



**FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES EN PROFESIONALES DE LA SALUD  
VACUNADOS CONTRA EL SAR-COV-2 EN LIMA PERU 2022**

**Línea de investigación:**

**Salud pública**

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en  
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

**Autor:**

Placido Ruiz, Ricardo Alonso

**Asesora:**

Yovera Ancajima, Cleofe del Pilar  
(ORCID: 0000-0003-4010-4042)

**Jurado:**

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique  
Calderón Cumpa, Luis Yuri  
Rivas Cárdenas, Arturo Alexander

**Lima - Perú**

**2024**



# "ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES EN PROFESIONALES DE LA SALUD VACUNADOS CONTRA EL SAR-COV-2 EN LIMA PERU 2022"

## INFORME DE ORIGINALIDAD

23%

INDICE DE SIMILITUD

22%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="https://scielosp.org">scielosp.org</a> Fuente de Internet	5%
2	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	2%
3	<a href="https://www.scielo.org.pe">www.scielo.org.pe</a> Fuente de Internet	2%
4	<a href="https://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	2%
5	<a href="https://repositorio.unfv.edu.pe">repositorio.unfv.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="https://www.amp.cmp.org.pe">www.amp.cmp.org.pe</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="https://www.medigraphic.com">www.medigraphic.com</a> Fuente de Internet	1%
8	Stefan Escobar-Agreda, Javier Silva-Valencia, Leonardo Rojas-Mezarina, Javier Vargas-Herrera. "Supervivencia de los trabajadores	1%



## **FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES EN PROFESIONALES DE LA SALUD**

**VACUNADOS CONTRA EL SAR-COV-2 EN LIMA PERU 2022**

**Línea de investigación: Salud pública**

**Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en**

**Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica**

**Autor:**

Placido Ruiz, Ricardo Alonso

**Asesora:**

Yovera Ancajima, Cleofe del Pilar

(ORCID: 0000-0003-4010-4042)

**Jurado:**

Guerrero Barrantes, Cesar Enrique

Calderón Cumpa, Luis Yuri

Rivas Cárdenas, Arturo Alexander

**Lima – Perú**

**2024**

### **Dedicatoria**

Este trabajo realizado va dedicado de todo corazón para mi Padre por todo el gran esfuerzo que ha hecho por mí, ha sido una pieza fundamental en todo este proceso, en todo este camino.

Para mi Madre que desde su lugar ha sabido enseñarme, aconsejarme y apoyarme.

A mis hermanos que serán siempre mi orgullo, mi ejemplo como hermano menor que soy.

A mi hijo Valentino que es mi motivación e inspiración para mi vida.

A mi gran abuelito Valentín, abuelita Paula y abuelita Mama Rosa, que desde el cielo me cuidan y me bendicen, me hubiera encantado vivirlo con ustedes abuelitos, se lo dedico a toda mi linda familia.

### **Agradecimientos**

Agradecer a Dios por todos estos años de experiencia y aprendizaje, a la vida por haberme dado muchas lecciones para saber valorar muchas cosas.

A mi universidad UNFV por haberme formado todos estos años y por haberme cambiado la vida.

A mi asesora académica, Dra. Cleofe del Pilar Yovera Ancajima que me ha brindado su confianza, su apoyo y sus consejos que me han servido de mucha ayuda para poder culminar este trabajo.

Agradecer a todos los que han sido parte fundamental en mi crecimiento profesional y en lo que aspiro a seguir siendo más adelante, ser y seguir siendo el orgullo de mis padres, de mi hijo y de toda mi familia.

## INDICE

DEDICATORIA: .....	II
AGRADECIMIENTO: .....	III
INDICE.....	IV
INDICE DE TABLAS .....	VI
INDICE DE FIGURAS.....	VII
RESUMEN .....	VIII
ABSTRACT.....	IX
I. INTRODUCCION.....	1
1.1. Descripción y formulación del problema.....	1
1.2. Antecedentes .....	5
1.3. Objetivos.....	10
1.4. Justificación .....	11
1.5. Hipótesis .....	12
II. MARCO TEORICO.....	13
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación. ....	13
2.1.1. Estructura del virus del Sars-COV-2 .....	13
2.1.2. Vacunas contra la COVID-19 .....	14
2.1.3. Vacunas de ácido nucleico.....	14
2.1.4. Vacuna Bivalente (Vacuna de Refuerzo).....	17
2.1.5. Vacunas de virus inactivado. ....	18
2.1.6. Vacunas de vector viral.....	18
2.1.7. Anticuerpos neutralizantes.....	19
2.1.8. Profesionales de la salud y COVID 19 .....	19
2.1.9. Electroquimioluminiscencia .....	21

2.1.10. SARS-CoV-2 Neutralization Ab (eCLIA) (Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd.).....	21
III. METODO .....	24
3.1. Tipo de investigación.....	24
3.2. Ámbito temporal y espacial .....	24
3.3. Variables .....	24
3.4. Población y muestra.....	27
3.5. Instrumentos.....	28
3.5.1. Ficha de estudio .....	28
3.5.2. Concentración de anticuerpos neutralizantes.....	28
3.6. Procedimiento. ....	28
3.7. Análisis de datos .....	30
3.8. Consideraciones éticas .....	30
V. RESULTADOS.....	31
V. DISCUSION DE RESULTADOS .....	36
VI. CONCLUSIONES.....	36
VII. RECOMENDACIONES .....	39
VIII. REFERENCIAS .....	40
IX. ANEXOS .....	50
Anexo A. Matriz de consistencia .....	50
Anexo B. Carta de Consentimiento Labdealers Médica S.A.C .....	52
Anexo C. Ficha de recolección de datos .....	53
Anexo D. Protocolo de consentimiento informado para participantes de una investigación ..	54

