. Los tubos fueron codificados con el nombre del paciente y el código correspondiente a cada establecimiento según la tabla 3.

| Establecimiento de salud | Hospital de clínicas | Caja petrolera Obrajes | Hospital obrero | Policlínico central | Colegio médico |
|--------------------------|----------------------|------------------------|-----------------|---------------------|----------------|
| Código | HC 01 | CP 01 | CNS 01 | PC 01 | CM 01 |
| Código | HC 02 | CP 02 | CNS 02 | PC 02 | CM 02 |
| Código | HC 03... | CP 03... | CNS 03... | PC 03.. | CM 03.. |

Tabla 3. Codificación de las muestras por establecimiento de salud

Fuente: Elaboración propia

Las muestras fueron transportadas con delicadeza al laboratorio de inmunología del instituto SELADIS en un cooler en el menor tiempo posible a una temperatura de 20 – 25 °C (tubos posicionados de forma vertical, bien tapados, codificados). Para la separación de suero se usó la centrifugadora (Thermo scientific IEC CL 30) a 3000 rpm por 5 min. Posteriormente se codificó los tubos eppendorf con el código correspondiente al tubo primario y fueron almacenados -4^a hasta el día de su procesamiento.

8.10. Técnica

Se midió el nivel de anticuerpos a través de un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas para la determinación de la actividad neutralizantes anti-SARS-CoV-2 por inhibición de la unión de ACE2-RBD en suero.

Los kits son fabricados por Dia.Pro Diagnostic que es una empresa privada, fundada en 1996 en Milán, Italia, con más de 30 años de experiencia internacional y conocimientos en el campo del inmunodiagnóstico para enfermedades infecciosas siendo los especialistas en inmunodiagnóstico para enfermedades infecciosas. En Bolivia son comercializados por ENTELEQUI, una empresa especializada en la distribución de Reactivos y Equipos destinados al diagnóstico in vitro humano y a la investigación.

8.10.1. Principio de la prueba

La inhibición de la unión entre ACE2 y RBD se determina mediante una ELISA en muestras de suero/plasma cuya acción neutralizante de anticuerpos se determina y cuantifica según la siguiente explicación.

Las microplacas están cubiertas con RBD glicosilado recombinante específico de SARS-CoV-2. La muestra se incuba permitiendo que los anticuerpos anti spike/RBD, si están presentes se unan a dicho antígeno.

Después de lavar, se determina los Spike/RBD libres mediante la adición de antígeno biotinilado de ACE2 recombinante y luego en la secuencia de SAV-HRP. TMB/H₂O₂ generará un color si ningún anticuerpo se ha unido a RBD, mientras que se observa una

fuerte inhibición en el desarrollo del color en caso de que los anticuerpos de RBD hayan bloqueado la unión del ACE2 marcado con biotina.

La presencia de dicho antígeno en la fase sólida se determina finalmente mediante la adición de SAV-HRP, que se unirá a ACE2 si no hay anticuerpos neutralizantes, o no en caso de que los anticuerpos hayan bloqueado el RBD recubierto.

8.10.2. Componentes de un kit:

1. Microplaca: 12 tiras de 8 micropocillos recubiertos con RBD/Spike glicoproteína recombinante, que se encuentran en una bolsa sellada con desecante.
2. Control negativo: 1x12ml/vial. Listo para usar. Contiene suero humano negativo para anticuerpos contra Spike/RBD, azida de sodio al 0.09% y ProClin 300 al 0.045 % como conservantes. Contiene 0 UI/ml de la OMS y tiene un código de color azulado.
3. Control positivo: Contiene anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2, azida de sodio al 0.09 % y ProClin 300 al 0.045% como conservantes. Contiene 1000 UI/ml+/- 100
4. ACE2-biotin CONJ 1. 4 viales liofilizados. Contiene ACE2 recombinante marcado con biotina, 5% BSA, Tampón Tris 10 mM pH 6.8, ProClin 300 al 0.045% y sulfato de gentamicina al 0.02 % como conservantes. Cada vial se disuelve con 4 ml de CONJ 2.
5. Streptavidin-HRP CONJ 2 . 1x18mL / vial. Reactivo listo para usar con código color rosa / rojo. Contiene estreptavidina conjugada con HRP, 5% de BSA, tampón

Tris 10mM pH 6.8 +/- 0.1, Proclin 300 al 0.045% y sulfato de gentamicina al 0.02% como conservantes.

6. Diluyente de ensayo DILAS. 1x16mL / vial. Solución tamponada con Tris 10mM pH 8.0 +/- 0.1 que contiene 0.045% Proclin 300 para el pretratamiento de muestras y controles en la placa, bloqueando la interferencia.
Nota: tras dispensar el líquido en los pocillos de control y muestra, el color respectivo se vuelve azul oscuro.
7. Cromógena/sustrato SUBS TMB. 1x16 mL / vial. Componente listo para el uso. Contiene tampón citrato-fosfato 50 mM a pH 3.5-3.8, dimetilsulfoxido 4%, tetra-metil-benzidina (TMB) 0.03% y peróxido de hidrogeno (H₂O₂) 0.02%.
Nota: Evitar la exposición a la luz; la sustancia es fotosensible.
8. Solución de lavado concentrada WASHBUF 20X. 1x60mL / botella. Solución concentrada 20x. una vez diluida, la solución de lavado contiene tampón fosfato 10 mM a pH 7.0 +/- 0.2, Tween 20 al 0.05% y Proclin 300 al 0.045%.
9. Ácido sulfúrico H₂SO₄ 0.3M. 1x15 mL / botella. Contiene solución de H₂SO₄ 0.3M. Atención: irritante (H315; H319; P280; P302+P352; P332+P313; P305+P351+P338; P337+P313; P362+P363).
10. Sellador adhesivo.
11. Manual de instrucciones.

8.10.3. Muestra: Preparación y Recomendaciones

1. Extraer la sangre asépticamente por punción venosa y preparar el suero o el plasma según la técnica estándar para preparación de muestras del laboratorio de análisis clínico. No se ha detectado que el tratamiento con citrato, EDTA o heparina afecta a las muestras.
2. Evitar la adición de conservantes a las muestras, en particular azida sódica, ya que podría afectar a la actividad enzimática del conjugado, generando resultados falsos negativos.
3. Las muestras deben identificarse claramente mediante códigos de barras o nombres a fin de evitar una interpretación errónea de los resultados. Cuando el kit se emplea para el cribado de unidades de sangre, se recomienda utilizar el código de barras y lectura electrónica.
4. Las muestras hemolizadas y visiblemente hiperlipemicas deben descartarse para evitar falsos resultados. Al igual que aquellas que contienen restos de fibrina, partículas pesadas o filamentos y organismos microbianos.
5. El suero y el plasma pueden conservarse a una temperatura en 2° y 8°C en tubos de recolección principales hasta cinco días después de la extracción. No congelar tubos de recolección principales. Para periodos de almacenamiento más prolongados, las muestras de plasma o suero, retiradas cuidadosamente del tubo de extracción principal, pueden almacenarse congeladas a -20°C durante al menos 12 meses. Evitar congelar/descongelar cualquier muestra más de una vez, ya que pueden generarse partículas que podrían afectar al resultado de la prueba

6. Si hay presencia de agregados, la muestra se puede aclarar mediante centrifugación a 2000 rpm durante 20 minutos o por filtración con un filtro de 0.2 - 0.8 micras.
7. Como el diluyente de la muestra (DILSPE) contiene una fuerte sustancia de inactivación viral, las muestras diluidas pueden almacenarse de +2° a 8°C solo durante 48 horas.

8.10.4. Preparación de los componentes y precauciones.

En un estudio realizado con un kit abierto no se ha detectado pérdida de actividad relevante utilizándolo hasta 6 veces y durante un periodo de hasta 6 meses.

1. Microplacas:

Dejar la microplaca a temperatura ambiente (aprox. 1 hora) antes de abrir el envase. comprobar que el desecante no este de color verde oscuro, lo que indicaría un defecto de fabricación.

Las tiras no utilizadas deben guardarse herméticamente cerradas en la bolsa de aluminio con el desecante entre +2° y 8°C. Cuando se abre por primera vez, las tiras sobrantes se mantienen estables hasta que el indicador de humedad incluido en la bolsa del desecante cambia de amarillo a verde.

2. Control negativo: Listo para el uso. Mezclar bien con un vortex antes de usar.
3. Control positivo: Antes de iniciar la prueba, disuelva el contenido del control positivo liofilizado con el volumen de agua desionizada de grado EIA indicado en su etiqueta. Deje que se disuelva completamente durante al menos 1 hora a temperatura ambiente, y luego agite suavemente antes de usar. El control positivo

cuando se disuelve contiene 1000 UI OMS / mL +/- 100. El control positivo, disuelto y utilizado por primera vez, debe dividirse en alícuotas y luego congelarse a - 20° - 30° C. Después de la descongelación, la alícuota debe usarse solo una vez para la rutina diaria.

4. Diluyente de ensayo: Listo para usar. Mezclar en vortex antes de usar.
5. Solución de lavado concentrada: La solución concentrada 20x debe diluirse con agua de calidad EIA hasta 1200 mL y mezclar con cuidado antes del uso. Dado a que pueden existir algunos cristales de sal en el vial, debe prestarse atención a que todo el contenido quede disuelto al preparar la solución. Durante la preparación hay que evitar la formación de espuma y burbujas, que podrían reducir la eficiencia de lavado. Nota: Una vez diluida, la solución de lavado es estable durante 1 semana a temperaturas entre 2° y 8°C.
6. Complejo conjugado ACE2 / SAV: Mezcle el Conjugado 2 en vortex. Antes de iniciar la prueba, disuelva el contenido de ACE2 liofilizado (CONJ # 1) con 4 mL de Estreptavidina-HRP (CONJ # 2) indicado en la etiqueta del vial liofilizado. Mezclar suavemente en vortex. El complejo es estable durante 5 días a +2..8°C. En este caso, tenga cuidado de devolver el complejo líquido a la nevera tan pronto después de su uso. El complejo también es estable durante 1 mes congelado a -20°C pero, una vez descongelado, solo debe utilizarse durante el día. Luego, disuelva solo el número de viales necesarios para la prueba.

7. Cromógeno/substrato: Listo para el uso. Mezclar bien con un vortex antes de usar.
Evitar posible contaminación del líquido con oxidantes químicos, polvo o microbios.
Evitar la exposición a la luz intensa, agentes oxidantes y superficies metálicas
En caso de que deba transferirse el reactivo, usar contenedores de plástico, estériles y desechables, siempre que sea posible.

Leyenda:

Frases H de advertencia:

H315 - provoca irritación cutánea.

H319 - provoca irritación ocular grave.

Consejos P de prudencia:

P280 - llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

P302 + P352 - en caso de contacto con la piel: lavar con agua y jabón abundantes

P332 + P313 - en caso de irritación cutánea: consultar a un médico

P305 + P351 + P338 - en caso de contacto con los ojos: aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar los lentes de contacto, si lleva y resulta fácil, seguir aclarando.

P337 + P313 - si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico

P362 + P363 - quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

8.10.5. Cálculo de valor de corte o Cut off.

En el cribado y en los métodos de ensayo de titulación. Los resultados de la prueba se calculan mediante un valor de corte determinado con la siguiente fórmula sobre el valor medio de DO 450 nm / 620-630 del control negativo (NC).

$$NCm / 2 = \text{Cut-Off (Co)}$$

Nota importante: Cuando el cálculo de los resultados se realiza mediante el sistema operativo de una estación de trabajo automatizada ELISA, asegúrese que se utilice la formulación adecuada para calcular el valor de corte y generar las interpretaciones correctas de los resultados.

8.10.6. Interpretación de resultados

Ensayo de análisis cualitativo:

Los resultados de la prueba se interpretan como la relación entre el valor de corte (Co) y la muestra DO 450nm / 620-630nm (S), o Co / S, según la siguiente tabla 4.

| VALOR | ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES |
|-----------------|-------------------------------|
| $Co/S < 1$ | Negativo |
| $1 < Co/S < 5$ | Bajo positivo |
| $5 < Co/S < 10$ | Positivo medio |
| $Co/S > 10$ | Positivo alto |

Tabla 4. Interpretación de resultados de anticuerpos neutralizantes.

Fuente: (Diagnostic Bioprobes, 2021)

Un resultado negativo indica que el sujeto no ha desarrollado anticuerpos neutralizantes contra el antígeno Spike / RBD o que su título está por debajo del límite de detección del ensayo. El sujeto debe ser sometido a vacunación.

Un resultado positivo indica que el sujeto ha desarrollado anticuerpos neutralizantes contra el antígeno Spike / RBD después de la vacunación o la infección natural por SARS-CoV-2.

Un resultado positivo bajo o medio indica un desarrollo escaso o moderado de anticuerpos neutralizantes. El sujeto debe ser sometido a vacunación.

Un resultado positivo medio indica un desarrollo Se sugeriría vacunar a la persona de todos modos cuando sea posible si aún no se ha hecho.

Un resultado positivo medio indica un desarrollo moderado de anticuerpos neutralizantes. Se sugiere vacunar al individuo de todos modos cuando sea posible.

Un resultado positivo alto es indicativo de un alto desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Los valores de $Co / S > 10$ se obtienen habitualmente en individuos sometidos a vacunación al final del tratamiento.

8.10.7. Sensibilidad analítica

El primer estándar internacional de la OMS para anti-SARS-CoV-2, código NIBSC 20/136, usado para definir el límite de dilución, se detecta positivo ($Co/S \geq 1$). hasta una concentración final de 15 arbU/mL en el ensayo de detección.

8.10.8. Sensibilidad diagnóstica

La sensibilidad de diagnóstico del dispositivo se evaluó mediante la prueba de un panel de anti SPIKE / RBD que dio positivo en el código ELISA de DIA.PRO COVID-19SPIKE.CE.

Los resultados se informan a continuación para dos estudios (presentes en el Dossier del diseño) donde se analizaron un total de 150 muestras positivas de Ig G.

| | |
|----------------------|-----|
| POSITIVAS VERDADERAS | 150 |
| NEGATIVAS VERDADERAS | 0 |
| MUESTRAS TOTALES | 150 |
| SENSIBILIDAD | 100 |

Tabla 5. sensibilidad diagnostica

Fuente: (Diagnostic Bioprobes, 2021)

El producto cumple con el requisito asignado de > 98% de sensibilidad diagnóstica valor definido para todos los demás marcadores serológicos de Covid-19 de DIA.PRO.

8.10.9. Especificidad analítica

La reactividad cruzada se estudió examinando lo siguiente:

1. Otros microbios y virus infecciosos respiratorios: Muestras pre-pandémicas provenientes de infecciones u otros virus o bacterias respiratorias, vacunación contra la influenza certificada como positiva para: Virus de la parainfluenza 1-3 (PIV), Influenza A, Coronavirus humano (hCoV229E, hCoVOC43, hCoV HKu1, hCoV NL63, hCoVHKU1 / NL63 +), SARS-CoV 1, Rinovirus, Virus sincitial respiratorio (RSV), Adenovirus, Parvovirus B19, Virus Coxackye, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae.
2. Agentes no relacionados: Muestras prepandémicas certificadas positivas para agentes infecciosos que podrían estar presentes de manera significativa en la población a la que está destinado el producto, tales como: virus del herpes (CMV, EBV y HSV), Toxoplasma, Rubeola, H. pylori HC, HIV, Sífilis, Especies de Plasmodium y otras menores. Se analizaron muestras para verificar la ausencia de interferencia en la detección de IgG a antígenos SPIKE.
3. Sustancias interferentes más importantes y frecuentes conocidas: Hemoglobina, Bilirrubina, Proteína, Triglicéridos, Factor reumatoide, Anticuerpos antinucleares (ANA), Autoanticuerpos (TPO), IgG contra E. coli (para antígenos recombinantes usados para recubrimiento), mujeres embarazadas, anticuerpos humanos anti-

ratón, nivel anormal de enzimas hepáticas y otras patologías específicas de órganos comunes.

8.10.10. Especificidad diagnóstica

Se probó un panel compuesto por 440 sueros, preseleccionados negativos para IgG a SPIKE / RBD con el ELISA específico de DIA.PRO. Los resultados se informan en la Tabla 6.

| | |
|----------------------|-----|
| VERDADEROS NEGATIVOS | 440 |
| FALSOS POSITIVOS | 0 |
| MUESTRAS TOTALES | 440 |
| ESPECIFICIDAD % | 100 |

Tabla 6. Especificidad diagnóstica

Fuente: (Diagnostic Bioprobes, 2021)

8.10.11. Exactitud de la medición

La repetibilidad (intraensayo) del dispositivo se estudió examinando 1 muestra de borde cerrada al punto de corte y 1 alta positiva en la misma serie en 16 repeticiones.

El resumen de los resultados se informa en la siguiente Tabla7.

| | BORDE | POSITIVO |
|---------|-------|----------|
| MEDIA | 0.941 | 0.101 |
| STD DEV | 0.060 | 0.007 |
| CV% | 6.4 | 6.8 |

Tabla 7. Exactitud de la medición

Fuente: (Diagnostic Bioprobes, 2021)

La reproducibilidad (interensayo) se determinó examinando n°1 muestra positiva lata (HP) con índice $4.0 < Co / S < 8$ y n°1 muestra de borde (aproximadamente 1 Co / S).

Estas muestras se examinaron tres veces para un total de 24 réplicas cada una.

40 muestras positivas tituladas en VNT en un centro de excelencia Covid-19 fueron tituladas en el dispositivo y todas resultaron positivas para anticuerpos neutralizantes con una correlación en título de aproximadamente aceptable.

Otras 40 muestras negativas en el ensayo VNT se volvieron todas negativas en el dispositivo.

Los resultados se resumen en la Tabla 8.

| ELISA RESULTADOS | VNT “IN VIVO” | |
|---------------------|---------------|----------|
| | NEGATIVO | POSITIVO |
| NEGATIVO | 40 | 0 |
| POSITIVO | 0 | 40 |

Tabla 8. Reproducibilidad interensayo

Fuente: (Diagnostic Bioprobes, 2021)

8.10.12. Limitaciones

Al analizar muestras congeladas, en concreto aquellas que:

- A. Fueron sometidas a varios ciclos de congelación y descongelación
- B. Ya estaban sucias en origen al dividirse en alícuotas
- C. Se dividieron en alícuotas en un pequeño volumen, debido a la tendencia a gelatinizarse por evaporación
- D. Estas compuestas de plasma debido a su tendencia a formar agregados de fibrina al descongelarse
- E. Las muestras con hiper IgM que, por naturaleza, se descongelan congelan se vuelven pegajosas, por lo que es probable que se obtenga alguna reacción falsa positiva.

Los valores en UI/mL de la OMS obtenidos con este dispositivo pueden no corresponder a las UI/mL o BAU/mL de los sistemas que detectan anticuerpos contra RBD y no a su actividad biológica.

Equipos:

- Micropipeta calibrada de la marca (Biohit Proline Plus) 100-1000 uL
- Micropipeta calibrada de la marca (Eppendorf) 20 – 200 uL
- Micropipeta multicanal de la marca (Brand Transferpette) 300 uL para el proceso de lavado
- Micropipeta calibrada de la marca (Eppendorf) 5-100 uL
- Estufa (Lab. Incubator LW Scientific, Inc.) a 37 °C
- Incubadora (Awareness Technology STAT FAX 2200 Baño seco digital)
- Lector de Microplacas para Absorbancia ELx800 BIOTEK
- Agitador Vortex (MX-S DLAB)
- Probetas de vidrio de 100 mL

8.10.13. Procedimiento del ensayo

Se realizó el ensayo de cribado del kit que se recomienda para personas recuperadas de COVID-19 y/o personas vacunadas según lo que indicaba el inserto del kit en uso

1. Dejar atemperar el kit por media hora antes de su uso, así mismo descongelar las muestras que serán procesadas, cuando estas ya estuvieran descongeladas, vortexearlas.
2. Preparación del complejo conjugado ACE2-SAV como se indica en la sección de **Preparación y Recomendaciones**. Se procesaron 48 muestras en una corrida con su respectivo controles positivo y negativo del kit y cuatro controles internos que corresponden a dos negativos y dos positivos.
3. Colocar el número de pocillos necesarios en la placa y codificar la misma.

4. Dispensar 50 ul de Diluyente de Ensayo (DILAS) en todos los pocillos.
5. Dispensar 100 ul de control negativo, positivo del kit, controles internos y muestras.
6. Sellar todos los pocillos con la lámina de sellado.
7. Incubar 60 minutos a 37° C.
8. Vaciar el contenido de la placa.
9. Lavar con 350 uL de la solución de lavado diluida mezclar suavemente, vaciar el contenido y repetir este proceso hasta lograr 5 lavados.
10. Dispensar 100 ul de conjugado complejo ACE2/SAV en cada pocillo y cubrir con el sellador.
11. Incubar durante 45 min a 37° C.
12. Pasado el tiempo repetir los pasos 8 y 9.
13. Dispensar 100 uL de la mezcla cromógeno/sustrato en cada pocillo.
14. Incubar durante 10 min a temperatura ambiente (18 – 24° C).
15. Dispensar 100 uL de ácido sulfúrico en todos los pocillos usando la misma secuencia de pipeteo que en el paso 13.
16. Medir la intensidad del color de la solución en cada pocillo a un filtro de 450 nm (lectura) y a 620-630 (resta de fondo).

8.11. Correlación del resultado con la clínica de cada participante

Se evaluó el resultado de cada participante de la siguiente manera, se esperaba un incremento en el nivel de sus anticuerpos neutralizantes en caso de que el paciente haya recibido alguna dosis más de vacuna, enfermo de COVID o tuvo contacto con alguna persona que haya sido COVID positivo. En caso de no ser así se procesó la muestra nuevamente.

8.12. Análisis estadístico

Se usó el software microsoft Excel para pasar los datos de todos los participantes, para el procesamiento de los resultados se usó el mismo microsoft Excel y GraphPad Prism un software para la creación de gráficos con calidad de publicación y análisis de datos científicos con pruebas t, ANOVA, regresión lineal y no lineal.

Para evaluar la diferencia entre grupos se usó ANOVA sin embargo para estudiar de una manera minuciosa las diferencias se halló la t de student y posteriormente se halló el valor p.

9. ASPECTOS BIOÉTICOS

Cada participante recibió una explicación del estudio que se estaba llevando a cabo antes que decidiera formar parte del estudio. Así mismo cada uno de ellos firmo un consentimiento informado, donde autorizaban el uso de los resultados que se obtengan para realizar un estudio. Adicionalmente firmaron un compromiso para volver en las tres ocasiones que se los requiera (Anexo 1).

10. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a 195 voluntarios, de los cuales el 68% fueron mujeres y el 32% fueron varones. Comprendidos entre las edades de 24 a 76 años (50 años \pm 12). Toda esta población fue personal de salud entre médicos, médicos residentes, internos de medicina, auxiliares de enfermería, licenciadas de enfermería y bioquímicos, de los siguientes establecimientos: Hospital de clínicas, Caja petrolera de Obrajes, Hospital Obrero, Policlínico central perteneciente a la Caja Nacional de Salud y el Colegio Médico de la ciudad de La Paz. En todos los establecimientos el género femenino fue preponderante, excepto en el Hospital de Clínicas en el que ambos géneros presentaron el mismo porcentaje. Por otro lado, la mayor parte de la población fue del Colegio Médico (Tabla 11).

| | Hospital de clínicas | Caja petrolera Obrajes | Hospital obrero | Policlínico central | Colegio médico |
|-------------------------|----------------------|------------------------|-----------------|---------------------|----------------|
| Total, de participantes | 28 | 25 | 56 | 16 | 70 |
| Varones | 50% | 40% | 25% | 25% | 29% |
| Mujeres | 50% | 60% | 60% | 75% | 71% |

Tabla 9. Población en estudio de acuerdo al Establecimiento de Salud. Se puede observar que la mayor población fue del colegio médico de La Paz y en general la mayor parte de la población fueron mujeres.

10.1. Análisis del tipo de vacuna de la población

En el estudio se realizaron tres tomas de muestra, cada tres meses. Para la primera toma de muestra el 100 % de la población en estudio asistió con su primera dosis de vacuna (195 participantes), 97 % tenía la segunda dosis (190 participantes), 54 % tenía la tercera dosis (106 participantes).

De todos aquellos que tenían la primera dosis el 84% estaba vacunado con Sinopharm, 13% con Sputnik, 2% con Pfizer y 2% Jhonson y Jhonson. De todos aquellos que tenían la segunda dosis 84 % Sinopharm, 13% Sputnik, 1% Astrazeneca, 2% Pfizer. De todos aquellos que tenían tercera dosis el 90% estaba vacunado con Astrazeneca, 4% moderna, el 2% Sinopharm, 1% Sputnik, 2% Pfizer 2. (Figura 5)

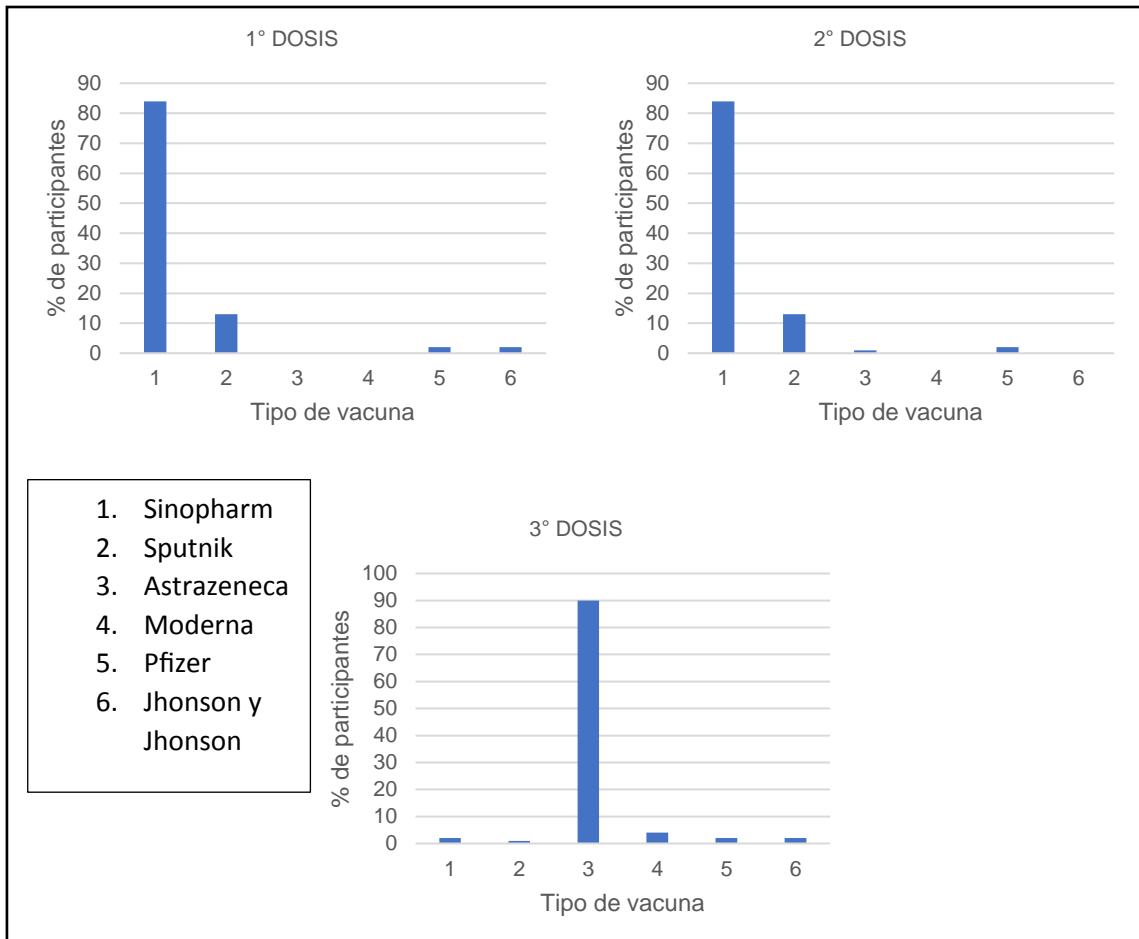


Figura 5. Porcentaje de voluntarios según el tipo de vacunas al primer control. En la figura se ve la predominancia de la vacuna Sinopharm en la primera y segunda dosis y Astrazeneca en la tercera y cuarta dosis.

Antes de la segunda toma de muestra, parte de la población en estudio recibió alguna dosis más de vacuna, de esta manera la distribución entorno al número de dosis cambia el 100% de la población tenía la primera dosis (195 participantes), el 98 % tenía dos dosis (191 participantes), 81 % tenía tres dosis de vacuna (157 participantes), el 17 % tenía cuatro dosis (54 participantes).

Los datos de la distribución respecto al tipo de vacuna, para la segunda dosis de vacuna fue la siguiente: el 84 % Sinopharm, 13 % Sputnik, 1% Astrazeneca, 1% moderna, 2% Pfizer. De todos aquellos que tenían tercera dosis el 3% Sinopharm, 1% Sputnik, 71% Astrazeneca, 22% Moderna, 3% Pfizer 1% Jhonson y Jhonson. De todos aquellos que tenía cuarta dosis cuarta dosis, 37% Astrazeneca, 61% Moderna, 2%Pfizer (Figura 6).

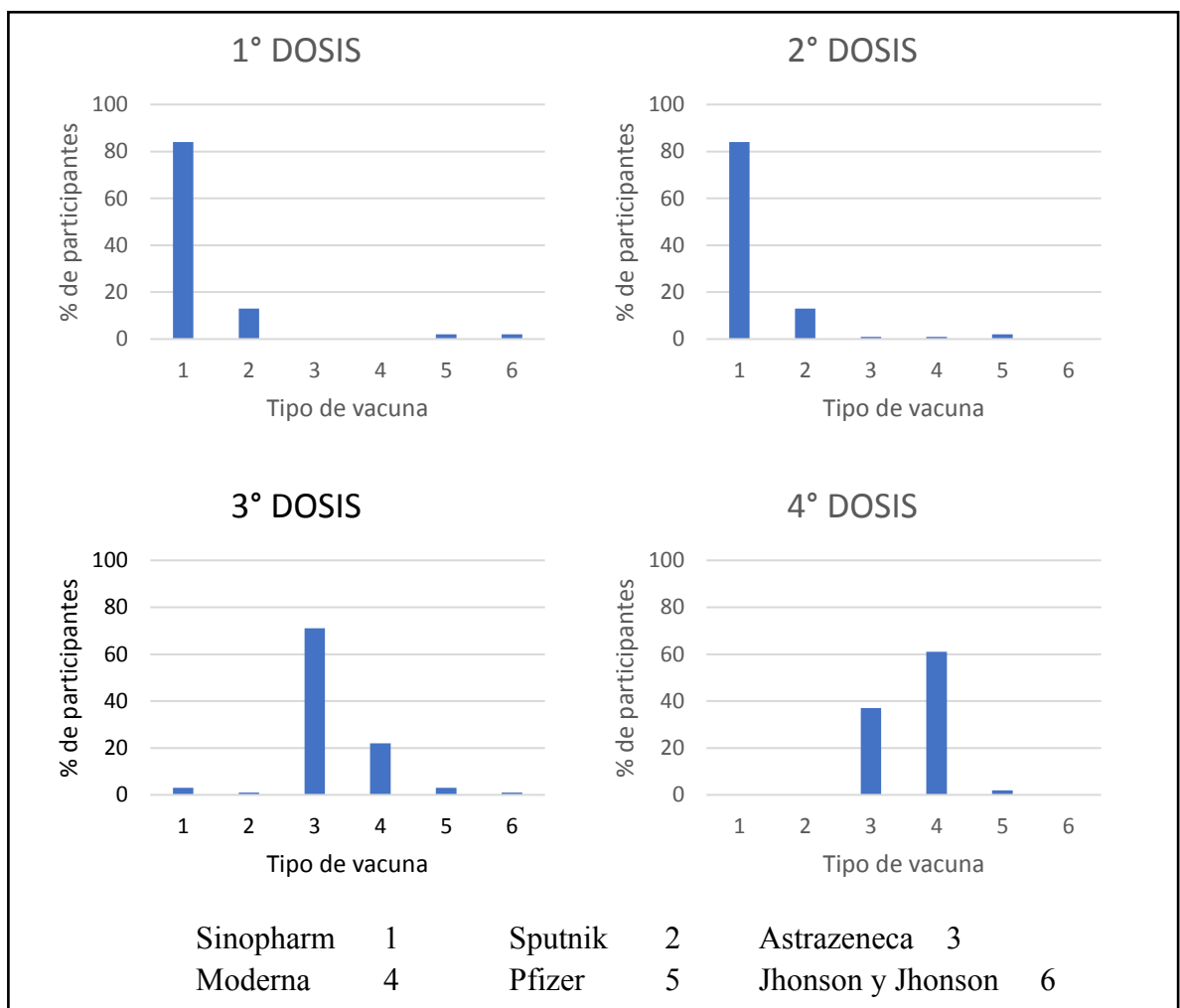


Figura 6. Porcentaje de voluntarios con diferentes vacunas al segundo control. En la figura se ve la predominancia de la vacuna Sinopharm en la primera y segunda dosis, Astrazeneca en la tercera y Moderna en la cuarta dosis.

Para la tercera toma de muestra algunos de los participantes recibieron alguna dosis más de vacunas, de esta manera la distribución respecto al número de dosis cambia. El 100 % de la población en estudio contaba con su primera dosis de vacuna, 98 % tenía la segunda dosis, 88 % tenía la tercera dosis 44 % tenía la cuarta dosis y el 4 % tenía la quinta dosis.

De todos aquellos que tenían la segunda dosis 83 % fue Sinopharm, 13 % Sputnik, 1% Astrazeneca, 1 % moderna, 3 % Pfizer. De todos aquellos que tenían tercera dosis 3% Sinopharm, 1% sputnik, 66 % Astrazeneca, 20% Moderna, 9% Pfizer 1% Jhonson y Jhonson. De todos aquellos que tenían la cuarta dosis cuarta dosis 1% correspondía a Sinopharm, 32% Astrazeneca, 41% Moderna, 26 %Pfizer. De todos aquellos que tenía Quinta dosis el 43% tenían Moderna y el 57% Pfizer (Figura 7).

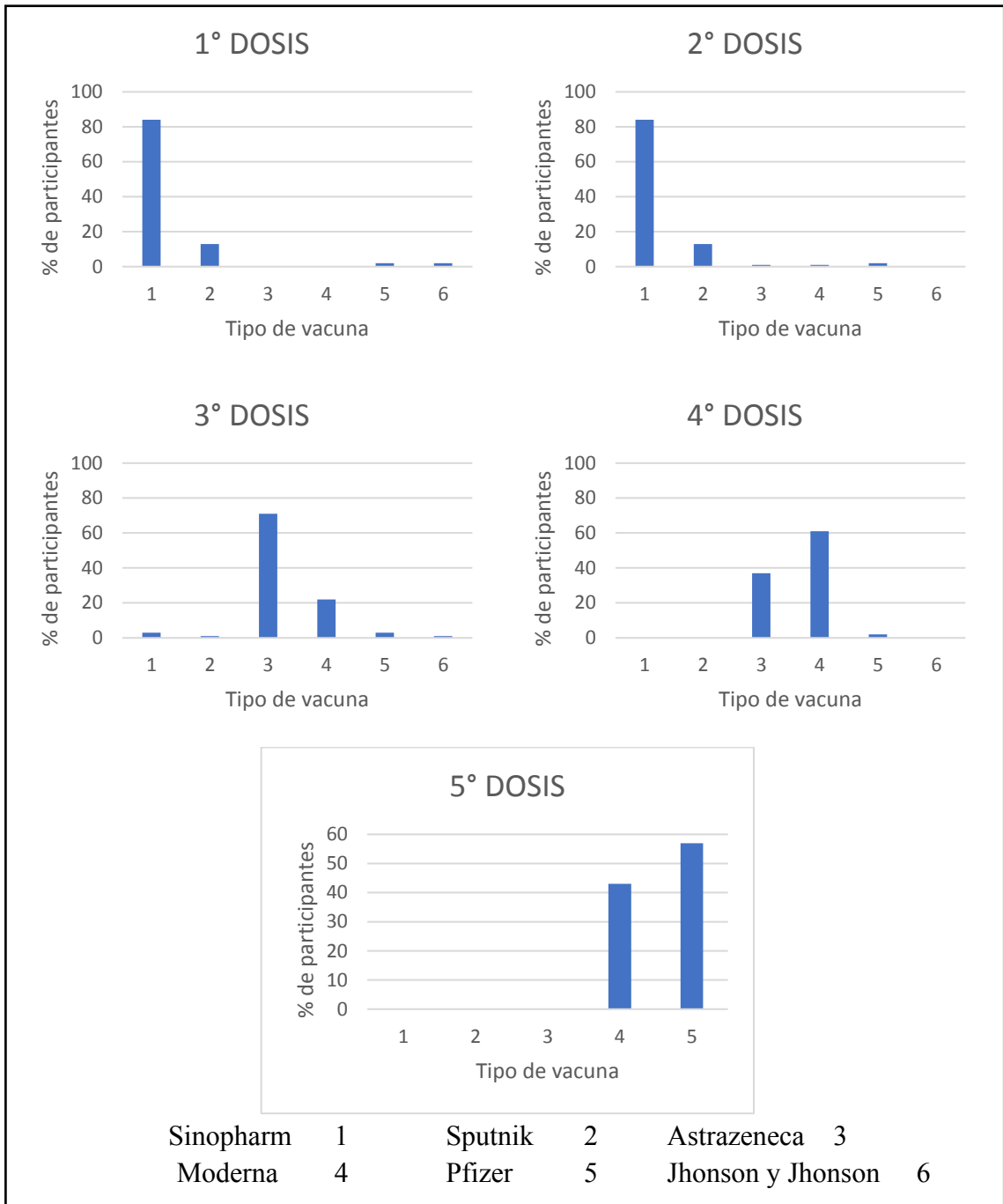


Figura 7. Porcentaje de voluntarios con diferentes vacunas al tercer control. En la figura se ve la predominancia de la vacuna Sinopharm en la primera y segunda dosis, Astrazeneca en la tercera, Moderna en la cuarta dosis y Pfizer en la quinta dosis.

El análisis general del tipo de vacunas que recibió la población es estudio mostró que la mayor parte población recibió la vacuna Sinopharm con 51%, en segundo lugar Astrazeneca con 22 %, en tercer lugar Moderna con 11 %, en cuarto lugar Sputnik y Pfizer ambas con 8 %, y en quinto lugar Jhonson y Jhonson 1% (Figura 8).

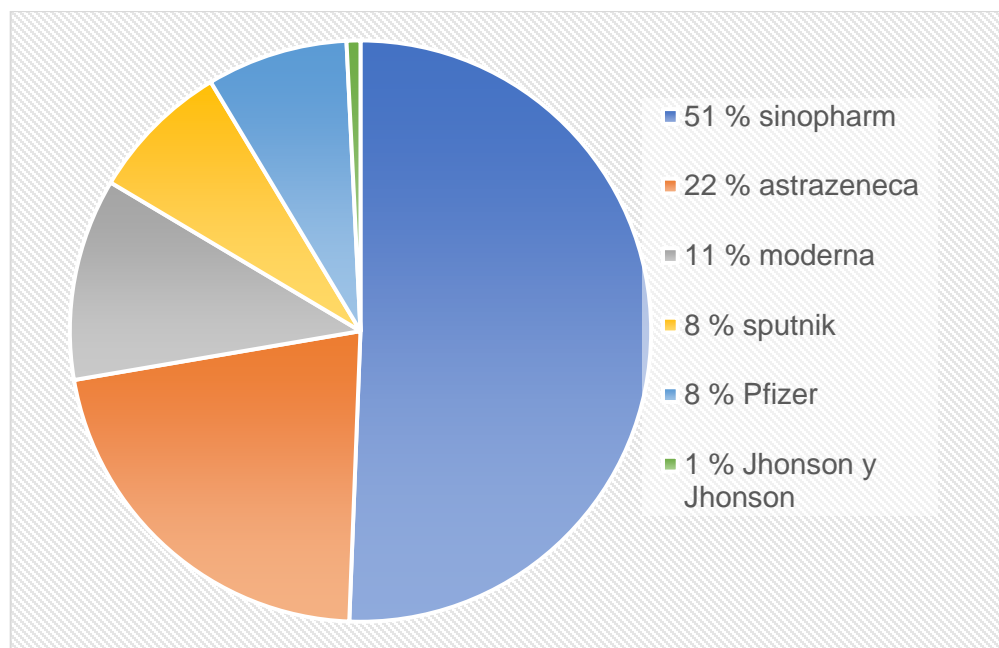


Figura 8. *Distribución del tipo de vacuna en la población en general.* Se puede observar una predominancia de Sinopharm y Astrazeneca calculado sobre el total de las dosis que recibió la población en estudio.