**INDICE DE TABLAS**

Tabla 1 Características de la población de estudio .....	31
Tabla 2 Características de los anticuerpos neutralizantes de la población de estudio .....	32
Tabla 3 Concentración de anticuerpos neutralizantes y sexo en la población de estudio.....	33
Tabla 4 Concentración de anticuerpos neutralizantes y antecedentes en la población de estudio .....	35

**INDICE DE FIGURAS**

Figura 1 Vacuna Pfizer.....	16
Figura 2 Vacuna Bivalente.....	17
Figura 3 Personal médico del Hospital Rebagliati a la espera de recibir la vacuna 3era dosis ..	20
Figura 4 Comparación 1 de los títulos de anticuerpos neutralizantes en mujeres y varones ...	34
Figura 5 Comparación 2 de los títulos de anticuerpos neutralizantes en mujeres y varones ...	34

## RESUMEN

Los anticuerpos neutralizantes son considerados un buen marcador para la medición de las respuestas humorales de las vacunas contra el COVID-19. El **Objetivo** de este estudio es determinar la concentración de anticuerpos neutralizantes en profesionales de la salud luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna Pfizer contra el SARS-CoV-2. Se incluyeron 60 profesionales del servicio de laboratorio de emergencia de un hospital de lima entre ellos médicos y tecnólogos médicos, los materiales que se utilizaron fueron el equipo ECL 8000 de Lifotronic junto con la prueba SARS-CoV-2 Neutralization Ab y se llevó a cabo la medición de anticuerpos neutralizantes en suero humano de los profesionales de la salud por el **Método** ECLIA (Electroquimioluminiscencia). Los **Resultados** obtenidos en este estudio realizado fueron lo siguiente: Todos los participantes desarrollaron anticuerpos frente al dominio RBD. El valor mínimo fue de 12 AU/ml. En 48.3 % participantes se encontraron niveles mayores de 600 AU/ml. Las mujeres presentaron un mayor nivel de anticuerpos además los que presentaron antecedente de infección por COVID-19 ( $p < 0,001$ ). No hubo asociación entre la edad y la concentración de anticuerpos. La **Conclusión** de este presente estudio es que todos los participantes inmunizados con la vacuna Pfizer presentaron reactividad a anticuerpos frente al RBD de la proteína S del SARS-CoV-2. Es necesario evaluar la correlación entre los niveles de anticuerpos y la protección frente a COVID-19 además del tiempo de protección dado por las vacunas.

**Palabras claves:** Anticuerpos Neutralizantes; Vacunación; Inmunidad; COVID-19; SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

Neutralizing results are considered a good marker for measuring humoral responses to COVID-19 vaccines. The **Objective** of this study is to determine the concentration of neutralizing antibodies of health professionals after applying the third dose of Pfizer vaccine against SARS-CoV-2. 60 professionals from the emergency laboratory service of a hospital in Lima, including doctors and medical technologists, were included, the **Materials** used were the Lifotronic ECL 8000 equipment together with the SARS-CoV-2 Neutralization Ab test and the measurement of neutralizing antibodies in human serum of health professionals was carried out by the ECLIA **Method** (Electrochemiluminescence). The **Results** obtained in this study were the following: All participants developed demonstrated against RBD proficiency. The minimum value was 12 AU/ml. Levels greater than 600 AU/ml were reached in 48.3% of the participants. Women presented a higher level of tests in addition to those with a history of COVID-19 infection ( $p < 0.001$ ). There was no association between age and test concentration. The **Conclusion** of this present study is that all the participants immunized with the Pfizer vaccine presented reactivity to tests against the RBD of the S protein of SARS-CoV-2. It is necessary to evaluate the execution between the levels of studies and the protection against COVID-19 in addition to the protection time given by the vaccines.

**Keywords:** Neutralizing Antibodies; vaccination; Immunity; COVID-19; SARS-CoV-2.

## I. INTRODUCCION

En el tercer mes del 2020 se registró en el Perú el 1er caso del virus SARS-CoV-2, generándose una pandemia en todo el país, con un aislamiento social de muchos meses. Este virus enlutó a toda la población a nivel nacional evidenciando una crisis en el sector salud con muy poca preparación de atención primaria hacía los pacientes contagiados y enfermos, sin poder ser atendidos en su totalidad debido a una limitada gestión de salud. El Perú no está preparado para este tipo de pandemias, se podía conocer en el mundo que el virus empezaba a propagarse rápidamente, pese a ello la propagación de este virus fue inevitable en el país. El caso de colapsar los hospitales fue crítico, los contagios masivos que se generaban día a día, el virus tenía una facilidad de replicarse, invadir células del sistema respiratorio generando graves problemas pulmonares. Este virus fue letal, la alta tasa de mortalidad generó el pánico a nivel mundial, la única manera de poder mantenerse con vida era la vacunación. Los profesionales de la salud arriesgaron su vida para poder salvar y recuperar a los enfermos que generaba esta pandemia, ellos fueron los primeros vacunados a nivel nacional, es allí donde nace la importancia de conocer la protección que generó la vacunación, el estudio de anticuerpos neutralizantes protectores en los profesionales de la salud que fueron los primeros vacunados y estuvieron expuestos en su totalidad frente al virus.

Este trabajo tiene como finalidad conocer la concentración de estos anticuerpos neutralizantes en los profesionales de la salud post vacunación de la 3era dosis debido a la diferencia de la respuesta humoral de cada vacuna y la eficacia que podría generar cada una de ellas.

Existen ahora muchas mutaciones de este virus con poco porcentaje de mortalidad, se ha ampliado la cantidad de dosis para poder contrarrestar futuras enfermedades del virus del

SARS-CoV-2. Este virus ha generado una de las Pandemias más letales en la historia de la humanidad

## **1.1. Descripción y formulación del problema**

### *Descripción del problema*

En nuestro país Perú, según reportes del Ministerio de Salud el número de casos de infección por Covid-19 hasta octubre del 2022 fue más de 4.1 millones, con una letalidad de 5.2 % con más de 216 mil fallecidos. El 63% de fallecidos fueron del sexo masculino y el 70% con edad mayor a 60 años.

Tras el principio de la pandemia de SARS-CoV-2, diversos ejes de investigación de todo el mundo se han centrado en desarrollar anticuerpos antagonismo a la proteína COVID-19, utilizando primordialmente virus inactivados, proteínas recombinantes vectorizadas y vacunas de ARN. contra la infección por el reciente coronavirus (COVID-19) con fines de inducción. Investigación del SARS-CoV-2 (Jackson, 2020; Folegatti, 2020). Se han demostrado eficacias de estas vacunas en el rango del 70-95%, con una inmunogenicidad comparable a la mostrada por los pacientes recuperados. (Polack, 2020; Walsh, 2020).

El 27 de junio del 2022, el Ministerio de Salud informó el inicio de la cuarta ola por COVID - 19 en el Perú, siendo hasta esa fecha el número total de dosis aplicadas de 77 602 809 vacunas, la cobertura para la primera dosis fue del 90% (29 503 327), 84.2 % la segunda dosis (27 609 688), el 65% la tercera dosis (18 585 088) y 1 794 210 de la cuarta dosis. Durante la pandemia se registró la alta mortalidad del personal médico, la cual fue provocada por la falta de equipos de bioseguridad y el hacinamiento, por lo que el grupo poblacional fue estimado en la primera fase de vacunación a partir de febrero de 2021 (Raraz, 2021; Galán, 2020); Para esta fase de vacunación se emplearon la vacuna de virus inactivado BBIBP-CorV de Sinopharm, vacuna con una utilidad reportada del 86% (Cyranoski, 2020).

Un ensayo clínico Fase II de la vacuna del Instituto Sinopharm habría demostrado la realización de anticuerpos en contraponer en el 99% de los casos (Dillner, 2021), pero existe incertidumbre sobre su inmunogenicidad en la población peruana, eso sí, las autoridades sanitarias del país han cambiado sus estándares. Plan de vacunación contra la infección del nuevo coronavirus (COVID-19). A finales de 2021 para una mejor respuesta inmune, se administra una dosis de apoyo con una vacuna preparada por el Instituto Pfizer/BioNTech.

Las pruebas de anticuerpos son una herramienta útil para identificar a personas que previamente han sido infectadas con COVID-19.

Estos niveles de anticuerpos varían según una variedad de factores, incluida la edad, el sexo, la dificultad de la enfermedad y la cantidad de días desde la infección. En particular, puede disminuir con el tiempo (Chen, 2004; Wajneberg, 2020). La dificultad clínica de la epidemia se asocia con una gran cantidad disolución iniciales de anticuerpos y la persistencia de los niveles de anticuerpos circundantes, lo que explica la concentración constante de anticuerpos en enfermos hospitalizados durante 3 a 6 meses, 2021).

Los anticuerpos neutralizantes se consideran un indicador adecuado para evaluar las contestaciones humorales. Actualmente, el estándar de mención para el proceso es el método de reducción de obleas (Kohmer, 2020). Sin embargo, esta metodología es costosa, requiere mayor infraestructura y condiciones de bioseguridad y no está disponible en todos los establecimientos de salud.

Un método potencialmente ventajoso para medir anticuerpos neutralizantes es la medición de anticuerpos contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico (S) del virión. Se ha demostrado que los anticuerpos contra RBD muestran una buena correlación con el estándar de oro (Müller, 2020; Xia, 2021).

Por lo tanto, en este estudio se busca determinar el título de anticuerpos neutralizantes en los profesionales de la salud luego de 3 a 4 meses de aplicada la tercera dosis.

### ***Formulación del problema***

#### **Problema general.**

¿Cuál es la concentración de anticuerpos neutralizantes en los profesionales de la salud luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022?

#### **Problemas específicos.**

¿Qué porcentaje de los profesionales de la salud tuvieron concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes mayores de 10<sup>7</sup>0 AU/mL, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022?

¿Existe asociación entre la concentración sérica de anticuerpos neutralizantes con la edad y sexo en los profesionales de la salud, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS- CoV-2, en Lima el año 2022?

¿Existe diferencias entre las concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes en los profesionales de la salud con antecedentes de infección por COVID-19 y los que no la tuvieron, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022?

## 1.2. Antecedentes

### Antecedentes internacionales

Saulé et al. al (2022) propalo un estudio en Chile comparando las tasas de positividad de IgG para SARS-CoV-2 entre vacunas. En el estudio participaron 56.261 voluntarios, de los cuales el 59,6% había percibido al menos una dosis de la vacuna CoronaVac y el 15,9% estaban completamente vacunados. El 24,5% había recibido la vacuna BNT162b2, mientras que el 24,5% no había recibido la vacuna. La tasa de positividad de IgG para SARS-CoV-2 fue del 28,1% (IC 95%: 25,0-31,2) cuatro semanas después de la primera dosis de CoronaVac, y hasta del 77,4% (75,5-79,3) tres semanas a priori de la segunda dosis. La tasa de positividad de IgG para el SARS-CoV-2 4 semanas después de la primera dosis de la vacuna BNT162b2 fue del 79,4 % (75,7-83,1), aumentando al 96,5 % (94,9-98,1) a las 3 semanas después de la segunda dosis, 92 % o más se mantuvo. Entre las personas no vacunadas, la seroprevalencia de IgG osciló entre el 6,0 % (4,4-7,6) y el 18,7 % (12,5-24,9) durante un período de 5 meses. La seroprevalencia de IgG fue significativamente menor en hombres que mujeres vacunadas con CoronaVac, y en aquellos con diabetes o enfermedades crónicas ( $p < 0,0001$ ) en comparación con aquellos de 18 a 39 años para ambas vacunas. Fue significativamente menor en personas de 60 años y mayores ( $p < 0,0001$ ), de 3 a 16 semanas después de la segunda dosis. Concluyeron que la seroprevalencia de IgG después de la vacunación con CoronaVac fue inferior a la de BNT162b2 y disminuyó con el tiempo en los aceptadores de la vacuna CoronaVac, pero no en BNT162b2.