10.2. Análisis de la dinámica de producción de Ac N

Se realizaron tres tomas de muestras cada tres meses la población de voluntarios, con el fin de medir el nivel de sus Ac N y analizar la dinámica de producción, estos datos se correlacionaron con el tiempo transcurrido desde la fecha de la última vacuna y la fecha de cada toma de muestra. El análisis muestra una correlación negativa muy baja (Ibujes, 2011) (Figura 9).

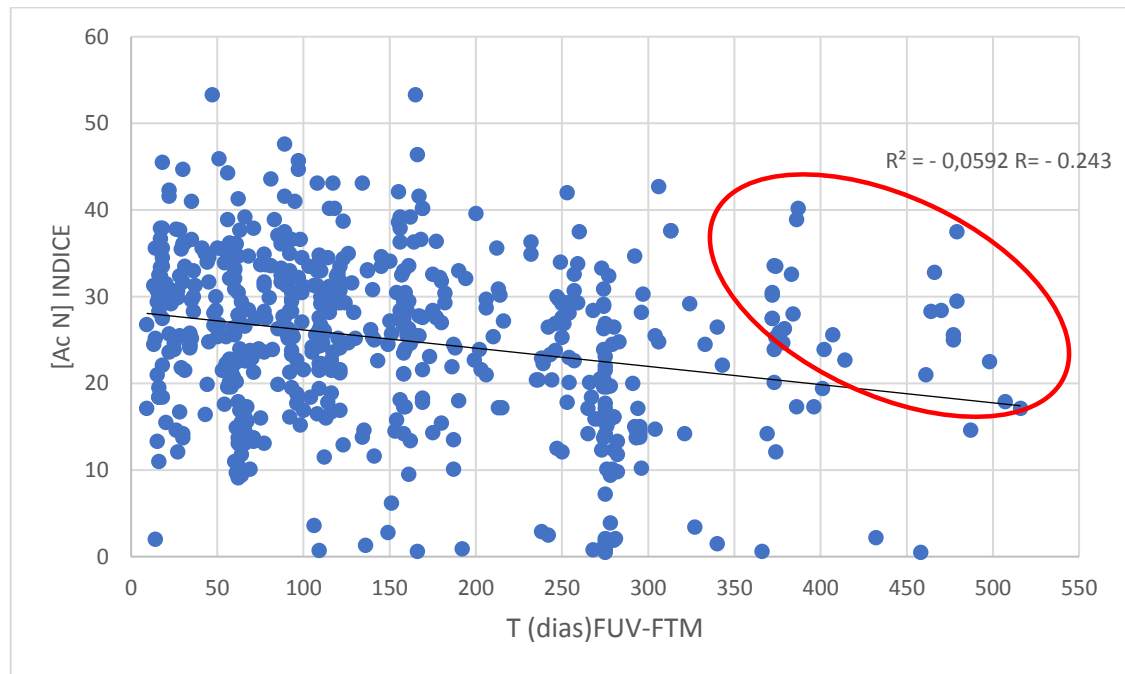


Figura 9. Correlación entre el nivel de anticuerpos neutralizantes y el tiempo transcurrido entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra tomando en cuenta las tres tomas de muestra. Se observa una correlación negativa muy baja. **T (días) FUV-FTM:** diferencia de días entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra; **[AC N]** nivel de anticuerpos neutralizantes.

Se conoce que el nivel de Ac N generados tras una vacunación va disminuyendo al pasar el tiempo por lo cual no se espera una correlación positiva alta, por el contrario, lo que se espera es encontrar una correlación estable a través del tiempo. Para la primera toma de muestra la mayoría de los participantes tenían tres dosis de vacuna, para la segunda toma de muestra parte de la población es estudio se puso alguna dosis más de vacuna y para el tercer control la mayoría de la población no se puso más vacunas. Se puede observar que para cada toma de muestra se tiene diferentes escenarios. Por ende, se estudiaron los niveles de Ac N por toma de muestra realizada, por separado (Figura 10) .

Hay una población que a pesar de haber transcurrido 350 días tiene un nivel alto de Ac N, se analizó a esta población de manera minuciosa y se encontró que en su mayoría habían enfermado de COVID al menos en dos ocasiones (Figura 10 círculo rojo).

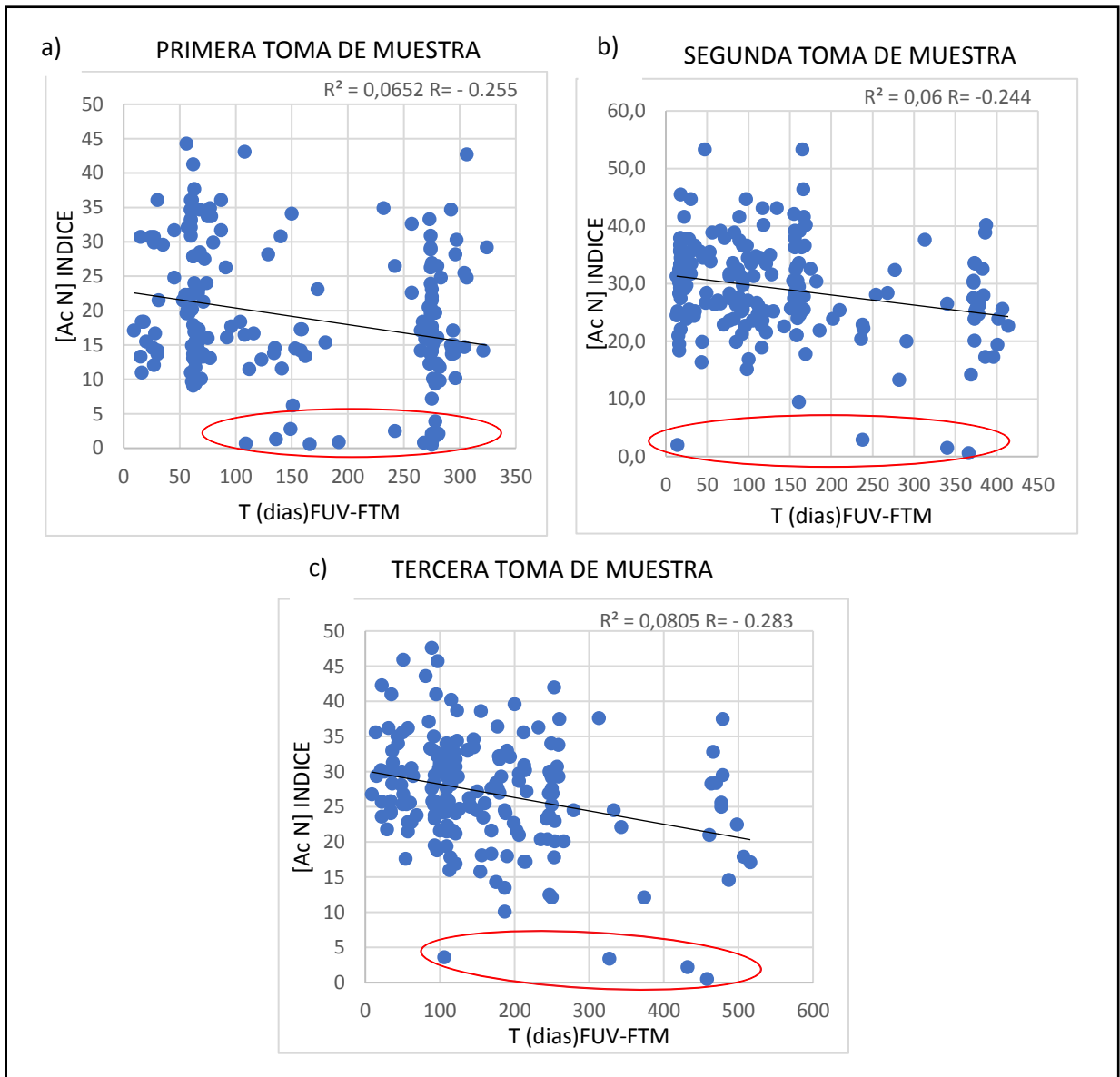


Figura 10. Correlación del nivel de Ac N con el tiempo transcurrido entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra. Análisis de cada toma de muestra por separado. En todas las gráficas se observa una correlación negativa baja (Ibujes, 2011). Se observa círculo rojo en la gráfica a), b) y c) que son participantes que tuvieron niveles

muy bajos de anticuerpos neutralizantes. **T (días) FUV-FTM:** diferencia de días entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra; **[AC N]** nivel de anticuerpos neutralizantes.

Respecto a la dinámica de producción de anticuerpos neutralizantes para la primera toma de muestra se obtuvo un promedio de 19.09 ± 9.93 , para la segunda toma de muestra se obtuvo un promedio de 29.13 ± 8.22 y para la tercera toma de muestra se obtuvo un promedio de 27.02 ± 7.66 . Se observa que para la tercera toma de muestra hubo un descenso del 7.2 % respecto de la segunda toma de muestra. (Figura 11) (*ANEXOS Tabla 11 Comparación del promedio del nivel de anticuerpos neutralizantes respecto a los tres controles realizados*)

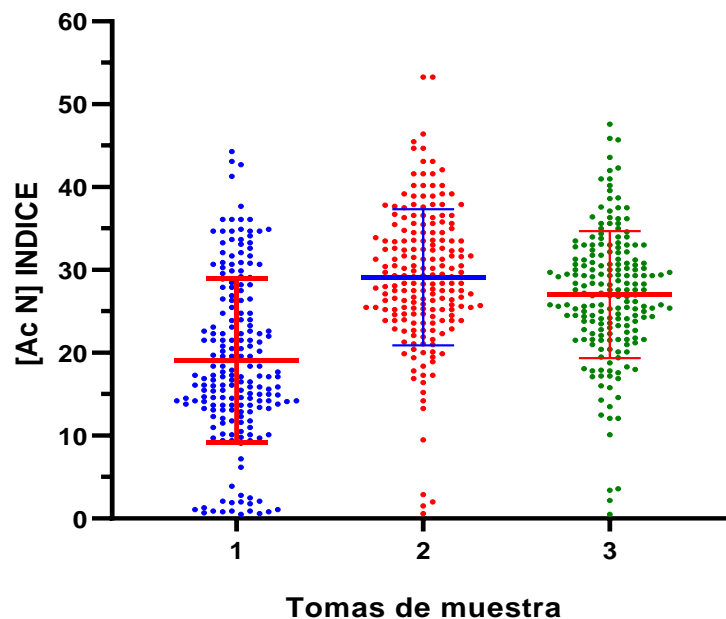


Figura 11. Dinámica de la producción de anticuerpos neutralizantes. Se observa un ascenso del nivel de anticuerpos neutralizantes para la segunda toma de muestra y un

descenso para la tercera toma de muestra. [AC N] nivel de anticuerpos neutralizantes **1.** Primera toma de muestra, **2.** Segunda toma de muestra y **3.** Tercera toma de muestra.

10.3. Análisis del nivel de Ac N relacionando con los síntomas post vacuna

Se analizaron los síntomas que presentaron los participantes luego de ponerse alguna dosis de vacuna, el 42.6 % de la población no presentó ningún síntoma, el 57.4% presentó algún síntoma, los cuales fueron: Cefalea 18,3%, mialgias 17,9 %, fiebre 2,3 %, mareos 2,3 %, cansancio 1,5 %, rinorrea 1,1 %, náuseas 1,1 %, arritmia 0,8 %, artralgias 0,8 % mareos (Figura 12).

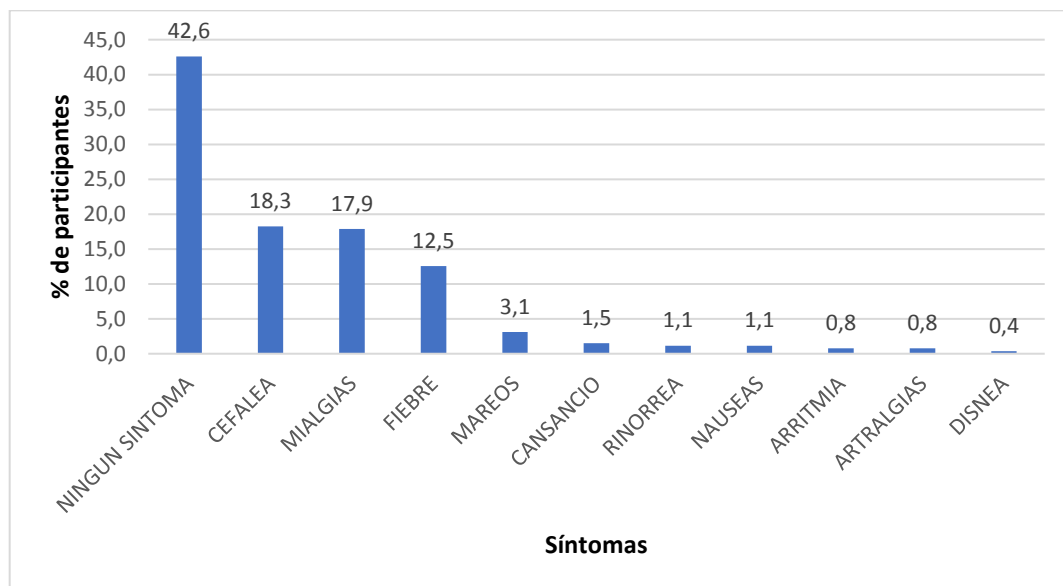


Figura 12. Porcentaje de síntomas post vacunación. Los síntomas más frecuentes fueron Cefalea, mialgias y fiebre

Se agrupó a la población en estudio en aquellos que presentaron algún síntoma post vacuna y aquellos que no presentaron ningún síntoma post vacunación. Tomando en

cuenta los datos de las tres tomas de muestra el promedio del nivel de Ac N de la población que presento algun sintomas fue de $(21,44 \pm 9.86)$ y el promedio del nivel de Ac N de la población que no presentó ningún síntoma fue de (25.66 ± 9.67) , hallandose una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=2.4 \times 10^{-7}$) (Figura 13c) (Tabla 20 ANEXOS). Asi mismo se correlacionó el nivel de Ac N con la diferencia de días desde la última vacuna y la fecha de toma de muestra, para ambos grupos se halló una correlación negativa muy baja (Figura 13 a y b), los participantes que no presentaron síntomas post vacunación presentan una gráfica con una disminución más pronunciada de Ac N. Por otro lado también se estratificó a los participantes en aquellos que tenían una vacunación heteróloga y aquellos que tenían una vacunación homóloga. De todos los participantes que presentaron sintomatología post vacuna el 82.8 % tenia una vacunación heteróloga y el 17.2 % tenia una vacunación homóloga. De todos aquellos participantes que no presentaron síntomas post vacuna el 91.2 % tenían una vacunación heteróloga y el 8.8 % tenían una vacunación homóloga (Figura 13 d)

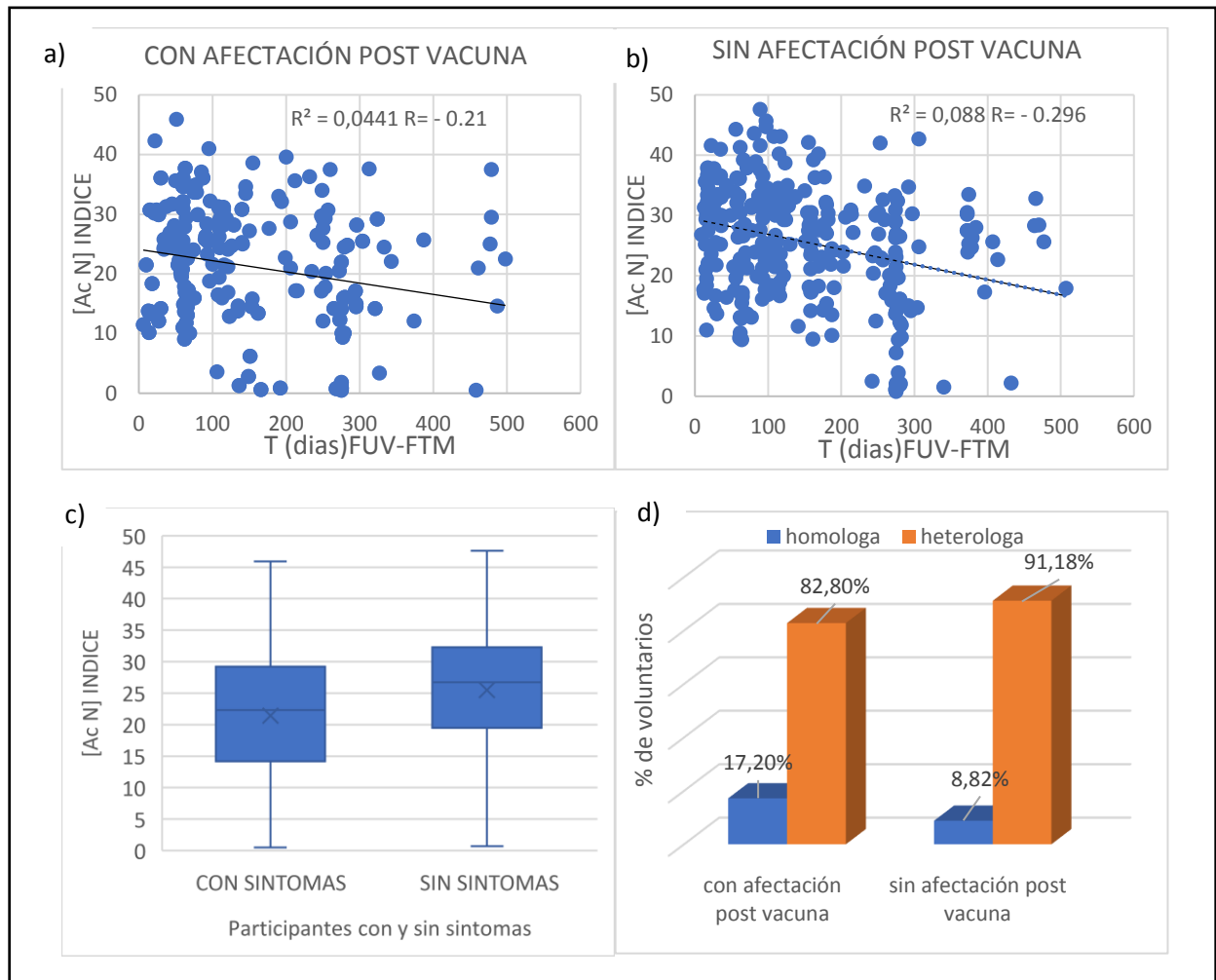


Figura 13. Análisis del nivel de anticuerpos neutralizantes respecto a los síntomas producidos post vacunación. Se obtuvo un valor p de $2,4 \times 10^{-7}$ y un valor t 1.96. **T (días) FUV-FTM:** diferencia de días entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra; **[AC N]** nivel de anticuerpos neutralizantes.

10.4. Análisis de la edad y el nivel de Ac N

Se realizó un análisis de correlación entre la edad y el nivel de Ac N con los datos de la primera toma de muestra. La r de Pearson obtenida fue 0.169 lo que indica que existe una correlación positiva muy baja (Ibujes, 2011) (Figura 14)

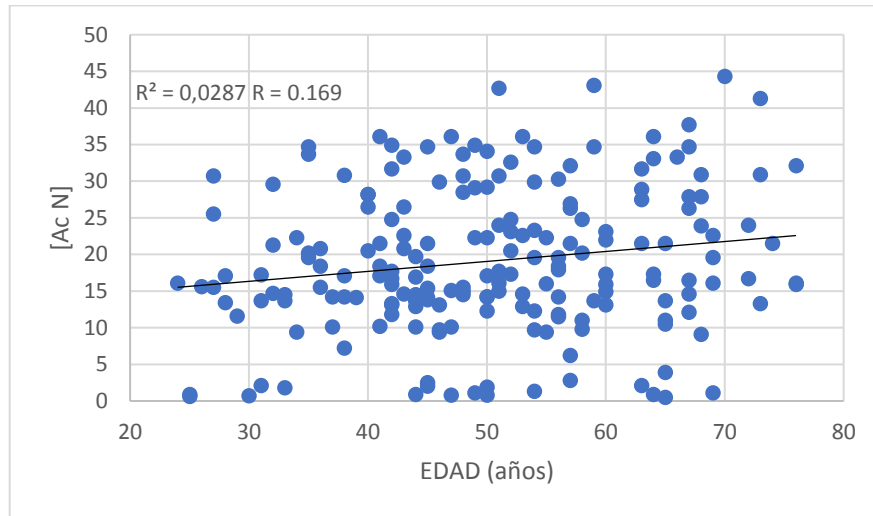


Figura 14. Correlación de la edad con el nivel de anticuerpos neutralizantes para el primer control Se observa una correlación positiva muy baja (0.169). **T (días) FUV-FTM:** diferencia de días entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra; **[AC N]** nivel de anticuerpos neutralizantes.