Badano et. al. (2022), en Argentina publicaron el artículo para evaluar la respuesta humoral en trabajadores de la salud que se vacunaron con la BBIBP-CorV (Sinopharm). Las tasas de seroconversión en sujetos no expuestos después de la primera y segunda dosis fueron del 40% y el 100%. Las concentraciones más altas se encontraron en jóvenes y mujeres. Una dosis única de la vacuna produjo una fuerte respuesta de anticuerpos en individuos con

infección previa pero una segunda dosis no aumentó esta respuesta. Los anticuerpos aumentaron en aquellos infectados después de la primera y segunda dosis ( $p = 0,008$ ). Los individuos infectados antes de la vacunación mostraron más altos de anticuerpos IgG anti-S, que aquellos no expuestos ( $p < 0,001$ ). Los títulos de anticuerpos más altos fueron inducidos por una dosis única en individuos previamente infectados que los inducidos por dos dosis ( $p < 0,0001$ ). Tres meses después de la segunda dosis, ambos grupos mostraron un descenso en los niveles de anticuerpos, siendo más marcada en sujetos no expuestos. Concluyen que es necesario el examen de las respuestas humorales a lo largo del tiempo y el análisis de la inducción y persistencia de la contestación de la memoria B y de las células T, para evaluar la protección inmune a largo plazo.

En Stencel et al. (2021) publicaron un estudio en Hungría que comparó las soluciones inmunitarias humorales y mediadas por células T de las vacunas BBIBP-CorV y BNT162b2. La vacuna BBIBP-CorV indujo IgG contra RBD, así como IgG e IgA antiproteína S, pero los niveles fueron más bajos que los de BNT162b2, pero más altos que en los pacientes convalecientes. La respuesta acumulativa de células T  $IFN\gamma$  positiva fue dos veces mayor en vacunados con BNT162b2 que con BBIBP-CorV. Se indujo una respuesta de células T que se dirige a las proteínas S, nucleocápside (N) y membrana (M), mientras que la vacuna de ARNm solo a la proteína S. El patrón de respuesta de células T inducida por BBIBP-CorV fue similar a la respuesta en pacientes convalecientes. Concluyeron que, el virus inactivado BBIBP-CorV es inmunológicamente efectiva.

Nam et. al. (2021), publicaron en Corea el estudio para evaluar la respuesta humoral de las vacunas BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19 determinando anticuerpos neutralizantes de las empresas Siemens (sCOVG; corte  $\geq 1,0$  U/ml), Abbott (CoV-2 IgG II; corte  $\geq 50,0$  AU/ml) y Gen Script (cPASS; corte  $\geq 30\%$ ). Se evaluaron 710 sueros (174 de

BNT162b2 y 536 de ChAdOx1 nCoV-19) luego de 3 semanas de la primera y segunda vacunación. En ambas vacunas los tres reactivos mostraron una alta tasa de seropositivos (>95,7%) a excepción de cPASS luego de la primera vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 (68,8%). Utilizando sCOVG y CoV-2 IgG II, las proporciones del valor de anticuerpos (segundo/primero) aumentaron 10.6 y 11.4 veces en BNT162b2 y 2.3- y 2.0 en ChAdOx1 nCoV 19. Los resultados positivos de cPASS indicaron una concordancia muy alta con sCOVG y CoV-2 IgG II (>98%) y en cPASS negativos una concordancia relativamente baja (22,2% a 66,7%). Concluyeron que, BNT162b2 y ChAdOx1 nCoV-19 provocaron respuestas humorales robustas. sCOVG y CoV-2 IgG II mostraron una correlación muy fuerte con cPASS.

Sabater et. al. (2021), en España realizaron el estudio teniendo como el objetivo de evaluar la inmunidad de los trabajadores del hospital luego de completar la vacunación Pfizer-BioNTech. Luego de un mes después se revelaron: anticuerpos IgG frente a la proteína N (IgG-NP), de IgM frente a S (IgM-S) e IgG frente a S (IgG- Quant). De los 275 voluntarios 99.6% presentaron IgG-Quant, 14,9% IgM-S, y 4,4% IgG-NP. Los niveles ajustados de IgG-Quant aumentaron claramente en obesidad, no fumadores y positividad de IgM-S y/o IgG-NP. La prevalencia de IgM-S fue más en hombres donde fueron asociados a factores que IgG-Quant. Entre los contagiados con COVID-19, el 42,9% no presentó IgG-NP. El 86,5% experimentó algunos efectos secundarios relacionados con IgG-NP, altas concentraciones de IgG-Quant, y fueron más frecuentes en jóvenes y mujeres.

Concluyeron que, solo uno de los participantes no produjo inmunidad humoral. Los que presentaron COVID-19 tuvieron mayores niveles de anticuerpos. Un elevado porcentaje tuvo leves efectos secundarios, principalmente en los que tuvieron la enfermedad.

### *Antecedentes nacionales*

Muñoz et. al., (2022), en Chiclayo presentó su tesis con el objetivo de comparar las concentraciones de anticuerpos neutralizantes luego de la vacunación contra el COVID-19 con Sinopharm y posteriormente Pfizer. Realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo, comparativo y correlacional, en 90 voluntarios que se realizaron una prueba de anticuerpos neutralizantes. Concluyeron que, los niveles de anticuerpos neutralizantes en los vacunados con Pfizer eran mayores que los que recibieron Sinopharm (315.1 y 49.1 UA/mL respectivamente)

Pareja et. al. (2022), Lima para describir la concentración de anticuerpos neutralizantes séricos en expertos de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2 de los candidatos vacunales Sinopharm, Pfizer, Johnson & Johnson o CureVac. Participaron un total de 217 voluntarios que recibieron el esquema completo y se determinaron los anticuerpos neutralizantes mediante Electroquimioluminiscencia (eCLIA). La vacuna Pfizer produjo niveles más altos de anticuerpos neutralizantes (196,27 AU/mL) en pacientes. Concluyeron que la vacunación fortalece la inmunidad contra el nuevo coronavirus en personas previamente diagnosticadas con COVID-19 y que la vacuna de Pfizer es más eficaz para estimular la realización de anticuerpos neutralizantes.

Soto et al. A. (2022) publicaron un estudio en Lima que tuvo como objetivo medir los niveles de anticuerpos en trabajadores de la salud entre 4 y 12 semanas después de la vacunación con Sinopharm. Participaron 168 trabajadores de la salud con esquemas de tratamiento completos y se les midieron los anticuerpos séricos mediante la prueba Elecsys® Anti-SARS-CoV-2. Todos los integrantes evolucionaron anticuerpos contra el dominio RBD. cuyo valor mínimo fue de 1,78 U/mL. Se encontraron niveles superiores a 250 en 70 (41,7%) trabajadores, con una media geométrica de 82,6 (IC 95% 67,8-100,6). Donde las mujeres tenían concentraciones de anticuerpos más altas. El 88% de los pacientes con antecedentes de

infección por COVID-19 tenían niveles de anticuerpos superiores a 250 AU/mL en comparación con el 6% de los pacientes sin antecedentes de COVID-19 ( $p < 0,001$ ). Concluyeron que absolutamente todas las personas inmunizadas con la vacuna BBIBP-CorV dieron positivo en anticuerpos neutralizantes.

En López et al. (2022), publicaron resultados de investigaciones para estimar la efectividad de los esquemas de vacunación contra el COVID-19. Este estudio de casos y controles de pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyó 2254 muertes entre pacientes vacunados y 2254 muertes entre pacientes no vacunados. Se estimó que la eficacia del régimen de vacunación fue del 80,4% (IC del 95%: 78,2% – 82,5%). La tasa de letalidad por COVID-19 entre las personas vacunadas fue del 17,5%, frente al 78,8% entre las que no estaban vacunadas. La mediana de supervivencia de los pacientes hospitalizados vacunados fue de 42 días (IC del 95 %: 31-64) en comparación con 7 días (IC del 95 %: 6-7) para los pacientes hospitalizados no vacunados ( $p < 0,001$ ). Concluyeron que las vacunas del programa peruano eran muy seguros para prevenir muertes entre las personas hospitalizadas con COVID-19 y que una mayor cobertura de la vacunación de dos dosis mejoraría los resultados.

Para parejas et al. (2021), presentaron un estudio en Lima que tuvo como objetivo medir los niveles de anticuerpos neutralizantes en personas que adoptó la vacuna SARS-CoV-2 de Sinopharm. Participaron 117 profesionales de la salud que obtener dos dosis de la vacuna y se les midieron los anticuerpos neutralizantes séricos mediante la tecnología eCLIA. El aumento en las concentraciones de anticuerpos neutralizantes fue significativo en aquellos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 en comparación con aquellos sin ellos ( $p < 0,001$ ). Concluyen que hay evidencia de que la vacunación fortalece la inmunidad contra el coronavirus en personas previamente diagnosticadas con la enfermedad, lo que sugiere la importancia de una tercera dosis.

En Escobar et al. (2021), proponía un estudio en Lima en el que realizaron un análisis de supervivencia basado en datos recopilados de una base de datos nacional de salud. Se evaluaron

998.295 personas infectadas con SARS-CoV-2, el 48,6% eran del sexo femenino y la edad promedio fue de 41,2 años. Se observaron niveles de supervivencia más altos en los trabajadores de la salud después de la vacunación en comparación con la población general y antes de la vacunación. Se descubrió que, al comienzo de la segunda ola, el riesgo de muerte para los trabajadores de la salud era dos veces mayor ( $HR=2$ ) que en la primera ola. Después de la vacunación, el riesgo de muerte fue un 87,5% menor que en la primera ola ( $HR=0,125$ ). Concluyeron que durante el marco de la vacunación contra el COVID-19 en el Perú hubo un claro cambio positivo en el nivel de supervivencia del operario de la salud infectados con SARS-CoV-2.

García et. al. (2021), en Lima elaboraron el informe técnico donde evaluaron 95 personas sin precedentes de COVID-19 y 34 con antecedentes. La vacuna utilizada fue BBIBP CorV (Sinopharm), la primera visita se aplicó a las 3 semanas de la primera dosis y la segunda visita a las 3 semanas de aplicado la segunda. En sujetos sin antecedente de infección se evidencia que luego de la primera dosis, 15-31% presentan anticuerpos IgG, luego de la segunda dosis, este porcentaje sube a 96-99%. En sujetos con antecedentes se observa que luego de la primera dosis, 77-82% presenta anticuerpos IgG, pero luego de la segunda dosis aumenta a 100%.

### **1.3. Objetivos**

#### ***- Objetivo general***

Determinar la concentración de anticuerpos neutralizantes en los profesionales de la salud luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022.

#### **-Objetivos específicos**

OE1: Demostrar el porcentaje de los profesionales de la salud que tuvieron concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes mayores de 10.0 AU/mL, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022.

OE2: Comprobar la asociación entre la edad y sexo de los profesionales de la salud y la concentración sérica de anticuerpos neutralizantes, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022.

OE3: Comparar en los profesionales de la salud con antecedentes de infección por COVID-19 con las que no tuvieron, las concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022.

#### **1.4. Justificación**

El presente estudio se justifica por su:

Conveniencia o utilidad, porque si demostramos que no todos los profesionales de la salud vacunado presentan concentraciones adecuadas de anticuerpos neutralizantes, se podría recomendar que se incluya el dosaje de esta prueba luego de la vacunación, para conocer la efectividad de la vacuna administrada.

Relevancia social, porque al conocer la respuesta inmune humoral luego de la vacunación, se beneficiaría tanto al personal de salud como al sistema de salud.