Debido a la baja correlación que se halló, se hace necesario estudiar a la población por grupos etarios. Se realizó la agrupación de la población según la clasificación de la edad en nuestro país. Según la ley 342 de la juventud las personas de 18 y 28 años son considerados jóvenes; entre 29 y 59 años son considerados adultos y adulta mayor, 60 años o más. El promedio del nivel de anticuerpos para el grupo etario de 24 a 28 años fue de (23.57 ± 11.89) con 9 participantes, para el grupo etario de 29 – 59 años fue de (24.82 ± 9.76) con 139 participantes y finalmente para el último grupo etario de 60 y más años fue de (25.65 ± 9.40) con 47 participantes (Figura15 y tabla 12 ANEXOS)

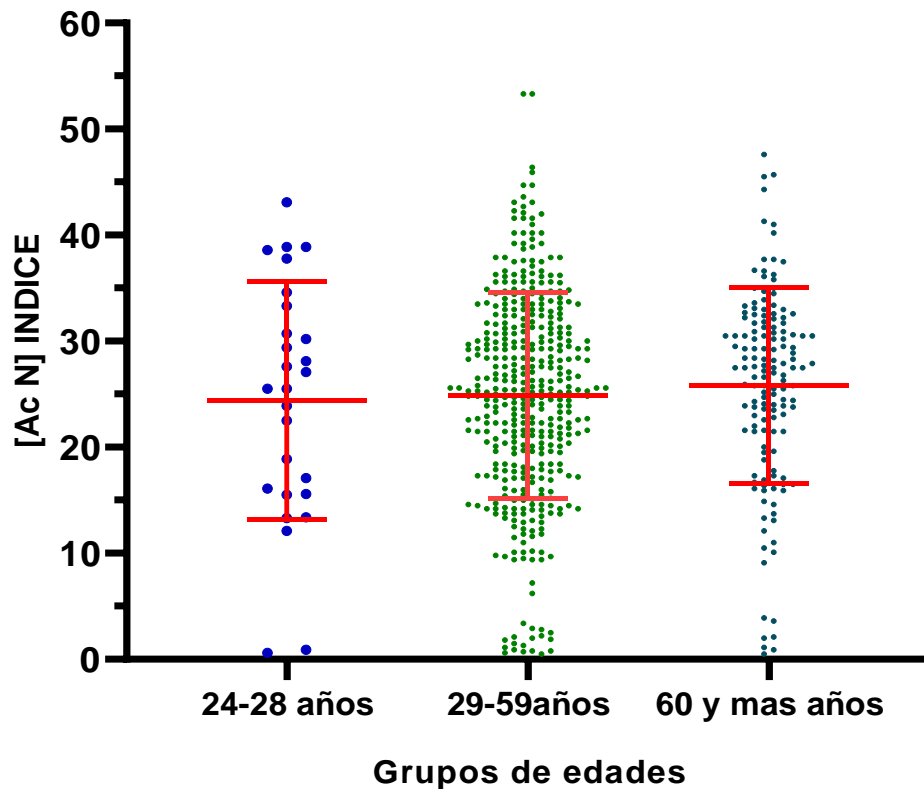


Figura 15. Nivel de anticuerpos neutralizantes de acuerdo al grupo etario. No se observan diferencias significativas entre los grupos en estudio.

10.5. Análisis del nivel de Ac N por género

Se realizó un análisis del nivel de anticuerpos neutralizantes de acuerdo al género separando los datos obtenidos por toma de muestra obteniéndose un promedio de anticuerpos neutralizantes en población femenina de $(18,53 \pm 9.61)$ y en población masculina de $(20,29 \pm 10.55)$ para la primera toma de muestra, un promedio del nivel de Ac N en población femenina de $(29,39 \pm 8.44)$ y en población masculina de $(28,59 \pm 7.77)$ para la segunda toma de muestra y un promedio del nivel de Ac N en población femenina

de $(27,09 \pm 7.79)$ y en población masculina de $(26,89 \pm 7.45)$ para la tercera toma de muestra, no se observa diferencia significativa entre ambos grupos, separando lo datos por toma de muestra realizada. Lo que podemos resaltar es que tanto para la población femenina como la masculina se observa un ascenso del nivel de anticuerpos para la segunda toma de muestra y un leve descenso para la tercera toma de muestra (Figura 16) (Tabla 21 ANEXOS).

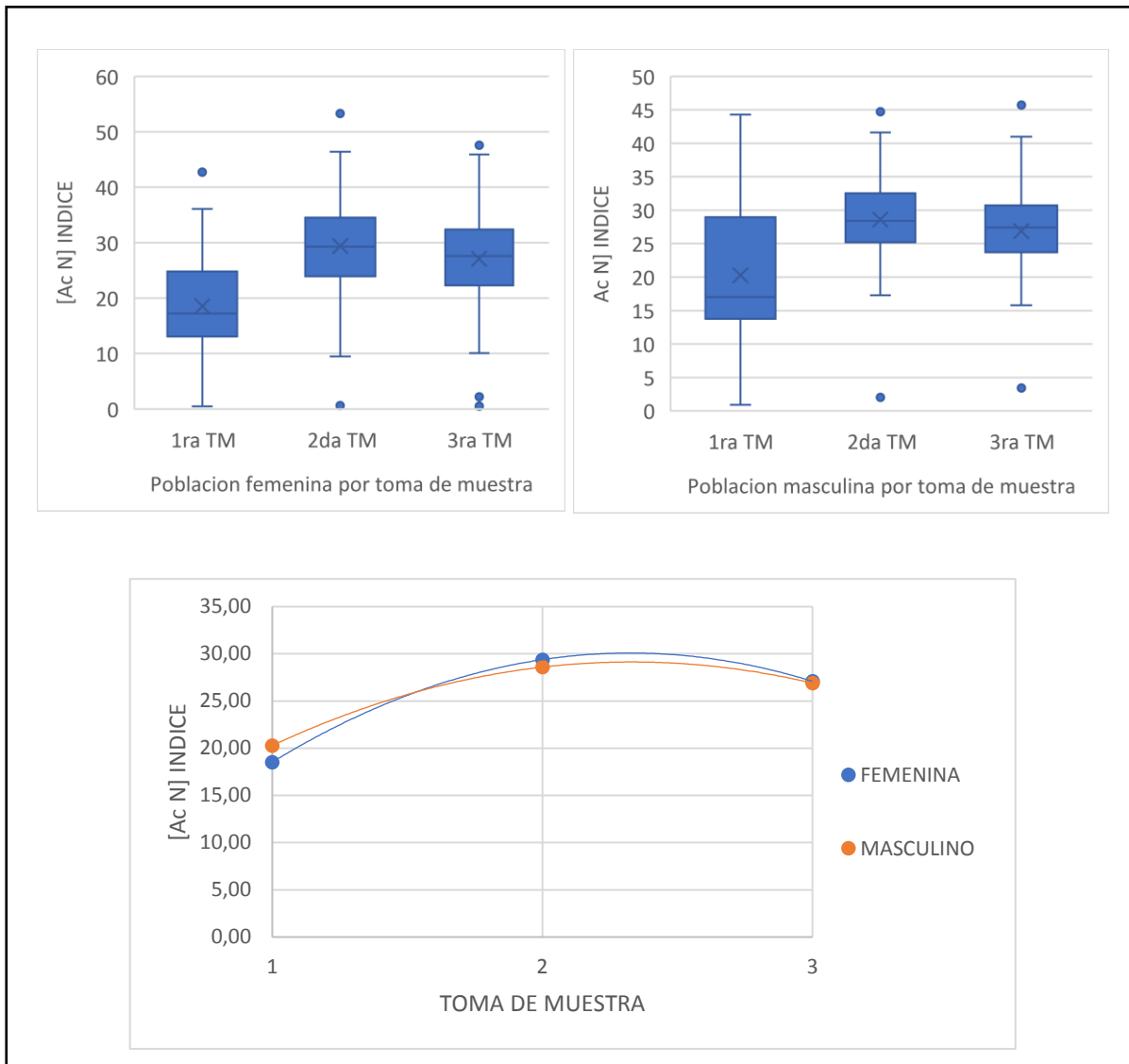


Figura 16. Nivel de anticuerpos neutralizantes de acuerdo al género. No se observan diferencias estadísticamente significativas $p > 0.05$, sin embargo, en ambos grupos se observa un ascenso del nivel de anticuerpos neutralizantes para la segunda toma de muestra y un leve descenso para la tercera toma de muestra. [AC N] nivel de anticuerpos neutralizantes **1ra TM** primera toma de muestra **2da TM** segunda toma de muestra **3ra TM** tercera toma de muestra.

Así mismo se realizó la correlación entre la diferencia de días desde la última vacuna y la fecha de toma de muestra y el nivel de Ac N, separando a la población

femenina de la masculina. Para la población femenina se halló una correlación negativa baja y para el caso de la población masculina se halló una correlación negativa muy baja (Figura 17).

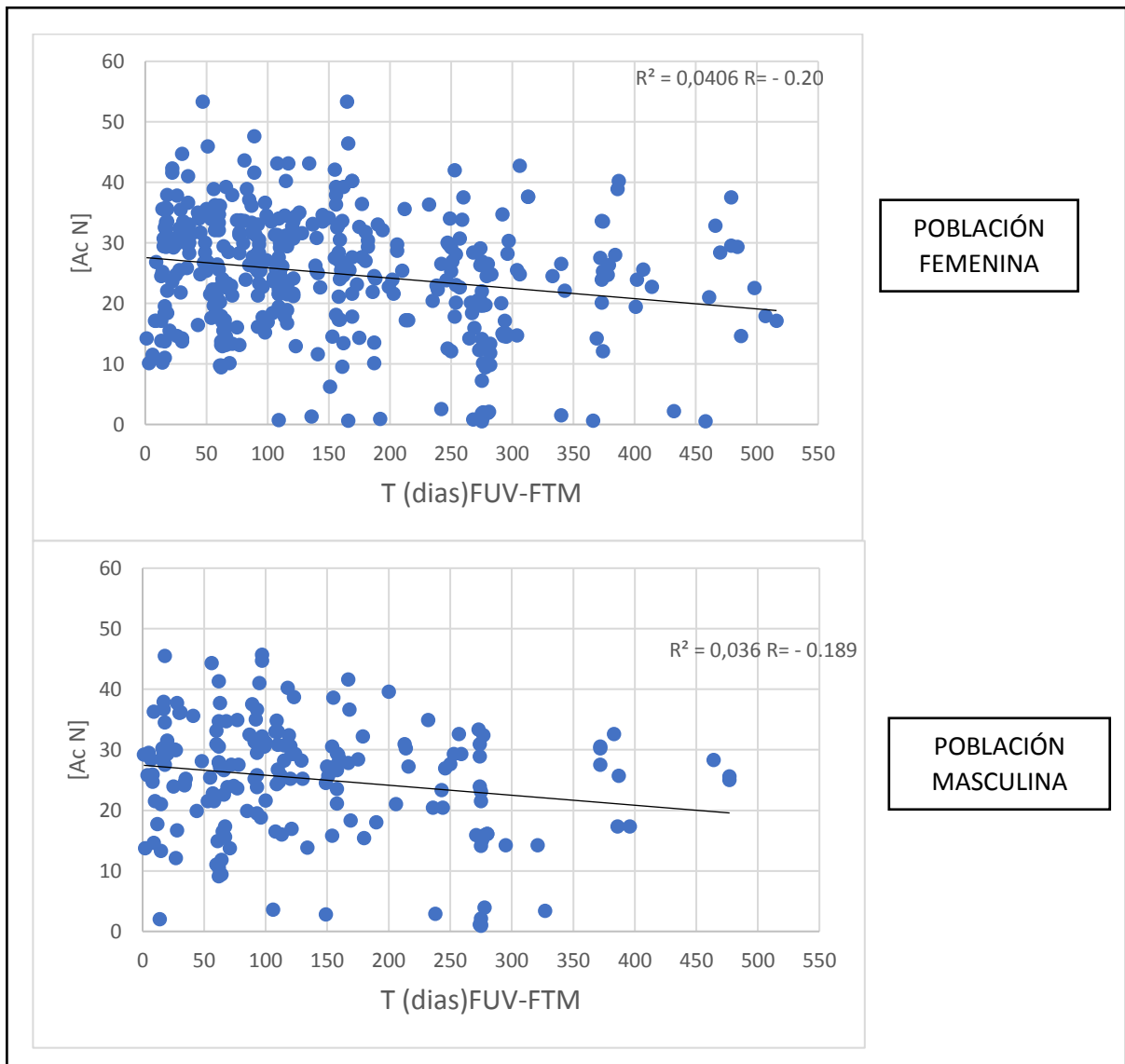
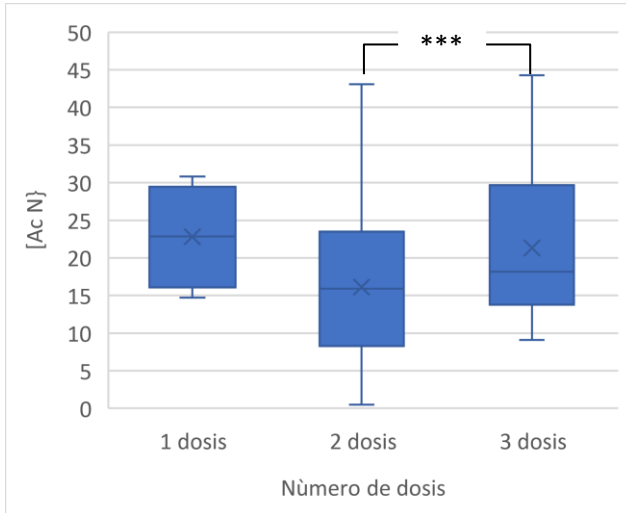


Figura 17. Correlación entre anticuerpos neutralizantes vs tiempo en población femenina y masculina. En ambas graficas se observa una correlación negativa muy baja. **T (días) FUV-FTM:** diferencia de días entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra; **[AC N]** nivel de anticuerpos neutralizantes.

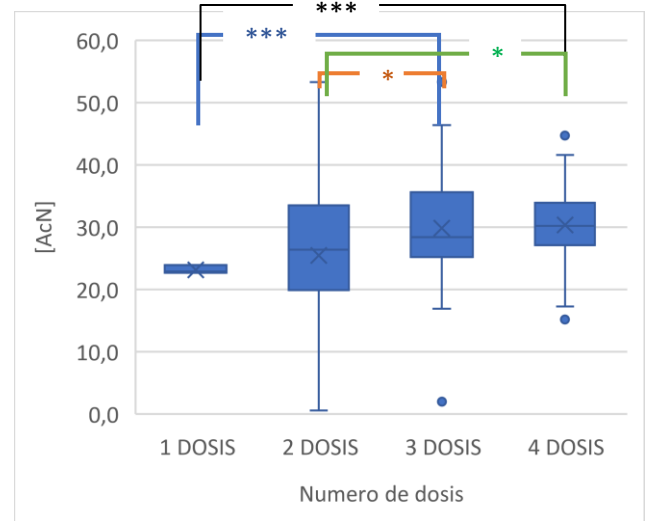
10.6. Análisis del nivel de Ac N por dosis de vacuna

Se realizó un análisis del nivel de Ac N por el número de dosis de vacuna que tenía la población para cada toma de muestra. Para la primera toma de muestra se halló diferencia significativa entre los participantes que tenían dos dosis y los que tenían tres dosis $p=0.00039$ (Figura 13 a). Para la segunda toma de muestra se halló diferencia significativa entre los participantes que tenían una y tres dosis $p= 1.01 \times 10^{-9}$, entre los participantes que tenían una y cuatro dosis $p=2,13 \times 10^{-9}$, entre los participantes que tenían dos y tres dosis de vacuna $p=0,041$, entre los participantes que tenían dos y cuatro dosis de vacuna $p= 0,025$ (Figura 13 b). Para la tercera toma de muestra no se halló diferencia significativa entre los diferentes grupos (Figura 18 c). (Tablas 13, 14 y 15 ANEXOS).

a) PRIMERA TOMA DE MUESTRA



b) SEGUNDA TOMA DE MUESTRA



c) TERCERA TOMA DE MUESTRA

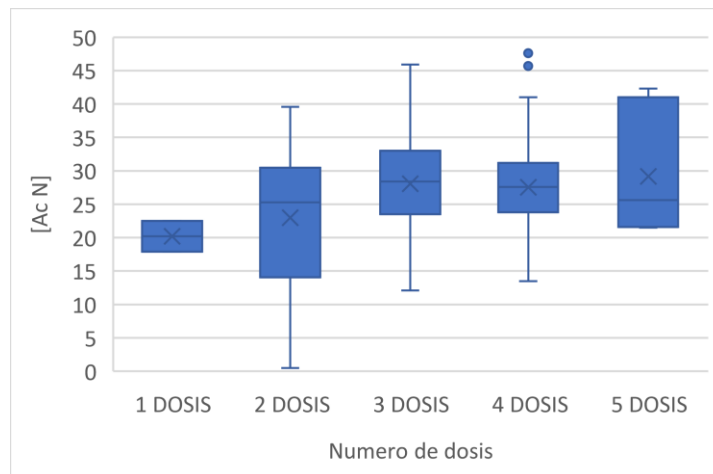


Figura 18. Comparación del nivel de anticuerpos por número de dosis de vacuna que tenían los participantes. Se hallaron diferencias significativas en la primera y segunda toma de muestra. [AC N] nivel de anticuerpos neutralizantes. (* = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$; *** = $P < 0,001$)

10.7. Análisis del nivel de Ac N por combinación de vacunas

Se realizó la correlación del nivel de Ac N con la diferencia de días entre la última vacuna y la fecha de toma de muestra, de las diferentes agrupaciones de combinaciones de vacunas (Figura 19).

En la población en estudio se presentaron varias combinaciones de vacunas, de todas ellas las más frecuentes fueron: Sinopharm, Sinopharm- Pfizer, Sinopharm – moderna, Sinopharm – Astrazeneca- Pfizer, Sinopharm- Astrazeneca – Moderna y Sinopharm – Astrazeneca, debido a la poca representatividad de las demás combinaciones de vacunas estas serán agrupadas como otras combinaciones. Se puede observar todas las combinaciones en (Tabla 16 ANEXOS).

La combinación Sinopharm y Astrazeneca (vacuna del virus inactivado y vector viral) con 61 participantes una media del nivel de Ac N de 28,17 el más alto de todas combinaciones. Una media de diferencia de días de 159,94 generalmente dentro de esta población se encuentran aquellos participantes que tenían 3 dosis de vacuna es por eso que la diferencia de días es relativamente alta, dentro de este grupo está el nivel de Ac N más alta con 53,30.

La combinación Sinopharm y Moderna (vacuna del virus inactivado y vacuna de ácido nucleico) con 26 participantes una media del nivel de Ac N de 24,17 el segundo más bajo de todas las combinaciones. Una media de diferencia de días de 148,49 al igual que la anterior combinación dentro de esta población se encuentran aquellos participantes

que tenían 3 dosis de vacuna, dentro de este grupo se encuentra el segundo nivel de Ac N más alto con 47,60.

La cuarta combinación se trata de Sinopharm (vacuna del virus inactivado) con 20 participantes una media del nivel de Ac N de 19,84 el más bajo registrado en las combinaciones analizadas. Una media de diferencia de días de 315,13 el más alto debido a que dentro de este grupo de participantes se encuentran generalmente aquellos que solo tienen dos dosis de vacuna, por lo mismo tiene un bajo nivel de Ac N.

La quinta combinación se trata de Sinopharm, Astrazeneca y Pfizer (vacuna del virus inactivado, vector viral y ácido nucleico) con 16 participantes una media del nivel de Ac N de 26,43 el segundo más alto de todas combinaciones. Una media de diferencia de días de 86,69 el segundo más bajo ya que al igual que la tercera combinación este grupo también integra por lo general a participantes que tienen 4 dosis. Se ratifica que la vacunación heteróloga produce más Ac N.

La sexta se trata de Sinopharm, y Pfizer (vacuna del virus inactivado y ácido nucleico) con 11 participantes una media de nivel de Ac N de 25,07 el segundo más alto de todas combinaciones. Una media de diferencia de días de 208,48 el segundo más alto, debido a que dentro de este grupo se encuentran participantes que por lo general solo tenían 3 dosis de vacunas.