Implicancias prácticas, porque la determinación de anticuerpos irregulares es una prueba de laboratorio automatizada y accesible, el cual puede ser realizado como parte del protocolo de atención luego de la vacunación a los profesionales de la salud.

Valor teórico, porque se pretende conocer cuál es la respuesta inmune humoral luego de la vacunación en los profesionales de la salud en una población representativa de nuestro país.

El fenómeno relevante en esta pandemia era conocer la inmunidad que se adquirió en nuestro organismo tanto la inmunidad celular e inmunidad humoral, se determinó pruebas que podrían garantizar protección para enfrentar y superar la COVID-19, era importante el estudio de dosaje de anticuerpos neutralizantes después de la 3era dosis, cuanta probabilidad y confiabilidad de la primera vacuna y la vacuna Pfizer.

Estudiar una población vulnerable, primera línea de defensa en el Perú, profesionales de la salud de constante labor y alta complejidad de contagios masivos, tendría una repercusión mayor en nuestra población en ese momento de alerta y crisis, la mejor cura o solución era la vacuna contra la COVID-19.

Para el estudio de anticuerpos neutralizantes, se utilizó un equipo de laboratorio de metodología ECLIA (Electroquimioluminiscencia), que es catalogada para el uso de investigación y diagnóstico.

El desconocimiento de protección que podría generar las vacunas se iba ver reflejado en este estudio, la eficacia y la cantidad de concentración de anticuerpos neutralizantes para poder seguir enfrentando esta pandemia que enlutó y alertó a toda la población en todo el mundo.

### **1.5. Hipótesis**

No aplica porque es un estudio narrativo descriptivo.

## II. MARCO TEORICO.

### 2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación.

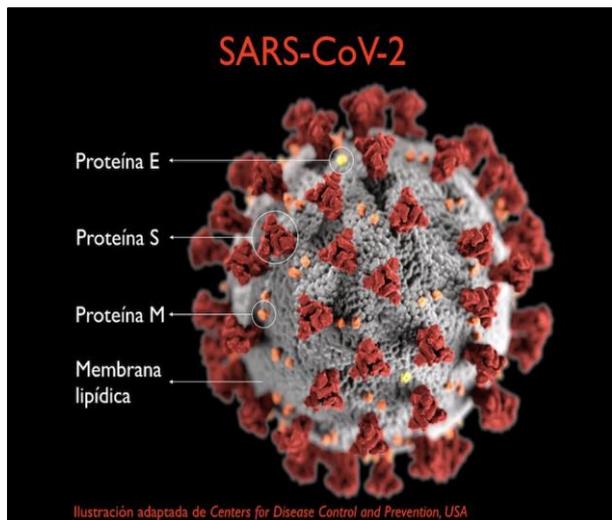
#### 2.1.1. Estructura del virus del Sars-COV-2

El SARS-CoV-2 es un virus, donde resaltan en su configuración proteínas estructurales y no estructurales. La proteína de la espiga (spike) o S4 de 1273 aminoácidos es parte de la estructura del virus y está relacionada con su transmisión, ya que le permite unirse a las células del huésped, siendo el objetivo clave para virtuales terapias y ensayos diagnósticos, como los candidatos a vacunas contra la COVID-19 (Pushparajah, 2021).

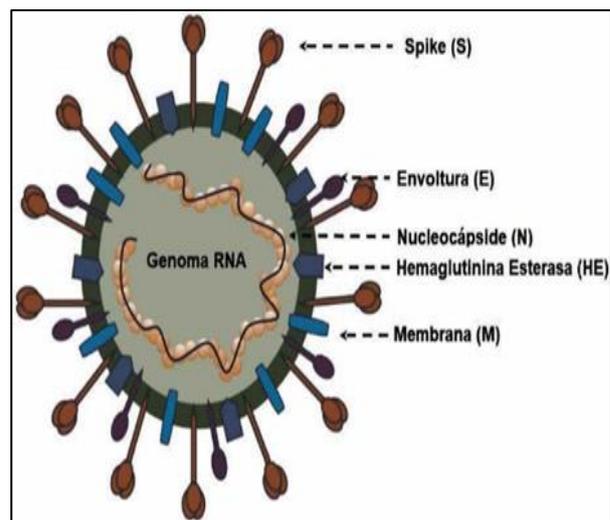
Bajo microscopía crioelectrónica, la proteína S muestra una estructura trimérica, en la que se destacan el dominio NTD (dominio N-terminal) y RBD (dominio de unión al receptor). El dominio RBD se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula huésped. El SARS-CoV-2 utiliza la serina proteasa TMPRSS2 (serina proteasa 2 transmembrana) para esta enzima y su inserción (Rodríguez 2020).

Diversos estudios han demostrado la capacidad y versatilidad de neutralizar los anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 que se unen a los dominios RBD y NTD. La inmunogenicidad de estas regiones se demostró mediante estudios de mapeo de epítomos de 19 anticuerpos (Liu 2020).

Los anticuerpos de alta similitud pueden desencadenar la neutralización al reconocer epítomos virales específicos. Los anticuerpos neutralizantes se determinan in vitro por su amplitud para inhibir la entrada, fusión o liberación de coronavirus (Figuroa 2021).



**Ismael Mingarro / \*The Conversation.**  
(2020, marzo 24). Los 7 tipos de



**Pastrian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19**

### 2.1.2. Vacunas contra la COVID-19

Estas vacunas son una elección eficiente para prevenir la infección por SARS-CoV-2. Al 28 de junio de 2022, la OMS ha incluido 167 vacunas candidatas en desarrollo clínico y 198 vacunas en estimación preclínica. De estos candidatos, 167 se encuentran en ensayos clínicos de fase III y algunos han sido aprobados condicionalmente para su comercialización y uso humano (OMS, 2021).

Estas vacunas incluyen una variedad de vacunas, incluidos virus vivos atenuados, virus inactivados, vacunas de subunidades, vacunas de vectores virales replicativos y no replicativos, vacunas de ácido nucleico tales como ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), y vacunas similares. Se utiliza plataforma. partículas (partículas similares a virus), etc. (Cavaleri, 2021; Dong, 2020).