Se obtuvo una correlación muy baja en las agrupaciones: Sinopharm – Astrazeneca, Sinopharm – moderna, solo Sinopharm y Sinopharm – Astrazeneca – Pfizer (Figura

a,b,d y e). Así mismo se halló una correlación baja en las agrupaciones Sinopharm – Astrazeneca – Moderna y Sinopharm – Pfizer (Figura 19 c y f).

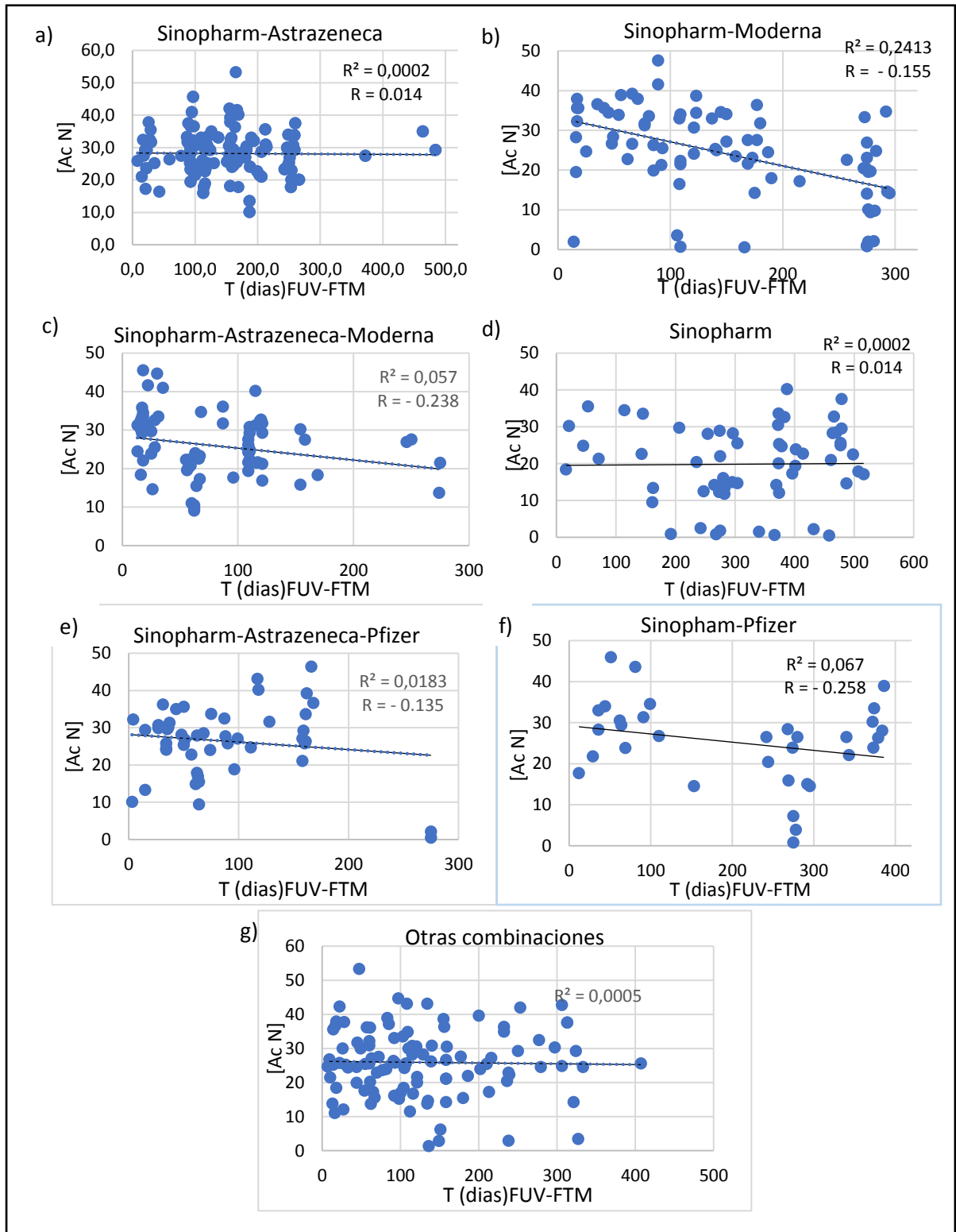


Figura 19. Correlación del nivel de anticuerpos por combinaciones de vacunas respecto

al tiempo transcurrido entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra.
T (días) FUV-FTM: diferencia de días entre la fecha de la última vacuna y la fecha de toma de muestra; [AC N] nivel de anticuerpos neutralizantes.

Se realizó la comparación del promedio del nivel de anticuerpos neutralizantes entre las distintas combinaciones de vacunas obteniéndose diferencias significativas entre las combinaciones: Sinopharm- Astrazeneca y Sinopharm – moderna $p= 0.0045$, Sinopharm- Astrazeneca y Sinopharm – Astrazeneca – Moderna $p= 0.035$, Sinopharm- Astrazeneca y Sinopharm $p=1.17 \times 10^{-7}$, Sinopharm- Astrazeneca y otras combinaciones $p=0.0368$, Sinopharm – moderna y Sinopharm $p= 0.020$, Sinopharm – Astrazeneca – Moderna y Sinopharm $p= 0.00026$, Sinopharm y Sinopharm – Astrazeneca – Pfizer $p= 0.00082$, Sinopharm - Pfizer $p= 0.021$ finalmente Sinopharm y otras combinaciones $p= 0.0037$ (Figura 20), (TABLA 17 y 18 ANEXOS).

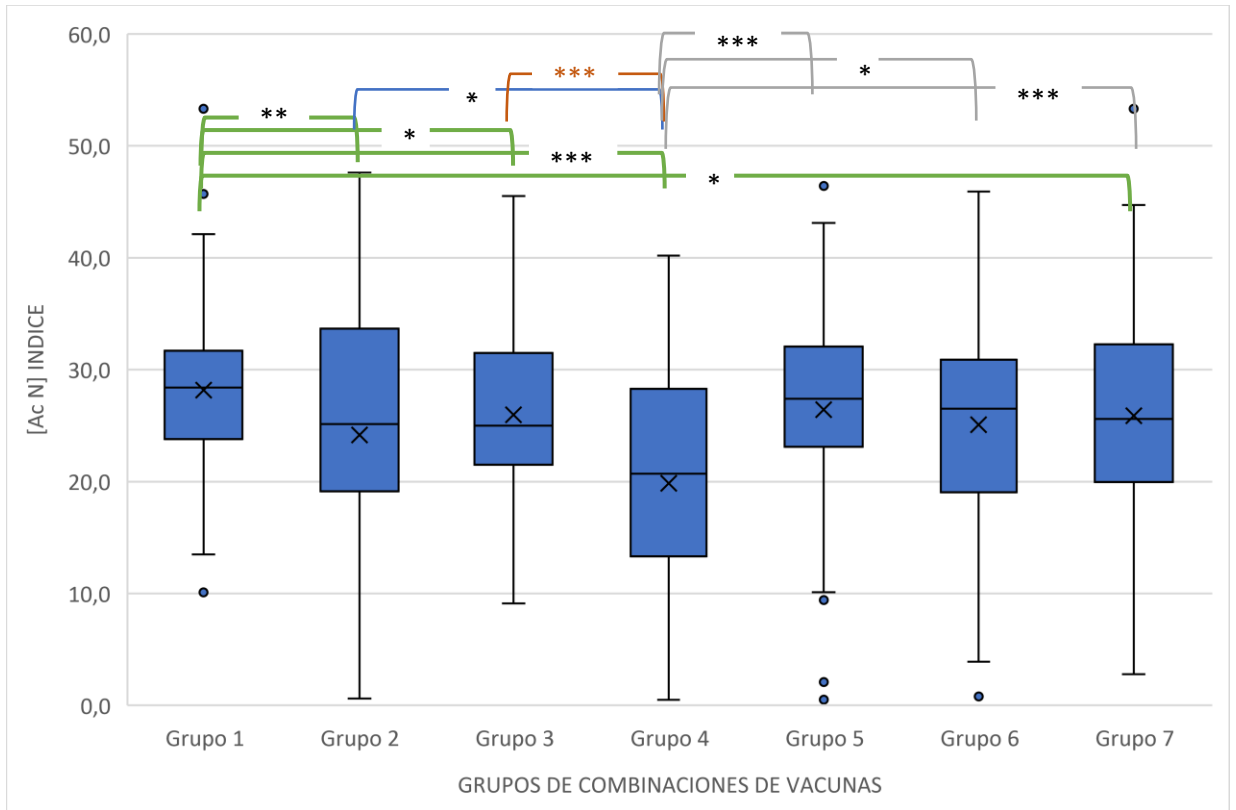


Figura 20. Comparación del nivel de anticuerpos de acuerdo al grupo de combinación de vacunas. Se puede observar que el promedio de anticuerpos neutralizantes más bajo corresponde a una vacunación homologa. 1= Sinopharm, 2=Sinopharm- Pfizer, 3=Sinopharm – Moderna, 4=Sinopharm – Astrazeneca- Pfizer, 5=Sinopharm- Astrazeneca – moderna, 6=Sinopharm – Astrazeneca y 7=Otras combinaciones. (* = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$; *** = $P < 0,001$).

10.8. Análisis del nivel de Ac N de la población en estudio en relación a si recibieron alguna dosis de vacuna, si enfermaron por COVID o cursaron por un resfrió común.

Se estratificó a la población en tres grupos, un grupo corresponde a aquellos participantes que después de la primera toma de muestra no se vacunaron más, no enfermaron (ni siquiera de un resfriado común), ni tampoco enfermaron de COVID, a quienes desde este momento denominaremos **Grupo 1**. El segundo grupo corresponde a participantes que después del primer control solo se pusieron alguna dosis de vacuna, a quienes desde este momento denominaremos **Grupo 2**. El tercer grupo corresponde a participantes que después del primer control se pusieron alguna dosis más de vacuna y enfermaron de COVID, a quienes desde este momento denominaremos **Grupo 3**. El cuarto grupo corresponde a participantes que después del primer control no se vacunaron más, pero si enfermaron de COVID o cursaron por un resfrió común, a quienes desde este momento denominaremos **Grupo 4**.

En la correlación del grupo 1 se obtuvo una r de Pearson - 0.095 indicando una correlación negativa muy baja, para la correlación del grupo 2 se obtuvo una r de Pearson - 0.297 indicando una correlación negativa baja, en el grupo 3 se obtuvo una r de Pearson - 0.213 indicando una correlación negativa muy baja, finalmente en el grupo 4 se obtuvo una correlación positiva muy baja con una R de Pearson de 0.147 siendo la más relevante. El promedio del nivel de anticuerpos neutralizantes más alto se obtuvo en el grupo 2 (Figura 21) (Tabla 19 ANEXOS).

El valor de la t de student entre el grupo 1 y 2 fue de 1.9744 y el valor p 0.0023, la comparación entre los grupos restantes no obtuvo diferencias estadísticamente significativas.

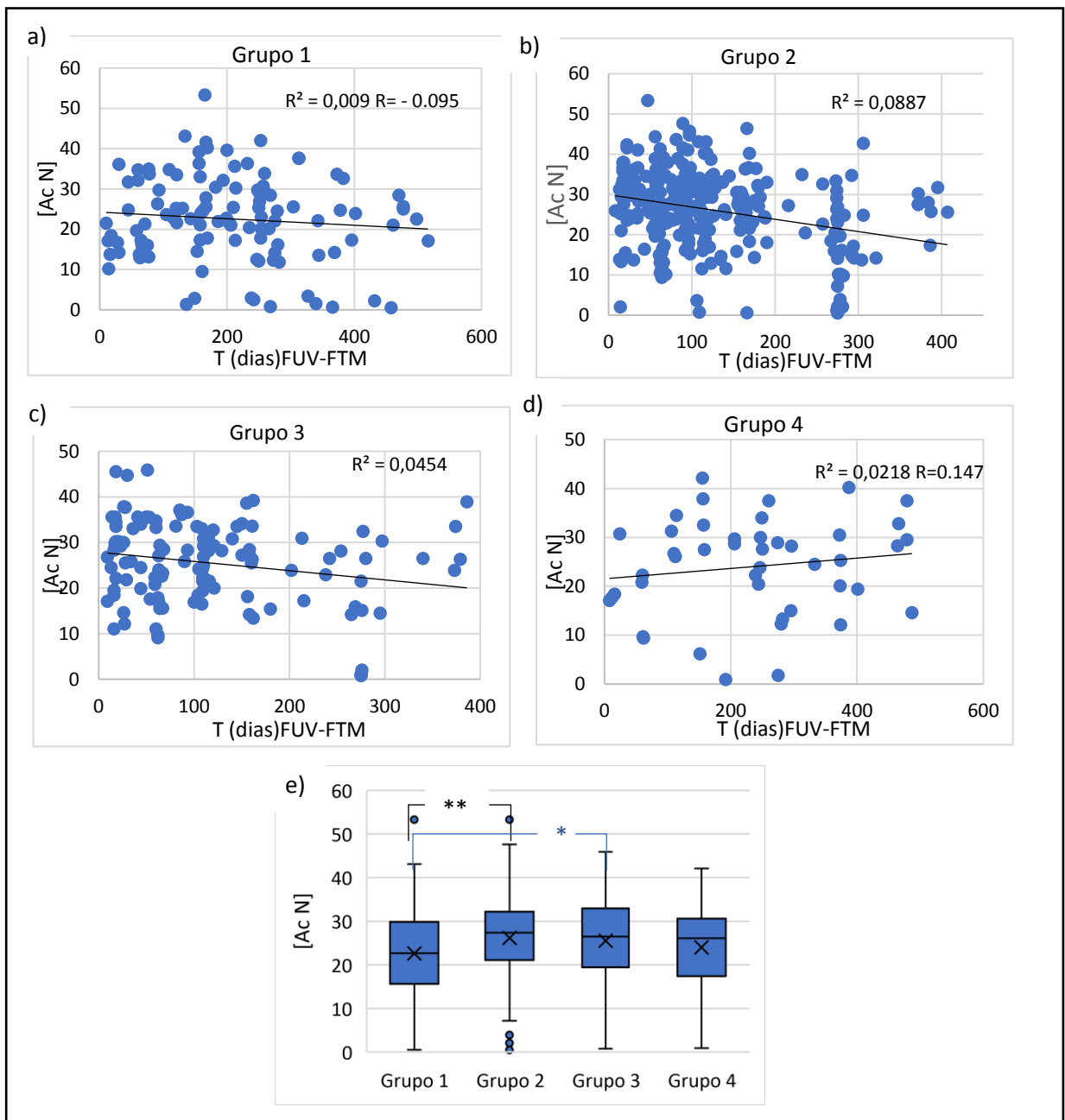


Figura 21. Correlación del nivel de Ac N respecto al tiempo en los cuatro grupos en los

*que se dividió a la población y comparación de los mismos. El promedio de anticuerpos neutralizantes más alto se encuentra en el grupo 2. Participantes que después del primer control no se vacunaron más, no enfermaron de un resfriado común, ni tampoco enfermaron de COVID **GRUPO 1**. Participantes que después del primer control solo se pusieron más vacunas **GRUPO 2**. Participantes que después del primer control solo se pusieron más vacunas y enfermaron con COVID **GRUPO 3**. Participantes que después del primer control no se vacunaron más, pero si enfermaron de COVID o resfrió **GRUPO 4**. (* = $P < 0,05$; ** = $P < 0,01$; *** = $P < 0,001$).*

11. DISCUSIONES

Después de la afectación mundial por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo SARS-CoV-2 varios países elaboraron vacunas con el fin de evitar más muertes y complicaciones en los afectados. La información sobre las vacunas que fueron aprobadas por la FDA para su uso de emergencia, se encuentra disponible en la página de la OMS que se va actualizando constantemente en cuanto a esta información. (OMS, 2022)

Al darse inicio a la vacunación masiva a nivel mundial queda un amplio campo de investigación ya que la protección inmunológica generada por vacunas o una post infección va disminuyendo a medida que pasa el tiempo.

En el presente estudio la población de interés en la que se evaluó el nivel de Ac N fue personal de salud, entre ellos se incluye a medico especialistas, médicos residentes, internos de medicina, licenciadas en enfermería, auxiliares en enfermería y bioquímicos. Ya que se trata de personal de primera línea que está constantemente expuesto a casos COVID.

11.1. Análisis del tipo de vacunas

Para la primera toma de muestra todos los participantes asistieron con su primera dosis de vacuna, del cual el 84% correspondía a Sinopharm, esto debido a que fue la vacuna con la que se inició la vacunación masiva, y el 13% correspondía a Sputnik. Si bien fueron las primeras vacunas que llegaron a Bolivia solo se administró al personal de

salud que atendía áreas de terapia intensiva e internaciones por casos COVID. De los participantes que tenían la segunda dosis el 84% correspondía a Sinopharm ya que en esos momentos no se conocía la vacunación heteróloga por lo tanto se tenían las segundas dosis de vacunas reservadas para la población que había recibido la primera dosis.

De todos aquellos que tenían la tercera dosis el 90% recibió la vacuna Astrazeneca en tanto según recomendaciones de la Organización mundial de la salud (OMS) la dosis de Astrazeneca y otras vacunas de tipo ARNm sirven como refuerzo para la población que recibió dosis de Sinopharm (Koh, 2021) (OMS, 2021) en esos momentos fue cuando se conoció la vacunación heteróloga que según estudios demostraba producir mayor nivel de anticuerpos anti SARS CoV-2 (Letafati et al., 2023) (Noticiero médico, 2021) .

El 13 de agosto del 2021 arribo a Bolivia un lote de 153.600 dosis de Astrazeneca a través del mecanismo COVAX (UNICEF BOLIVIA, 2021) por lo que fue la vacuna que se encontraba disponible en ese momento.

En noviembre del 2021 el presidente de Bolivia anunció la llegada de la vacuna Moderna (Ministerio de salud y deportes, 2021), de esta manera la disponibilidad de vacunas en nuestro municipio ha variado de modo que para la tercera toma de muestra parte de la población en estudio ya tenía la quinta dosis donde predominaba Pfizer 57% y Moderna 43%.

11.2. Análisis de la dinámica de producción de Ac N

Se realizó un análisis de la dinámica de producción de Ac N y se encontró un ascenso en el nivel para la segunda toma de muestra y un descenso para la tercera toma de muestra (Figura 11). La dinámica indica que tras la vacunación el nivel de anticuerpos asciende hasta un punto máximo que se produce aproximadamente a los 3 meses y posteriormente desciende. A menos días transcurridos después de la vacunación, mayor es el nivel Ac N y mientras más son los días transcurridos entre la última vacuna y la fecha de toma de muestra, menos es el nivel Ac N. Se observa que entre los 450 a 500 días después de la última vacuna participantes tiene Ac N de hasta 0,5 en el peor de los casos y 37 en el mejor de los casos. En la figura 9. Se observa participantes que tuvieron niveles elevados de Ac N a más de los 300 días post vacunación (círculo rojo) se realizó un análisis minucioso de esta población y se encontró que estos participantes enfermaron de COVID en dos oportunidades a diferencia de la población restante.

En la figura 10 inciso a) de correlación del nivel de anticuerpos neutralizantes con el tiempo transcurrido desde la última vacuna, se observan participantes que tuvieron niveles de Ac N muy bajos (círculo rojo), se trata de 19 participantes de los cuales en 15 de ellos se elevó su nivel de anticuerpos para el segundo y tercer control b) y c). Así mismo se observa que los restantes 4 participantes continúan con un nivel bajo de anticuerpos neutralizantes para el segundo y tercer control b) y c) (círculo rojo). Uno de estos cuatro participantes tenía dos dosis de Sputnik, la otra tenía artritis reumatoide e hipertensión arterial y los dos últimos solo tenían dos dosis de Sinopharm. Varios estudios demostraron

que aquellos pacientes con enfermedades inmunomediadas presentan menor seroconversión, menores títulos de Ac N y una cinética de producción más lenta. (Isnardi et al., 2021). Por otro lado un estudio demostró que los refuerzos homólogos aumentaron los títulos de Ac N en un factor de 4 a 20, mientras que los refuerzos heterólogos aumentaron los títulos en un factor de 6 a 73 (Atmar et al., 2022). Esto explicaría porque estos participantes tenían un nivel de Ac N bajos en un lapso de 9 meses

En estudios de cohorte, es común enfrentar pérdida de población debido a la dinámica de seguimiento longitudinal. Para mitigar esto, se usaron múltiples métodos de comunicación y se adaptaron las citas según necesidades. Además, se aumentó inicialmente el tamaño de muestra para compensar pérdidas y asegurar representatividad, basándose en experiencias previas y recomendaciones metodológicas.