Para proporcionar inmunidad, estas vacunas deben ser efectivas (inmunógenas) y principalmente seguras (baja reactogenicidad) para la población (Singh, 2016). En varios ensayos clínicos, la magnitud de los eventos adversos no graves identificados según las especificaciones

de la agencia reguladora fue leves o moderados, la incidencia de eventos adversos graves fue baja y se demostró el perfil de seguridad. Año. Aunque varios estudios han demostrado que las vacunas basadas en ARNm contra el SARS-CoV-2 son infalible para la población de 12 a 18 años, existen informes de eventos adversos poco frecuentes que pueden atribuirse a estas vacunas (Chaparro, 2022).

### ***2.1.3. Vacunas de ácido nucleico.***

Se basan en ARN mensajero (ARNm) y ADN e introducen el genoma viral en las células eucariotas, donde tiene lugar la reproducción y traducción de las proteínas virales reconocidas por el sistema inmunológico. Para el desarrollo de estas vacunas se utilizan segmentos del genoma del SARSCoV-2 que codifican la glicoproteína S, el dominio S1 y el dominio RBD (Pushparajah, 2021; Wrapp, 2020). Una vez insertado en una célula huésped, este material genético es leído por la propia maquinaria de producción de proteínas de la célula y utilizado para producir antígenos, que luego desatan una respuesta inmune. (San Diego Labor Union Tribune - San Diego, CA y National News, S/F).

#### ***2.1.3.1 Vacuna BNT162b2 (Comirnaty) – Pfizer-BioNTech***

Las empresas alemanas BioNTech y Pfizer evaluaron dos vacunas de ARNm modificadas con nucleósidos (1-metil-pseudouridina) y formuladas con nanopartículas lipídicas mediante ensayos clínicos aleatorizados de fase I. La vacuna BNT162b1 recopilar el RBD de la glicoproteína S del SARS-CoV-2, y BNT162b2 recopila la glicoproteína S de longitud repleto modificada por dos mutaciones de prolina para bloquearla en la estructura de perfusión (Polack, 2020; Walsh, 2020)).

La eficacia de la vacuna BNT162b2 fue del 91,3 % (intervalo de confianza del 95 %: 89,0-93,2) en voluntarios de 12 años o más sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y

en participantes con o sin antecedentes de SARS-CoV-2. infección, que se informó que era del 91,1%. % (IC 95%: 88,8 - 93,0) (Mulligan, 2020).

Esta vacuna utiliza una plataforma de ARNm, que es una combinación de ARNm modificado con nucleósidos (modRNA) y nanopartículas lipídicas (mRNA) que codifican glicoproteínas, y puede producirse rápidamente en masa. Después de la vacunación con S., las células huésped absorben el ARNm, producen y presentan la proteína al sistema inmunológico, lo que desencadena una solución inmune contra la proteína S. Esto preservar contra la infección por SARS-CoV-2. (CI Minsal, S/f).

El uso de esta vacuna tiene una efectividad del 95% (Domínguez N, 2020)

### Figura 1

#### *Vacuna Pfizer*



*Pfizer: seguiremos trabajando con Perú en las vacunas contra el covid-19. (s/f). Andina.pe.*

#### 2.1.3.2 Vacuna Moderna

Se trata de una vacuna de ARN contra el virus SARS-CoV-2 fabricada por Moderna, denominada mRNA-1273, cuya tecnología es una vacuna modificada con nucleósidos que genera inmunidad codificando una proteína estabilizada, basada en compuestos de ARN mensajero (modRNA). Por perfusión, que se encuentra naturalmente en la superficie de las partículas de virus. Tiene una eficacia del 94%, muy eficaz contra enfermedades graves, hospitalización y muerte, y moderadamente eficaz contra infecciones sintomáticas. (Vacuna COVID-19 de Moderna, ARNm – 1273: Lo que necesita saber, S/f).

#### ***2.1.4. Vacuna Bivalente (Vacuna de Refuerzo)***

La aparición de nuevas variantes de los coronavirus diferentes al virus original identificado en Wuhan en 2019 ha reducido la protección que ofrecen las vacunas de varios laboratorios. Por esta razón, Moderna y Pfizer-BioNTech diseñaron un nuevo tipo de vacuna que contiene los componentes de ARNm del virus SARS-CoV-2 y el ARNm común entre las cepas BA.4 y BA.5 de la variante Ómicron.

Esta vacuna bivalente brinda protección contra el virus original y sus variantes micrométricas. Este último sigue siendo el virus líder en infecciones en todo el mundo, con subvariantes responsables de la tercera a quinta ola en Perú. (INFOBAE, 2022).

### **Figura 2**

*Vacuna bivalente*



**INFOBAE. (2022, diciembre 25). COVID-19: ¿Cómo funciona la vacuna bivalente que llegará al Perú en**

#### ***2.1.5. Vacunas de virus inactivado.***

Estos virus son inactivados mediante procedimientos físicos y químicos, reduciendo su virulencia, no son infecciosos ni patógenos, pero conservan sus órdenes proteicas intactas que permiten una extender la gama de epítomos conformacionales, facilitar un adecuado impuso antigénico. Varias vacunas que emplea esta plataforma, que se encuentra en fase III de ensayos clínicos, han sido registradas ante la OMS (The San Diego union-tribune – San Diego, California y National News S/f).