11.3. Análisis de la reactogenicidad producida por la administración de las distintas vacunas

Se comparó el nivel de Ac N del grupo que no presentó ninguna reacción después de la aplicación de las distintas vacunas y aquellos que si presentaron afectación después de la aplicación de las distintas vacunas y se observa que el grupo sin afectación post vacuna tiene un mayor nivel de Ac N ($p < 0.05$). En nuestro estudio la población fue parte del personal de salud por lo que es probable que les fuera más fácil medicarse con algún antiinflamatorio (paracetamol, ibuprofeno) a fin de evitar síntomas post vacunación, de este modo nuestros resultados son diferentes al estudio de Hermann. (Hermann et al.,

2022) en el que analizó una muestra de adultos mayores estadounidenses que recibieron dos dosis de vacunas de tipo ARNm (Moderna y Pfizer), clasificaron a su población en tres grupos, aquellos que presentaron síntomas sistémicos tales como: (fiebre, escalofríos, dolor muscular, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y/o fatiga de moderada a intensa, aquellos que presentaron síntomas locales como: dolor en el lugar de la inyección y/o sarpullido y aquellos que no presentaron ningún síntoma). Encontraron una mayor respuesta de Ac N en los participantes que presentaron síntomas sistémicos en comparación con los que presentaron síntomas locales o no presentaron síntomas. Indicando que se necesita más investigación sobre los mecanismos biológicos que subyacen a la heterogeneidad en la respuesta a las vacunas.

Se realizó un análisis de la reactogenicidad producida por la administración de las distintas vacunas y se encontró que aquellos participantes que presentaron síntomas post vacunación heteróloga fueron del 82.80 % y post vacunación homóloga 17.20%, que apoyan al estudio de Reino Unido. El Departamento de Salud y de Cuidados Sociales del Reino Unido realizó un estudio, el primero en el mundo que analizó los efectos de administrar diferentes vacunas, además de obtener datos de los efectos de diferentes intervalos de tiempo al administrar las distintas dosis de la vacuna. Los resultados preliminares se publicaron en la revista Lancet. En el que indican que la vacunación heteróloga produjo mayor reactogenicidad a diferencia de la homóloga, originando reacciones como: fiebre, cansancio, escalofríos, dolor articular, cefalea y mialgias; pero estos síntomas fueron leves o moderados y en ningún caso necesito hospitalización. (Shaw et al., 2021)

11.4. Análisis de la edad y el nivel de anticuerpos neutralizantes

Según (Sagaro & Zamora, 2019) el diagrama de dispersión es el gráfico más adecuado para evaluar la relación entre dos variables. Entonces se hizo un diagrama de dispersión con los datos de cada toma de muestra y se encontró correlación positiva muy baja. Lo cual muestra que no existe relación entre ambas variables (edad y nivel de Ac N). Cabe resaltar que el estudio no incluye a niños, solo se trabajó con personas mayores de 18 años, motivo por el cual no es posible analizar la producción de Ac N post vacunación en niños y jóvenes menores de edad.

Esta observación en cuanto a la ausencia de correlación entre la edad y el nivel de Ac N también se encontró en un estudio realizado en Egipto con personal de salud (Omran et al., 2022). Por otro lado, un estudio que evaluó la diferencia de producción de Ac N producidos por la vacuna Pfizer y Sinopharm, encontró menor producción de Ac N en personas mayores de 60 años respecto a los jóvenes. (Alqassieh et al., 2021). Sin embargo, un estudio realizado en Alemania en el cual evaluaron los Ac N por infección por SARS CoV 2 encontraron mayor producción de Ac N en personas mayores de 60 años. (Vanshylla et al., 2021).

Revisando literatura se sabe que las personas mayores de 60 años tienen un sistema inmunológico menos eficiente, a esto se conoce como inmunosenescencia, sobre todo a más de 80 años (Lopez et al., 2020). Es decir, existe un deterioro del sistema inmunitario provocado por el envejecimiento. Esto afecta a todos los elementos del sistema inmunológico, de manera que se altera la respuesta frente a infecciones, y el desarrollo de

memoria inmunológica tras la vacunación. La característica esencial es la reducción del número y variabilidad de los linfocitos T vírgenes, especialmente CD8, debido a la involución del timo y la disminución de la linfopoyesis. La reducción de linfocitos T vírgenes obstaculiza la respuesta a patógenos nuevos, del mismo modo decae la eficacia de la vacunación (Herrero et al., 2021).

La distribución que se hizo según la ley 342 de la juventud distribuyó a los participantes de la siguiente manera, se tuvo 9 participantes de 24 a 28 años, 139 participantes de 29-59 años y 47 participantes de 60 o más años. Se puede evidenciar que la mayor parte de la población se encuentra dentro de los 29 a 59 años motivo por el cual no se encuentra la relación de que a más edad menos anticuerpos neutralizantes producidos como indica la literatura, adicionalmente se debe mencionar que no se contó con participantes de más de 76 años, por lo que no se observa un descenso en el nivel de Ac N a mayor edad.

11.5. Análisis del nivel de Ac N por género

Se analizó el nivel de Ac N por género y se encontró un promedio del nivel de Ac N similar entre la población masculina y femenina para las tres tomas de muestra de seguimiento que se tuvo a lo largo del estudio. Para la primera toma de muestra la población masculina tuvo un nivel de Ac N más alto en comparación con la población femenina. En cambio, para la segunda y tercera toma de muestra la población femenina es la que tiene un promedio de Ac N mayor en comparación con la población masculina, aunque la diferencia no es significativa.

Analizando estos datos se puede apreciar una tendencia de la población femenina en presentar un mayor nivel de Ac N. Este dato podría estar apoyado por estudios que demuestran que las mujeres desarrollan respuestas inmunes más sólidas a vacunas e infecciones (Takahashi, et al., 2020). Esto podría estar relacionado con el cromosoma X y hormonas sexuales como lo indica un estudio que se hizo en ratones para discriminar si el sexo biológico afecta la eficacia de la vacuna y la protección contra la influenza (Fink et al., 2018).

En cuanto al factor hormonal el estradiol induce células B y estimula la producción de anticuerpos (Nguyen et al., 2011; Lü et al., 2002), contrariamente otros estudios asocian la testosterona con respuestas bajas de producción de anticuerpos (Furman et al., 2014). Un estudio demostró que la producción de anticuerpos esta mediado por la regulación epigenética de la expresión del TLR 7 y es codificado en el cromosoma X por lo que las mujeres producen anticuerpos que son de mayor cantidad y calidad que sus homólogos masculinos. (Fink et al., 2018)

Por otro lado un estudio realizado en personal de salud del hospital Universitario de Estrasburgo para evaluar las diferencias de género en la evolución de los Ac N frente al SARS CoV-2, encontraron que los pacientes masculinos mostraron niveles de anticuerpos más altos: pero una disminución más pronunciada (Grzelak et al., 2021). Se trata de un estudio de cohorte que en un inicio obtuvo un mayor nivel de anticuerpos en población masculina pero posteriormente estos disminuyeron a mayor velocidad que los anticuerpos producidos por la población femenina. En nuestro estudio se observa una dinámica

parecida, ya que para la primera toma de muestra la población masculina es la que presenta un mayor nivel de anticuerpos neutralizantes, pero para las dos posteriores tomas de muestra la población femenina es la que presenta mayor nivel de Ac N.

Estos datos son coherentes ya que como se ha ido viendo la población masculina es la más afectada, y la que más mortalidad ha ido presentado en el curso de la pandemia (Gebhard et al., 2020). Lo que en parte podría estar relacionado con la baja producción de Ac N. (Takahashi, et al., 2020) muestran en un estudio que los hombres tienden a tener menor número de linfocitos B a mayor edad lo que no sucede con las mujeres ya que el descenso es menos pronunciado por ende se explicaría por que los varones tendrían una menor producción nivel de Ac N.

11.6. Análisis del nivel de Ac N por dosis de vacuna

Se realizó un análisis del nivel de Ac N por el número de dosis de vacuna. Se estratifico a la población por el número de dosis de vacunas que recibieron y por toma de muestra, se halló diferencia significativa entre algunos grupos de la primera y segunda toma de muestra (Figura 18). Respecto a los datos de la primera toma de muestra los participantes tenían por lo general 3 dosis de vacunas, se observa que los participantes que tenía 2 dosis tenían un nivel de Ac N más bajo que los que tenían una dosis. Se realizo un análisis minucioso de esta población a fin de encontrar las posibles causas de esta diferencia llamativa y se encontró que se trata de 85 participantes de los cuales 18 (21,2 %) tenían un nivel de Ac N menor a 3,9. El 100 % de estos 18 participantes tenían una vacunación homóloga 16 con Sinopharm y 2 con Sputnik, ninguno había enfermado de

COVID hasta el momento de la toma de muestra. 5 participantes tenían alguna enfermedad de base (hipertensión arterial, artritis reumatoide, obesidad, eritrocitosis, hipotiroidismo) y entre ellos el nivel de anticuerpos neutralizantes fue menor a 2,1. Estas características no se presentaron en los demás grupos.

Respecto a estas enfermedades de base que presento la población se encontraron las siguientes referencias: Un estudio realizado por la Escuela de Medicina de la U. Finis Terrae, con Clínica Santa María, sugiere que niveles de Ac N se pierden más rápido en pacientes con obesidad ya que presentarían una desregulación del sistema inmunológico.(FINIS TERRAE, 2022). Los pacientes inmunocomprometidos presentan menor seroconversión, menores títulos de anticuerpos y una cinética de producción más lenta. (Isnardi et al., 2021). Estos serían los motivos por los cuales esta población tenía un nivel bajo de Ac N.

En cuanto al hipotiroidismo un estudio evaluó la producción de Ac N en pacientes con hipotiroidismo y no encontró diferencia significativa respecto a sujetos sanos. (Paschou et al., 2022) Motivo por el cual esta no sería una enfermedad que afecta a producción de Ac N, sin embargo también se debe considerar que, los 18 participantes tenía una vacunación homologa y un nivel de Ac N al igual que un estudio realizado en el Perú en el cual evaluaron la vacunación homologa y heteróloga, encontraron que la vacunación heteróloga produce mayor nivel de Ac N (INSTITUTO NACIONAL DE SALUD & UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA, 2022). Del mismo modo estos participantes no habían enfermado de COVID.

Así mismo podemos mencionar que ninguno de estos participantes había enfermado de COVID y respecto a ellos un Estudio indica que la inmunidad híbrida logra incrementar el nivel de Ac N respecto a los sujetos vacunados que no enfermaron de COVID. (Instituto de Salud Carlos III, 2023)

Respecto a los datos de la segunda toma de muestra la mayoría de los participantes tenían 4 dosis de vacunas en esta población se observa que a mayor dosis de vacunas mayor es el nivel de Ac N.

Respecto a los datos de la tercera toma de muestra la mayoría de los participantes tenían 4 dosis de vacuna, se observa la relación de que a más dosis de vacunas mayor nivel de Ac N hasta el grupo que tenía 3 dosis de vacuna, el grupo que tenía 4 dosis de vacunas presentaba un nivel de Ac N similar al grupo que tenía 3 dosis. Tal situación podría deberse al agotamiento inmunológico, se cree que la exposición frecuente a moléculas extrañas podría generar un agotamiento en el sistema inmunológico. Se puede asumir que se produce por la aplicación de dosis de refuerzo con mucha frecuencia.(Nagarkatti & Nagarkatti, 2022) (Montoya, 2022)

El grupo que recibió 5 dosis estaba conformado por siete participantes, y presentaba un nivel de Ac N mayor a los grupos que recibieron menos dosis de vacuna. En cuanto a la quinta dosis estudios indican que es recomendada a personas inmunocomprometidas, con enfermedades crónicas o si han pasado 4 meses después de la aplicación de la última dosis de vacuna (Kloss, 2022). Haciendo un análisis minucioso de la población que recibió 5

dosis, se encontró que el 71 % presentaba una enfermedad de base, es por eso que se pusieron una dosis más de vacuna al ser una población vulnerable.

11.7. Análisis del nivel de Ac N por combinación de vacunas

Se estratifico a la población en varios grupos según la combinación de vacunas que recibieron, se obtuvo un total de 24 grupos de los cuales solo analizamos 6 debido a que los grupos restantes no eran representativos por el número de datos y fueron analizados en un solo grupo al cual denominamos otras combinaciones.

Las combinaciones Sinopharm- Astrazeneca y Sinopharm- moderna se generaron debido a las directrices enmarcadas para la combinación de vacunas (OMS, 2021) y a la disponibilidad de vacunas en nuestro municipio (Andersen, 2021). Inicialmente Astrazeneca era la ideal para la tercera dosis hasta que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo llego a la conclusión de existía el peligro de generar trombosis en combinación con trombocitopenia con la administración de la vacuna Astrazeneca. Entonces se empezó a administrar la vacuna Moderna como tercera dosis para aquellos que tenía las primeras dos dosis de Sinopharm.

En cuanto a la relación del nivel de Ac N con la combinación de vacunas que tenía la población en estudio, se encontró que la combinación Sinopharm-Astrazeneca tenían el nivel de Ac N más alto que en su mayoría corresponde a participantes que tenían 3 dosis de vacunas. Seguido por la combinación Sinopharm-Astrazeneca-Pfizer que corresponde a participantes que tenían 4 dosis de vacuna. Posteriormente la combinación Sinopharm-

AstraZeneca-Moderna que de la misma manera corresponde a participantes que tenía 4 dosis. El nivel de Ac N más bajo fue el producido por la combinación que solo incluyo Sinopharm, que en su mayoría se trataba de participantes que tenían dos dosis de vacunas. Como se puede observar los grupos con vacunación heteróloga son los que mayor título de Ac N produjeron a comparación de la vacunación homologa.

En ninguna de las combinaciones se encontró una correlación positiva alta, relacionando el nivel de Ac N con la diferencia de días desde la última vacuna y la toma de muestra, sin embargo, podemos resaltar las diferencias entre las gráficas de las distintas combinaciones. Se ha visto que el nivel de Ac N va disminuyendo a medida que pasa el tiempo y lo que se quiere lograr con las dosis de refuerzo es mantener el nivel anticuerpos. Lo que no se observa con la combinación Sinopharm y Moderna que presenta una gráfica con una caída pronunciada (Figura 19).

Siguiendo las directrices de combinaciones de vacunas (OMS, 2021) un estudio evaluó el nivel de Ac N producidos por dosis de Astrazeneca y Moderna como dosis de refuerzo, encontraron que aquellos vacunados con Astrazeneca tuvieron niveles de Ac N 5 veces más altos que el día que recibieron la vacuna, en cambio que aquellos que recibieron la dosis de Moderna, tuvieron niveles de Ac N 115 veces que el día que recibieron la dosis de refuerzo. Por tal motivo recomiendan aplicar estas dos combinadas (Huerta, 2021) y podemos mencionar que en el presente estudio la combinación que incluída Sinopharm-Astrazeneca-Moderna es una de las combinaciones que genero más Ac N respecto a la combinación que solo incluía Sinopharm-Moderna..

Se observa que la mayoría de las combinaciones están conformados por combinaciones de vacunas heterólogas respecto a ello un artículo de revisión evaluó la inmunogenicidad y seguridad de programas heterólogos versus homólogos de inducción y refuerzo, encontró que la vacunación heteróloga indujo respuestas humorales al menos tan altas o incluso mejores que las inducidas después del programa homólogo. Los mecanismos de la respuesta inmunitaria inducida por la vacunación heteróloga de sensibilización y refuerzo no se conocen por completo. Factores como la selección del antígeno, el tipo de vector, el adyuvante, el orden de la inyección del vector y los intervalos entre las diferentes vacunas, influyen en las respuestas de la inmunización de refuerzo (Lv et al., 2022)

Ante la escases de vacunas para completar el esquema homologo, surge el esquema heterólogo que podría ser un programa de vacunación prometedor contra la pandemia a causa de COVID 19 (Lv et al., 2022)

11.8. Análisis del nivel de Ac N de la población en estudio en relación a si recibieron alguna dosis de vacuna, si enfermaron por COVID o cursaron por un resfrió común.

Como se mencionó en el apartado de resultados se estratificó a la población en cuatro grupos, uno que corresponde a aquellos que no recibieron más estímulos desde la primera toma de muestra (Grupo 1), el segundo grupo que corresponde a aquellos participantes que solo recibieron alguna dosis más de vacuna (Grupo 2), el tercer grupo que corresponde a aquellos participantes que tenían una inmunización híbrida (Grupo 3)

y el cuarto grupo lo conforman aquellos participantes que solo cursaron por una infección de COVID o un resfriado común (Grupo 4)

Realizando comparaciones entre los niveles de Ac N de todos los grupos se tiene el nivel más bajo en el grupo 1, esto es coherente ya que este grupo no tuvo ningún estímulo después de la primera toma de muestra, es decir no recibieron ninguna dosis más de vacuna, no enfermaron de COVID ni de un resfriado común. Los Ac N de estos participantes fueron disminuyendo a través del tiempo. Respecto al Grupo 2 se tiene un nivel de Ac N más alta seguido por el grupo 3, pero en ambas gráficas se observa un descenso. Lo que no ocurre con la gráfica del Grupo 4 que tiene un ascenso y la r de Pearson más alta de los cuatro grupos.

Se tomo en cuenta el resfrío común ya que podría existir una reacción cruzada de protección ante el SARS CoV-2. Como lo indica un estudio en el que descubrieron en muestras almacenadas antes de que inicie la pandemia anticuerpos que podían unirse al virus; pero cabe resaltar que estos anticuerpos que provienen de infecciones por Coronavirus estacionales que no pueden prevenir el COVID como tal. Sin embargo, al menos reducirían la gravedad de la enfermedad (Hensley, 2021). Adicionalmente Ward, Bangaru y sus colegas hicieron un estudio en el que cual incluyeron muestras de donantes que nunca estuvieron en contacto con COVID 19 y donantes que fueron COVID positivo. Demostraron que los donantes que nunca estuvieron en contacto con COVID tenían anticuerpos que reconocían la subunidad S1 del virus que es la más variante y los donantes

que enfermaron con COVID tenían muchos más anticuerpos que reconocían la subunidad S2 del virus que no es variante (Bangaru & Ward, 2022)

Un tema importante para tocar es la inmunidad híbrida, que se trata de la inmunidad generada por la vacuna y por una post infección COVID, que según estudios es la mejor ya que los Ac N generados por esta inmunización persisten más tiempo en comparación de aquello que son generados únicamente por la vacunación. (Garcia, 2022)

12. CONCLUSIONES

Se analizó la distribución del tipo de vacuna que tenía la población y las vacunas predominantes fueron: Sinopharm y Astrazeneca principalmente por la disposición que hubo para el personal de salud por parte del ministerio de salud en el municipio de La Paz.

Se evaluó la dinámica de producción de los Ac N y se observa un descenso del 7.2 % respecto a la segunda toma de muestra. Y se encontró a una pequeña población que enfermó de COVID en dos ocasiones cuyos niveles de Ac N permanecen más de 350 días. Se evidencio que la población que tenía alguna enfermedad autoinmune o un tratamiento inmunosupresor tenían un nivel de producción de Ac N más bajo.

Se estimó la diferencia del nivel de Ac N generados por la población que tuvo síntomas post vacunación y la población que no presentó síntomas post vacunación, se encontró un nivel más alto de Ac N en la población que no presento síntomas post vacunación.

Se estimó la diferencia del nivel de Ac N relacionados con la edad y se encontró que la población adulta mayor es la que presenta un nivel de Ac N más alto. Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

Se estimó la diferencia del nivel de Ac N relacionados con el género y no se encontró diferencia significativa considerando las tres tomas de muestras. Sin embargo, analizando por toma de muestra se ve que la población femenina tiene una tendencia a tener niveles más elevados de Ac N.

Se estimó las diferencias de los niveles de Ac N relacionados con el número de dosis de vacunas y se evidenció que a mayor número de dosis más alto es el nivel de Ac N. Sin embargo, esto no se cumple para los datos de la tercera toma de muestra respecto a los participantes que tenían 4 dosis, esto tendría que ver con el agotamiento inmunológico.

Se estimó las diferencias de los niveles de Ac N relacionados con las distintas combinaciones de vacunas y se encontró que la combinación de vacunas conformada por Sinopharm – Astrazeneca genera un nivel de Ac N más estables respecto a las demás combinaciones. Coincidimos con otras publicaciones en que las combinaciones que integran dosis de Moderna generan un nivel de Ac N que descienden a mayor velocidad respecto a otras combinaciones que no integran a Moderna. Además de que se evidencio que la vacunación heteróloga es la genera un nivel de Ac N más estable en comparación con la vacunación homóloga.

Se evaluó la diferencia del nivel de Ac N que se genera en la población que solo se vacuno, solo enfermo de COVID o un resfriado común y aquella población que tenía una inmunización híbrida. Se encontró que la población que solo se puso vacunas y la población que tenía una inmunidad híbrida presentaron un nivel de Ac N más alto.

13. BIBLIOGRAFÍA

- ADN INTITUT. (2020, abril 29). *Qué es el coronavirus y cuál es su origen* | ADN Institut. <https://www.adninstitut.com/que-es-el-coronavirus-n-19-es>
- Alqassieh, R., Suleiman, A., Abu-Halaweh, Santarisi, A., Shatnawi, O., & Shdaifat, L. (2021, agosto 24). *Pfizer-BioNTech and Sinopharm: A Comparative Study on Post-Vaccination Antibody Titers*. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/11/1223>.
- Accinelli, R. A., Zhang Xu, C. M., Ju Wang, J.-D., Yachachin-Chávez, J. M., Cáceres-Pizarro, J. A., Tafur-Bances, K. B., Flores-Tejada, R. G., & Paiva-Andrade, A. D. C. (2020). COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 302-311. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5411>
- Asociación Española de vacunología. (2003). Etapas en la elaboración de una vacuna. *Vacunas* | Asociación Española de Vacunología. <https://vacunas.org/etapas-en-la-elaboracion-de-una-vacuna/>
- Andersen, L. (2021, junio 29). *Combinación de vacunas: Por qué necesitamos más flexibilidad en los protocolos de vacunación contra el COVID-19—Sdsn Bolivia*. SDSN BOLIVIA. <https://sdsnbolivia.org/combinacion-de-vacunas-por-que-necesitamos-mas-flexibilidad-en-los-protocolos-de-vacunacion-contra-el-covid-19/>
- Atmar, R. L., Lyke, K. E., Deming, M. E., Jackson, L. A., Branche, A. R., El Sahly, H. M., Rostad, C. A., Martin, J. M., Johnston, C., Rupp, R. E., Mulligan, M. J.,

- Brady, R. C., Frenck, R. W., Bäcker, M., Kottkamp, A. C., Babu, T. M., Rajakumar, K., Edupuganti, S., Dobrzynski, D., ... Beigel, J. H. (2022). Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *New England Journal of Medicine*, 386(11), 1046-1057.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116414>
- Bangaru, & Ward. (2022). *Cómo una infección por COVID-19 estimula los anticuerpos contra los resfriados comunes*. <https://www.scripps.edu/news-and-events/press-room/2022/20220504-ward-coronavirus-antibodies.html>
- Casas, I., & Mena, G. (2021). La vacunación de la COVID-19. *Medicina Clínica*, 156(10), 500-502. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.001>
- Center for Biologics Evaluation and Research. (2020). El desarrollo de las vacunas – 101. *FDA*. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/el-desarrollo-de-las-vacunas-101>
- Chia, W. N., Zhu, F., Ong, S. W. X., Young, B. E., Fong, S.-W., Bert, N. L., Tan, C. W., Tiu, C., Zhang, J., Tan, S. Y., Pada, S., Chan, Y.-H., Tham, C. Y. L., Kunasegaran, K., Chen, M. I.-C., Low, J. G. H., Leo, Y.-S., Renia, L., Bertoletti, A., ... Wang, L.-F. (2021). *Dinámica de las respuestas de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 y duración de la inmunidad: Un estudio longitudinal*. 15. [https://doi.org/doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00025-2](https://doi.org/doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00025-2)
- Clavijo, F. (2021, marzo 21). *Bolivia recibe las primeras 228 mil dosis de vacunas COVID-19 a través del Mecanismo COVAX*.

[https://www.unicef.org/bolivia/comunicados-prensa/bolivia-recibe-las-primeras-228-mil-dosis-de-vacunas-covid-19-trav%C3%A9s-del#:~:text=Las%20vacunas%20llegaron%20hoy%20al,Fuerza%20A%C3%A9rea%20Boliviana%20\(FAB\)](https://www.unicef.org/bolivia/comunicados-prensa/bolivia-recibe-las-primeras-228-mil-dosis-de-vacunas-covid-19-trav%C3%A9s-del#:~:text=Las%20vacunas%20llegaron%20hoy%20al,Fuerza%20A%C3%A9rea%20Boliviana%20(FAB))

Corum, J., & Zimmer, C. (2020, diciembre 18). How the Johnson & Johnson Vaccine Works. *The New York Times*.

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/johnson-johnson-covid-19-vaccine.html>

Corum, J., & Zimmer, C. (2021a, enero 5). How Nine Covid-19 Vaccines Work. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/how-covid-19-vaccines-work.html>

Corum, J., & Zimmer, C. (2021b, mayo 7). *How Moderna's Covid-19 Vaccine Works*. The New York Times.

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/moderna-covid-19-vaccine.html>

Corum, J., & Zimmer, C. (2021c, mayo 7). *How the Oxford-AstraZeneca Covid-19 Vaccine Works*. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine.html>

Corum, J., & Zimmer, C. (2021d, mayo 7). *How the Pfizer-BioNTech Covid-19 Vaccine Works*. The New York Times.

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/pfizer-biontech-covid-19-vaccine.html>

Corum, J., & Zimmer, C. (2021e, agosto 4). How the Sinopharm Vaccine Works. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/sinopharm-covid-19-vaccine.html>

Diagnostic Bioprobes SRL (2021) ACE2-RBD Neutralization Assay. ELISA para la determinación de la actividad neutralizantes de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 por inhibición de la union de ACE2-RBD en suero y plasma humanos.

Dolguin, E. (2021). *Covid vaccine immunity is waning-how much does that matter?* News in focus. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02532-4>

El Financiero. (2021, diciembre 16). *Así es como se deben combinar las vacun.* <https://www.elfinanciero.com.mx/salud/2021/12/16/la-oms-recomienda-como-combinar-las-vacunas-covid-19/>

FINIS TERRAE. (2022, mayo 16). *COVID-19: Estudio de Escuela de Medicina establece que niveles de anticuerpos neutralizantes se pierden más rápido en pacientes con obesidad.* Universidad Finis Terrae. <https://uft.cl/noticias-finis-terrae/item/estudio-de-academico-de-escuela-de-medicina-descubre-vinculo-entre-vacunas-por-covid-y-perdida-de-anticuerpos-en-pacientes-obesos>

Fink, A., Ursin, R., Klein, S., & Engle, K. (2018, octubre 24). Biological sex affects vaccine efficacy and protection against influenza in mice. *PNAS*. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1805268115>

- Furman, D., Hejblum, B. P., Simon, N., Jojic, V., Dekker, C. L., Thiébaud, R., Tibshirani, R. J., & Davis, M. M. (2014). Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(2), 869-874. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>
- GACC-ISCII. (2020). *Anticuerpos Neutralizantes frente a Sars_CoV-2_2020.pdf*. <https://www.conprueba.es/sites/default/files/noticias/2020-05/ES%20LA%20CONTAMINACI%C3%93N%20ATMOSF%C3%89RICA%20UNA%20FACTOR%20DE%20RIESGO%20EN%20COVID-19.pdf>
- García, L. (2022). *Inmunidad híbrida ¿la mejor defensa contra el coronavirus?* <https://ciencia.unam.mx/leer/1301/inmunidad-hibrida-la-mejor-defensa-contra-el-coronavirus->
- García Osorno, Z. R., Perón Medina, L. Á., Ramírez Velázquez, I. O., Morales Fernández, J. A., Mosqueda Martínez, E. E., Vilchis, H. J., Cruz Salgado, A. X., Chávez Aguilar, J. E., Gutiérrez Bautista, D., Vásquez Martínez, L. M., Valadez González, Y., Cortázar Maldonado, L. A., Vite Velázquez, X., Ángel Ambrocio, A. H., García León, M. L., Bautista Carbajal, P., Díaz Ramírez, J. B., Wong Chew, R. M., García Osorno, Z. R., ... Wong Chew, R. M. (2021). Vacunas contra la COVID-19. *Acta médica Grupo Ángeles*, *19*(3), 429-444.
- García-Salido, A. (2020). Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: Descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e

implicaciones terapéuticas. *Anales de Pediatría*, 93(1), 60.e1-60.e7.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.016>

Gebhard, C., Regitz, vera, Neuhauser, H., & Morgan, R. (2020, mayo 25). Impacto del sexo y el género en los resultados de COVID-19 en Europa. *SpringerLink*.

<https://link.springer.com/article/10.1186/s13293-020-00304-9>

Grzelak, L., Velay, A., Madec, Y., Gallais, F., Staropoli, I., Schmidt-Mutter, C., Wendling, M.-J., Meyer, N., Planchais, C., Rey, D., Mouquet, H., Reix, N., Glady, L., Hansmann, Y., Bruel, T., De Sèze, J., Fontanet, A., Gonzalez, M., Schwartz, O., & Fafi-Kremer, S. (2021). Sex Differences in the Evolution of Neutralizing Antibodies to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(6), 983-988.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab127>

Hensley, S. (2021, febrero 10). *Los anticuerpos contra los coronavirus del resfriado común no protegen contra el SARS-CoV-2*. Los anticuerpos que reaccionan tanto a los coronavirus comunes como al SARS-CoV-2 son comunes en la población, pero no neutralizan el virus que causa la COVID-19., Pensilvania.

<https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2021/february/antibodies-to-common-cold-coronaviruses-do-not-protect-against-sars-cov2>

Hermann, E., Lee, B., & Balte, P. (2022, octubre 21). Association of Symptoms After COVID-19 Vaccination With Anti-SARS-CoV-2 Antibody Response in the Framingham Heart Study. *JAMA Network*.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2797552>

Hernandez-Rojas, E. C., Almonacid Urrego, I. C., Rocha Chamorro, A. C., Salcedo Pretelt, I., Hernandez-Rojas, E. C., Almonacid Urrego, I. C., Rocha Chamorro, A. C., & Salcedo Pretelt, I. (2020). Vacunas para COVID-19: Estado actual y perspectivas para su desarrollo. *Nova*, 18(SPE35), 67-74.

<https://doi.org/10.22490/24629448.4188>

Herrero, L., Sordo-Behamonde, C., & Gonzales, S. (2021, junio 10). RESPUESTA INMUNE E INFLAMATORIA EN EL ENVEJECIMIENTO. *Sociedad Española de Geriatria y gerontologia*. <https://www.segg.es/actualidad-segg/2021/06/10/respuesta-inmune-e-inflamatoria-en-el-envejecimiento#:~:text=La%20inmunosenescencia%20designa%20el%20deterioro,inmunol%C3%B3gica%20asociada%20a%20la%20vacunaci%C3%B3n>.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497-506.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Huerta, E. (2021, julio 16). *Estas son las vacunas contra el covid-19 que puedes combinar con una dosis de AstraZeneca, según estudios*.

<https://cnnespanol.cnn.com/2021/07/16/vacuna-covid-astrazeneca-mezcla-podcast-orix/>

Instituto de Salud Carlos III. (2023, marzo 30). *Confirman los beneficios de lograr una inmunidad híbrida frente a la covid-19*. Agencia SINC.

<https://www.agenciasinc.es/Noticias/Confirman-los-beneficios-de-lograr-una-inmunidad-hibrida-frente-a-la-covid-19>

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD & UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA. (2022, marzo). *Eficacia y seguridad de la tercera dosis (esquema homólogo o heterólogo) de la vacuna AZD1222 o ChAdOx1 nCoV19 (AstraZeneca) contra la infección por SARS-CoV-2*.

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1369440/nt_23_azd1222.pdf

Isnardi, C. A., Landi, M., Laufer, N., Maid, P., Calle Montoro, C., Alfaro, A., Roldán, B., Gómez Vara, A., Giorgis, P., Ezquer, A., Crespo Rocha, M. G., Reyes, C., Correa, M. de los Á., Cerda, O. L., Rosemffet, M., Carrizo Abarza, V., Catalán Pellet, S., Perandones, M., Reimundes, C., ... Schneeberger, E. (2021).

Respuesta immune humoral asociada a las vacunas contra SARS-CoV-2 en pacientes con artritis reumatoidea: Datos del registro SAR-CoVAC. *Revista argentina de reumatología*, 32(4), 2-11.

Iyer, A. S., Jones, F. K., Nodoushani, A., Kelly, M., Becker, M., Slater, D., Mills, R., Teng, E., Kamruzzaman, M., Garcia-Beltran, W. F., Astudillo, M., Yang, D., Miller, T. E., Oliver, E., Fischinger, S., Atyeo, C., Iafrate, A. J., Calderwood, S. B., Lauer, S. A., ... Charles, R. C. (2020). Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein

in COVID-19 patients. *Science Immunology*, 5(52), eabe0367.

<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0367>

Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.

<https://doi.org/10.3390/v12040372>

Kloss, K. (2022). *Lo que necesita saber sobre la quinta dosis de la vacuna COVID-19.*

<https://creakyjoints.org/living-with-arthritis/coronavirus/covid-19-vaccines/what-you-need-to-know-about-the-fifth-covid-19-vaccine-dose/>

Koh, G. (2021, diciembre 30). *COVID-19 Vaccines and Booster Shots: Which Combination is Most Effective?* Homage.

<https://www.homage.sg/resources/covid-vaccines-booster-shots/>

LABOMERSA. (2021). *Anticuerpos Neutralizantes y su relación con la Inmunización Post-Vacunación contra el Covid-19 – Labomersa.*

<https://labomersa.com/2021/08/12/anticuerpos-neutralizantes-y-su-relacion-con-la-inmunizacion-post-vacunacion-contra-el-covid-19>

Letafati, A., Eyvazzadeh, N., Gharekhani, A., Khorshidian, A., Chalabiani, S.,

Soufiani, E. K., Khakpoor, N., Shamsodini, B., Beheshti, T., Bavili Olyaei, R. T.,

Soleimani, A., Melyani, F., & Hossein, G. M. (2023). Comparison of

AstraZeneca and sinopharm vaccines as boosters in protection against COVID-19 infection. *Biologicals*, 82, 101668.

<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2023.101668>

Litman, G. W., Rast, J. P., Shamblott, M. J., Haire, R. N., Hulst, M., Roess, W., Litman, R. T., Hinds-Frey, K. R., Zilch, A., & Amemiya, C. T. (1993). Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire. *Molecular Biology and Evolution*, *10*(1), 60-72.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a040000>

Lopez, gerardo, Ramirez, M. de lourdes, & Altamirano. (2020, abril). Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia, Asma e inmunologia Pediatricas*. <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2020/al201b.pdf>

Lü, F. X., Abel, K., Ma, Z., Rourke, T., Lu, D., Torten, J., McChesney, M., & Miller, C. J. (2002). The strength of B cell immunity in female rhesus macaques is controlled by CD8⁺ T cells under the influence of ovarian steroid hormones. *Clinical and Experimental Immunology*, *128*(1), 10-20.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01780.x>

Lu, S. (2009). Heterologous Prime-Boost Vaccination. *Current opinion in immunology*, *21*(3), 346-351. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.05.016>

Lv, J., Wu, H., Xu, J., & Liu, J. (2022). Immunogenicity and safety of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine: A systematic review. *Infectious Diseases of Poverty*, *11*(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s40249-022-00977-x>

- Maier, H. J., Bickerton, E., & Britton, P. (Eds.). (2015). *Coronaviruses: Methods and Protocols* (Vol. 1282). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7>
- MIDDLESEX HEALTH. (2023, febrero 10). *Diferentes tipos de vacunas contra la COVID-19: C´mo funcionan*. Middlesex Health. <https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/articulos/diferentes-tipos-de-vacunas-contra-la-covid-19-candoacute-mo-funcionan>
- Ministerio de Salud. (2021, febrero 24). *GOBIERNO RECIBE 500.000 VACUNAS PARA INMUNIZAR A 248.756 PERSONAS*. <https://www.minsalud.gob.bo/es/5319-llegan-sinopharm-bolivia>
- Ministerio de salud y deportes. (2021). *GOBIERNO ANUNCIA LLEGADA AL PAÍS DE 1.965.600 DOSIS DE LA VACUNA MODERNA EN LAS SIGUIENTES SEMANAS*.
- Ministerio de salud y deportes. (2021). *GOBIERNO ANUNCIA LLEGADA AL PAÍS DE 1.965.600 DOSIS DE LA VACUNA MODERNA EN LAS SIGUIENTES SEMANAS*.
- Montoya, M. (2022, enero 23). *Vacunar de covid en exceso provoca un «sistema inmune exhausto» en jóvenes*. Redacción Médica. <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/vacunar-de-covid-en-exceso-provoca-un-sistema-inmune-exhausto-en-jovenes-1096?s=08>
- Nagarkatti, M., & Nagarkatti, P. (2022, abril 15). *Why we can't «boost» our way out of the COVID-19 pandemic for the long term*. The Conversation.

<http://theconversation.com/why-we-cant-boost-our-way-out-of-the-covid-19-pandemic-for-the-long-term-181027>

Nguyen, D. C., Masseoud, F., Lu, X., Scinicariello, F., Sambhara, S., & Attanasio, R. (2011). 17 β -Estradiol restores antibody responses to an influenza vaccine in a postmenopausal mouse model. *Vaccine*, 29(14), 2515-2518.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.080>

Noticiero medico. (2021). *Potente respuesta inmunitaria de las vacunas heterólogas*.
<https://www.noticieromedico.com/post/potente-respuesta-inmunitaria-de-las-vacunas-heter%C3%B3logas>

Omran, E., Hbashy, R., Ezz, L., Hbashish, M., El-Barrawy, M., Abdelwahab, I., & Fekry, M. (2022, agosto 18). *Anti-Spike and Neutralizing Antibodies after Two Doses of COVID-19 Sinopharm/BIBP Vaccine*.
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36016228/#:~:text=Antibody%20levels%20\(anti%20DS%20and,to%20166.88%20BAU%2FmL\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36016228/#:~:text=Antibody%20levels%20(anti%20DS%20and,to%20166.88%20BAU%2FmL)).

OMS. (2020). *OMS: Garantizar la seguridad de los trabajadores de la salud para preservar la de los pacientes*. <https://www.who.int/es/news/item/17-09-2020-keep-health-workers-safe-to-keep-patients-safe-who>

OMS. (2021, diciembre 17). *Así es como se deben combinar las vacunas contra el COVID-19, según la OMS*. El Financiero.
<https://www.elfinanciero.com.mx/salud/2021/12/16/la-oms-recomienda-como-combinar-las-vacunas-covid-19/>

OMS. (2022). *Preguntas frecuentes: Vacunas contra la COVID-19*.

[https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19/preguntas-frecuentes-vacunas-contra-covid-](https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19/preguntas-frecuentes-vacunas-contra-covid-19#:~:text=A%20septiembre%20del%202022%2C%20la,%2C%20Novavax%2C%20Casino%20y%20Valneva.)

[19#:~:text=A%20septiembre%20del%202022%2C%20la,%2C%20Novavax%2C%20Casino%20y%20Valneva.](https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19#:~:text=A%20septiembre%20del%202022%2C%20la,%2C%20Novavax%2C%20Casino%20y%20Valneva.)

OMS. (2024). *¿Cómo se desarrollan las vacunas?*

<https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>

Pareja Cruz, A., De León Delgado, J., Navarrete Mejía, P. J., Luque Espino, J. C., &

González Moscoso, J. D. (2021). Detección de anticuerpos neutralizantes en

profesionales de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2. *Horizonte Médico*

(Lima), 21(3).

Pastrian, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2).

Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International journal of*

odontostomatology, 14(3), 331-337. [https://doi.org/10.4067/S0718-](https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331)

[381X2020000300331](https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331)

Paschou, S. A., Karalis, V., Psaltopoulou, T., Vasileiou, V., Charitaki, I., Bagratuni, T.,

Ktena, V., Papandroulaki, F., Gumeni, S., Kassi, G. N., Trougakos, I. P., Terpos,

E., & Dimopoulos, M. A. (2022). Patients With Autoimmune Thyroiditis Present

Similar Immunological Response to COVID-19 BNT162b2 mRNA Vaccine

With Healthy Subjects, While Vaccination May Affect Thyroid Function: A

Clinical Study. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 840668.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.840668>

Quilali, T. (2020). *Demografía del Departamento de La Paz*.

<http://www.gobernacionlapaz.gob.bo/archivos/demografialapaz.pdf>

Sagaro, N., & Zamora, L. (2019). *Técnicas estadísticas para identificar posibles*

relaciones bivariadas. <http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v19n2/1726-6718-scar-19-02-e603.pdf>

Secretaria de salud de Bogota. (2022). *Segunda dosis contra el COVID-19 se podrá combinar con un biológico diferente al aplicado en la primera*.

<https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/2022/03/23/segunda-dosis-contra-el-covid-19-se-podra-combinar-con-un-biologico-diferente-al-aplicado-en-la-primera/#:~:text=En%20el%20caso%20de%20la,siempre%20y%20cuando%20e xista%20disponibilidad>.

Shaw, R., Stuart, A., Greenland, M., Liu, X., Nguyen, J., & Snape, M. (2021, mayo 12).

Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: Initial reactogenicity data.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991480/>

Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J.,

Mao, T., Oh, J. E., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Liu, F.,

Meir, A., Sun, J., Wang, E. Y., Casanovas-Massana, A., Wyllie, A. L., ...

Iwasaki, A. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-

19 disease outcomes. *Nature*, 588(7837), Article 7837.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>

Takahashi, T., Ellingson, M., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., & Silva, J.

(2020, agosto 26). Diferencias sexuales en las respuestas inmunes que subyacen a

los resultados de la enfermedad COVID-19. *Pubmed*.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846427/>

UNICEF BOLIVIA. (2021). *Bolivia recibe 153.600 vacunas donadas por Suecia a*

través de COVAX. [https://www.unicef.org/bolivia/comunicados-prensa/bolivia-](https://www.unicef.org/bolivia/comunicados-prensa/bolivia-recibe-153600-vacunas-donadas-por-suecia-trav%C3%A9s-de-covax)

[recibe-153600-vacunas-donadas-por-suecia-trav%C3%A9s-de-covax](https://www.unicef.org/bolivia/comunicados-prensa/bolivia-recibe-153600-vacunas-donadas-por-suecia-trav%C3%A9s-de-covax)

Vanshylla, K., Di Cristanziano, V., Kleipass, F., Dewald, F., Schommers, P.,

Gieselmann, L., Gruell, H., & Scholtz, M. (2021, junio 9). Kinetics and

correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in

humans. *ScienceDirect*.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312821001918>

Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High

expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral

mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 8.

<https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>

Zakzuk, J., López, J., & Estrada, K. (2020). *REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA*

INMUNIDAD ADQUIRIDA NATURAL.

[https://www.iets.org.co/Archivos/5.RSrapida_covid_inmunidad\(VA\).pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/5.RSrapida_covid_inmunidad(VA).pdf)

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W.,
Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan,
W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. (2020). A
Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New
England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

14. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Universidad Mayor de San Andrés / Proyecto financiado con recursos IDH
Proyecto de “Inmunogenicidad de las vacunas Covid 19 que se administran a la población,
Municipio de La Paz”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....con CI.....

Declaro que he sido invitado, consultado e informado para participar en la actividad titulada “Inmunogenicidad de las vacunas Covid 19 que se administran a la población, Municipio de La Paz” misma que cuenta con el respaldo y financiamiento de la Universidad Mayor de San Andrés con recurso IDH.

Entiendo que esta actividad busca conocer la efectividad de las diferentes vacunas a ser administradas, medida por parámetros inmunológicos, clínicos y psicológicos, en los diferentes estratos sociodemográficos de la población del Municipio de La Paz, se que mi participación se llevara a cabo en los lugares asignados expresamente y en el horario que oportunamente se establezca y consistirá en responder una encuesta que demorara alrededor de 5 minutos y en la toma tanto de sangre venosa en un monto aproximado de 5 ml como de saliva en un momento de 1 ml, en tres oportunidades previamente calendarizadas. Me han explicado que la información que se obtenga en el laboratorio con el suero de la sangre extraída se relaciona con la determinación de la cantidad de anticuerpos y otros parámetros inmunológicos para conocer si la vacuna que he recibido provoca el desarrollo de inmunidad en mi organismo. La información registrada será confidencial, y que los nombres de los participantes serán asociados a un número de serie, esto significa que las respuestas no podrán ser conocidas por otras personas ni tampoco ser identificadas en la fase de publicación de resultados. Estoy en conocimiento que los datos me serán entregados y que no habrá retribución por la participación en ese estudio. Se que esta información dará un beneficio indirecto a la sociedad por que los resultados servirán para definir acciones en beneficio de la salud de la población. Asi mismo, se que puedo negar la participación o retirarme en cualquier etapa de la investigación, sin expresión de causa ni consecuencias negativas para mí.

Si acepto voluntariamente participar en este estudio y he recibido una copia del presente documento.

Firma del participante:.....fecha:.....

Si tiene alguna pregunta durante cualquier etapa del estudio puede comunicarse con el Dr. Roger Carvajal Cordinador del comité Operativo de Emergencia al Telf, 72042299 o con la Dra Jacqueline Calla de Magariños Coordinadora de este proyecto al teléfono 2612444 o al Intituto SELADIS. Av Saavedra 2224, La Paz.

Fuente: Coordinación del Proyecto de “Inmunogenicidad de las vacunas Covid 19 que se administran a la población, Municipio de La Paz”

ANEXO 2. COMPROMISO DE PARTICIPACION



COE UMSA / IDH
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y
BIOQUÍMICAS
INTITUTO SELADIS



COMPROMISO DE PARTICIPACIÓN

Yo.....con CI:.....

Confirmando que he recibido toda la información sobre el estudio de
“INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS COVID 19 QUE SE ADMINISTRAN A
LA POBLACION, MUNICIPIO DE LA PAZ” y me comprometo a ser parte del mismo
hasta que finalice.

Estoy consciente que se me realizaran los siguientes procedimientos:

- A) Toma de muestra de sangre
- B) Toma de muestra de saliva (de manera aleatoria a algunos voluntarios)

Para contribuir a determinar la duración de la inmunidad generada por las vacunas, me comprometo en volver a la toma de muestra de sangre y saliva en dos oportunidades más, en fechas que me señalen oportunamente.

Fecha:

Firma:

Fuente: Coordinación del Proyecto de “Inmunogenicidad de las vacunas Covid 19 que se administran a la población, Municipio de La Paz”

ANEXO 3. FICHA DE ESTUDIO DE INMUNOGENICIDAD

COE UMSA / IDH
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas
Instituto SELADIS

FICHA ESTUDIO INMUNOGENICIDAD

1. IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

CI: Email: código:
 Nombre: Fecha de nac.: / / Edad:
 Estado civil: Ocupación: Celular:
 Procedencia: Lugar de actividad:
 Domicilio: Zona: Calle: Nro:

2. DATOS CLÍNICOS

Fue diagnosticado de Covid previamente: No: Si: Número de veces:
 Asintomático: Leve: Moderado : Severo:
 Cuantos días:
 Tratamiento realizado: Ambulatorio: Hospitalización: Cuando:
 Pruebas de confirmación: No se realizó: PCR: Elisa: Antígeno nasal:

3. ENFERMEDADES DE BASE O CONDICIONES DE RIESGO

No: Si:
 HAS: Obesidad: Diabetes: Embarazo: Enfermedad oncológica:
 Enfermedad cardíaca: Enfermedad respiratoria: Enfermedad crónica:
 Otro:

4. VACUNACION COVID (anotar fecha aprox.) No: Si:

| VACUNA | Sputnik V | Sinopharm | Astrazeneca | Jhonson&Jhonson | Moderna | Pfizer |
|----------------|-----------|-----------|-------------|-----------------|---------|--------|
| 1ra. | | | | | | |
| 2da. | | | | | | |
| 3ra.(Refuerzo) | | | | | | |

5. SÍNTOMAS DESPUES DE LA APLICACIÓN DE LA VACUNA

Corto plazo: Cefalea: Fiebre: Mialgias: Otros:
 Mediano plazo: Cefalea: Fiebre: Mialgias: Otros:

6. LE DIO COVID POSTERIOR A LA VACUNA

No: Si: Número de veces:
 Asintomático: Leve: Moderado : Severo: Número de días:
 Pruebas de confirmación: No se realizó: PCR:
 Elisa: Antígeno nasal:

7. EXAMEN FISICO

Sat O2: % FC: /min FR: /min PA: /mmHg Temp:
 Cardiológico: Respiratorio: Otros:

8. RESULTADOS DE LABORATORIO

| N° de muestra | Ac. Neutralizantes | Ig A secretora | Células de memoria |
|---------------|--------------------|----------------|--------------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |

Fuente: Coordinación del Proyecto de “Inmunogenicidad de las vacunas Covid 19 que se administran a la población, Municipio de La Paz”

SEGUNDO CONTROL (fecha:

Se colocó alguna vacuna luego del segundo control: No: Si:

| | | | | | | |
|--------|--------------|-----------|-------------|----------------------|---------|--------|
| VACUNA | Sputnik V | Sinopharm | Astrazeneca | Jhonson&- Jhonson | Moderna | Pfizer |
| FECHA | | | | | | |

SINTOMAS DESPUES DE LA APLICACION DE LA VACUNA

SINTOMAS: Cefalea: Fiebre: Mialgias: Otros:

INTENSIDAD: Leve: Moderada: Grave:

Enfermo COVID después de la primera muestra

SINTOMAS: Cefalea: Fiebre: Mialgias: Otros:

INTENSIDAD: Leve: Moderada: Grave:

Pruebas de confirmación: No se realizó: PCR: Elisa: ... Antígeno nasal:

RESULTADOS DE LABORATORIO SEGUNDO CONTROL:

| Nº de muestra | Ac. Neutralizantes | Ig A secretora | Células de memoria |
|---------------|-----------------------|----------------|--------------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |

Fuente: Coordinación del Proyecto de “Inmunogenicidad de las vacunas Covid 19 que se administran a la población, Municipio de La Paz”

TERCER CONTROL (fecha:)

Se colocó alguna vacuna luego del segundo control: No: Si:

| VACUNA | Sputnik V | Sinopharm | Astrazeneca | Jhonson& -Jhonson | Moderna | Pfizer |
|--------|--------------|-----------|-------------|----------------------|---------|--------|
| | | | | | | |

SINTOMAS DESPUES DE LA APLICACION DE LA VACUNA

SINTOMAS: Cefalea: Fiebre: Mialgias: Otros:

INTENSIDAD: Leve: Moderada: Grave:

Enfermo COVID después de la primera muestra

SINTOMAS: Cefalea: Fiebre: Mialgias: Otros:

INTENSIDAD: Leve: Moderada: Grave:

Pruebas de confirmación: No se realizó: PCR: Elisa: Antígeno nasal:

RESULTADOS DE LABORATORIO SEGUNDO CONTROL:

| Nº de muestra | Ac. Neutralizantes | Ig A secretora | Células de memoria |
|---------------|--------------------|----------------|--------------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |

Fuente: Coordinación del Proyecto de “Inmunogenicidad de las vacunas Covid 19 que se administran a la población, Municipio de La Paz”

| | 1° CONTROL | | 2° CONTROL | | 3° CONTROL | |
|---------------------|------------|--------|------------|--------|------------|--------|
| | AC N | DIAS | AC N | DIAS | AC N | DIAS |
| Media | 19,09 | 138,49 | 29,13 | 133,09 | 27,02 | 165,91 |
| Error típico | 0,71 | 7,60 | 0,59 | 8,24 | 0,55 | 8,45 |
| Desviación estándar | 9,93 | 106,18 | 8,22 | 115,08 | 7,66 | 118,04 |
| Mínimo | 0,50 | 1,00 | 0,60 | 4,00 | 0,50 | 8,00 |
| Máximo | 44,30 | 321,00 | 53,30 | 414,00 | 47,60 | 516,00 |

Tabla 10. Comparación del nivel de Ac N respecto a las tres tomas de muestra. Se observa el promedio más alto en el segundo control que corresponde a la toma de muestra realizada después de los tres meses de la primera toma de muestra.

| | 24 - 28 años | 29 - 59 años | 60 y más años |
|---------------------|--------------|--------------|---------------|
| | Media | 23,579 | 24,819 |
| Error típico | 2,249 | 0,479 | 0,781 |
| Desviación estándar | 11,898 | 9,763 | 9,406 |

Tabla 11. Comparación del nivel de Ac N en los tres grupos etarios en los que se dividió a la población. Se observa el promedio del nivel de anticuerpos más alto en la población que tenía 60 o más años.

| | 1 DOSIS | 2 DOSIS | 3 DOSIS |
|---------------------|---------|---------|---------|
| Media | 22,800 | 16,127 | 21,329 |
| Error típico | 3,460 | 1,159 | 0,850 |
| Desviación estándar | 6,920 | 10,686 | 8,754 |
| Cuenta | 4 | 85 | 106 |

Tabla 12. Comparación del nivel de Ac N por el número de dosis de vacuna para la primera toma de muestra.

| | 1 DOSIS | 2 DOSIS | 3 DOSIS | 4 DOSIS |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|
| Media | 23,167 | 25,482 | 29,851 | 30,371 |
| Error típico | 0,371 | 1,939 | 0,758 | 0,854 |
| Desviación estándar | 0,643 | 11,307 | 7,691 | 6,333 |
| Cuenta | 3 | 34 | 103 | 55 |

Tabla 13. Comparación del nivel de Ac N por el número de dosis de vacuna para la segunda de muestra

| | 1 DOSIS | 2 DOSIS | 3 DOSIS | 4 DOSIS | 5 DOSIS |
|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Media | 20,200 | 22,982 | 28,081 | 27,784 | 29,186 |
| Error típico | 2,300 | 2,475 | 0,708 | 0,759 | 3,323 |
| Desviación estándar | 3,253 | 11,608 | 6,453 | 6,788 | 8,791 |
| Cuenta | 2 | 22 | 83 | 80 | 7 |

Tabla 14. Comparación del nivel de Ac N por el número de dosis de vacuna para la tercera de muestra.

| Combinación de Vacunas | participantes |
|---|---------------|
| Sputnik-astrazeneca-pfizer | 2 |
| pfizer | 2 |
| sinopharm-astrazeneca-moderna-pfizer | 1 |
| Sinopharm-Jhonson & jhons-modern- pfizer | 1 |
| Jhonson & jhonson - astrazeneca - pfizer | 1 |
| sinopharm | 20 |
| sinopharm - pfizer | 11 |
| sinopharm - moderna | 26 |
| sinopharm - astrazeneca - pfizer | 16 |
| sputnik - moderna-pfizer | 3 |
| Jhonson & jhonson - moderna | 1 |
| sinopharm - astrazeneca - moderna | 25 |
| sinopharm - astrazeneca | 61 |
| sputnik - astrazeneca - moderna | 2 |
| sputnik - astrazeneca | 5 |
| Pfizer - moderna | 1 |
| sinopharm-moderna-pfizer | 1 |
| sputnik-pfizer | 2 |
| Jhonson & jhonson - pfizer | 1 |
| Sputnik - sinopharm | 1 |
| sputnik - moderna | 5 |
| pfizer-astrazeneca | 1 |
| sputnik | 5 |
| sinopharm-Jhonson & jhons-pfizer | 1 |
| Total | 195 |

Tabla 15. Diferentes combinaciones de vacunas que tenía la población en estudio

| | Sinopharm astrazeneca | | Sinopharm moderna | | Sinopharm astrazeneca moderna | | Sinopharm | | Sinopharm astrazeneca pfizer | | Sinopharm pfizer | | Otras combinaciones | |
|---------------------|-----------------------|--------|-------------------|--------|-------------------------------|-------|-----------|--------|------------------------------|-------|------------------|--------|---------------------|--------|
| | AC N | DIAS | AC N | DIAS | AC N | DIAS | AC N | DIAS | AC N | DIAS | AC N | DIAS | AC N | DIAS |
| Media | 28,17 | 159,94 | 24,17 | 148,49 | 25,96 | 78,91 | 19,84 | 315,13 | 26,43 | 86,69 | 25,07 | 208,48 | 25,89 | 129,81 |
| Error típico | 0,49 | 6,34 | 1,28 | 10,43 | 0,92 | 7,06 | 1,34 | 17,04 | 1,37 | 9,14 | 1,77 | 22,90 | 0,97 | 9,11 |
| Desviación estándar | 6,57 | 85,75 | 11,35 | 92,13 | 7,93 | 61,13 | 10,35 | 131,99 | 9,48 | 63,33 | 10,14 | 131,57 | 9,902269 | 93,406 |
| Cuenta | 61 | 61 | 26 | 26 | 25 | 25 | 20 | 20 | 16 | 16 | 11 | 11 | 105 | 105 |

Tabla 16. Comparación del nivel de Ac N por combinación de vacunas

| | Sinopharm Astrazeneca | Sinopharm Moderna | Sinopharm Astrazeneca Moderna | Sinopharm | Sinopharm Astrazeneca Pfizer | Sinopharm Pfizer | Otras combinaciones |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|------------|------------------------------|------------------|---------------------|
| Sinopharm astrazeneca | p | 0,00451205 | 0,03559056 | 1,1724E-07 | 0,23766285 | 0,09961132 | 0,03680712 |
| Sinopharm moderna | | p | 0,25886412 | 0,02086057 | 0,23122101 | 0,68202733 | 0,28822699 |
| Sinopharm astrazeneca moderna | | | p | 0,0002564 | 0,77558309 | 0,65638456 | 0,92597682 |
| Sinopharm | | | | p | 0,00081591 | 0,02099792 | 0,00036824 |
| Sinopharm astrazeneca pfizer | | | | | p | 0,54444829 | 0,74527851 |
| Sinopharm pfizer | | | | | | p | 0,6871548 |
| Otras combinaciones | | | | | | | P |

Tabla 17. Valores p para la comparación del nivel de Ac N por combinación de vacunas

| | <i>GRUPO 1</i> | | <i>GRUPO 2</i> | | <i>GRUPO 3</i> | | <i>GRUPO 4</i> | |
|---------------------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|----------------|---------|
| | AC N | DIAS | AC N | DIAS | AC N | DIAS | AC N | DIAS |
| Media | 22,587 | 204,289 | 26,151 | 123,823 | 25,513 | 116,367 | 24,002 | 234,467 |
| Error típico | 0,990 | 11,574 | 0,549 | 5,356 | 0,832 | 8,758 | 1,487 | 20,768 |
| Desviación estándar | 10,576 | 123,576 | 9,418 | 91,829 | 9,117 | 95,937 | 9,972 | 139,316 |
| Mínimo | 0,500 | 10,000 | 0,500 | 8,000 | 0,800 | 9,000 | 0,900 | 8,000 |
| Máximo | 53,300 | 516,000 | 53,300 | 407,000 | 45,900 | 386,000 | 42,100 | 487,000 |

Tabla 18. Comparación del nivel de anticuerpo neutralizantes de los cuatro grupos en los que se dividió a la población según el estímulo inmunológico. Participantes que después del primer control no se vacunaron más, no enfermaron de un resfriado común, ni tampoco enfermaron de COVID **GRUPO 1. Participantes que después del primer control solo se pusieron más vacunas **GRUPO 2**. Participantes que después del primer control se pusieron más vacunas y enfermaron de COVID **GRUPO 3**. Participantes que después del primer control no se vacunaron más, pero si enfermaron de COVID o resfrió **GRUPO 4**.**

| <i>CON AFECTACION POST VACUNACION</i> | | <i>SIN AFECTACION POST VACUNACION</i> | |
|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|
| Media | 21,4354839 | Media | 25,6643791 |
| Desviación estándar | 9,86179656 | Desviación estándar | 9,67428258 |
| Error típico | 0,59041032 | 0,55304192 | 52,6 |
| Cuenta | 93 | Cuenta | 102 |

Tabla 19. Análisis del nivel de Ac N en la población que sufrió alguna afectación post vacuna y la que no presento ninguna afectación.

| | <i>1° TOMA DE MUESTRA</i> | | <i>2° TOMA DE MUESTRA</i> | | <i>3° TOMA DE MUESTRA</i> | |
|---------------------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| | Femenino | Masculino | Femenino | Masculino | Femenino | Masculino |
| Media | 18,53 | 20,29 | 29,39 | 28,59 | 27,09 | 26,89 |
| Error típico | 0,83 | 1,34 | 0,73 | 0,99 | 0,68 | 0,95 |
| Desviación estándar | 9,61 | 10,55 | 8,44 | 7,77 | 7,79 | 7,45 |

Tabla 20. Comparación del nivel de anticuerpos neutralizantes para la población femenina y masculina, considerando las tres tomas de muestra.