##### ***2.1.5.1. Vacuna Sinopharm.***

Fue fabricada por empresa Sinopharm China National Biotec Group (CNBG), a partir de un virus inactivado droga  $\beta$ -propionolactona. Se ha evidenciado su inmunogenicidad y seguridad, hace frente al sistema inmunológico de los vacunados en general de antígenos virales. (Xia,2021; Wang, 2020). El efecto de esta vacuna es del 79.34% de eficacia. (Manrique, 2021)

#### ***2.1.6. Vacunas de vector viral***

Las vacunas basadas en vectores virales, difieren de la mayoría de las vacunas convencionales que en realidad no contienen antígenos, sino que utilizan las propias células del cuerpo para producirlos. Lo hacen utilizando un virus modificado (el vector), para entregar el código genético del antígeno, en el caso de las proteínas de pico COVID-19 que se encuentran en la superficie del virus en las células humanas. Al infectar células e instruirlas

para que produzcan grandes cantidades de antígeno, que luego desencadenan una respuesta inmune. (The San Diego unión-tribune – San Diego, California y national news S/f).

#### ***2.1.6.1. Vacuna AstraZeneca***

Fue diseñado por AstraZeneca en la Universidad de Oxford en el Reino Unido y consiste en un vector viral (adenovirus) que contiene la glicoproteína S que utiliza el virus para ingresar al sistema respiratorio. (Danza y francés, 2021). Esta vacuna tiene una efectividad del 76%. (Manrique, 2021).

#### ***2.1.6.2. Vacuna Ad26.COV2 S. de Janssen (Johnson & Johnson)***

La vacuna pertenece a un vector de adenovirus recombinante de replicas incompetente del serotipo 26 (Ad26), que codifica la proteína S del virus, y fue producida en el Reino Unido. (Informativo F.S/f.Ad26.COV2.S, recombinante).

En Estados Unidos, el 94% de los estadounidenses recibió dos dosis de la vacuna con dos meses de diferencia, en comparación con el 72% que recibió una dosis. En este último, la eficacia contra la enfermedad sintomática disminuyó al 50% 2 meses después de la administración. (Vacuna Ad26.CoV2.S de Janssen: lo que necesita saber, S/F).

#### ***2.1.7. Anticuerpos neutralizantes***

Estos son anticuerpos que bloquean la unión de las proteínas de la superficie del virus a los receptores ACE2 en las células humanas y aparecen aproximadamente dos semanas después de la infección, con una actividad máxima entre cuatro y seis semanas. Queda por determinar si todos los pacientes producen estos anticuerpos, qué factores determinan su apariencia y actividad y, dado que los niveles son muy variables e indetectables entre el 10 y el 30% de los pacientes, las concentraciones neutralizantes pueden proporcionar protección.,

50 a 70 % tienen actividad neutralizante moderada o moderada/baja, y 1 a 5 % producen títulos altos (Delgado, 2020).

### **2.1.8. Profesionales de la salud y COVID 19**

La OMS declaró en marzo del 2020 como pandemia al SARS-CoV-2 (COVID-19) debido a su propagación a nivel mundial. Un grupo con alto riesgo de infección, son los profesionales de la salud de primera línea, aportando a una mayor propagación de la infección llegando a representar hasta un 20% de los casos de COVID-19 en un país. La probabilidad de contagiarse de COVID-19 puede reducirse entre 64% a 75%, utilizando adecuadamente la mascarilla N95 o similares (OMS, 2020).

Desde principios de 2022, el Ministerio de Salud de Perú ha comenzado a vacunar a la población, dirigiéndose primero a los profesionales médicos que están en primera línea en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se demostró buena tolerabilidad e inmunogenicidad de esta vacuna en individuos sanos. Otras vacunas basadas en diferentes plataformas, como las de Pfizer, llegaron al Perú y se vienen administrando desde hace varios meses. Otro grupo viajó al extranjero y fue vacunado con la vacuna de Johnson & Johnson y la vacuna candidata CureVac, que ha demostrado suficiente eficacia y seguridad en estudios clínicos. (Raraz Vidal et al., 2021).

### **Figura 3**



*Personal médico del Hospital Edgardo Rebagliati a la espera de recibir la vacuna contra el Covid-19. Foto: ANDINA, 2021*

### **2.1.9. Electroquimioluminiscencia**

Es un tipo de luminiscencia generado durante las reacciones electroquímicas en soluciones, en la cual se aprovecha la capacidad de unión antígeno – anticuerpo y su marcaje con sustancias lumínicas para generar productos capaces de emitir fotones a partir del sustrato. En este inmunoensayo no competitivo, los anticuerpos utilizados están recubiertos con micropartículas magnéticas que se inmovilizan magnéticamente al electrodo después de la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Cuando se aplica una pequeña diferencia de potencial a los electrodos, este anticuerpo combinado con un marcador (derivado del rutenio) puede emitir fotones. Generalmente las señales de Electroquimioluminiscencia producidas se obtienen de los estados excitados de un luminóforo generado en la superficie del electrodo durante la reacción electroquímica, este fundamento se ha aplicado ampliamente para el análisis clínico. Se requiere para esta técnica, anticuerpos marcados con biotina y con TPA (tris-bipiridil-rutenio, antígeno, estreptavidina, tripopilamina) que serán detectadas en un fotomultiplicador (equipo de lectura). Se adiciona la muestra del paciente junto con los anticuerpos marcados con biotina y rutenio, se produce la unión entre los dos anticuerpos con el antígeno, esta solución se lleva a la superficie de los electrodos de platino del equipo el anticuerpo marcado con biotina se unirá a la estreptavidina para quedar fijo en la placa, se adiciona la tripopilamina y se enciende el voltaje. Este voltaje convierte la tripopilamina en un radical TPA debido a la pérdida de electrones y protones. En el caso del rutenio sólo se pierde un electrón. Este componente que se forma se llama catión rutenio y reacciona con el radical TPA, dando como resultado un fenómeno llamado reducción. Esto provoca emisiones

repetidas de fotones en longitudes de onda que un tubo fotomultiplicador captura y convierte en absorbancia. (IAS, S/f).

**2.1.10. SARS-CoV-2 Neutralization Ab (eCLIA) (Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd.)**

Este reactivo se utiliza para medir anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 en suero y plasma de humanos, indicando así una infección reciente o pasada con una contestación inmune adaptativa contra el SARS-CoV-2. Puede identificar personas. No utilizar para diagnosticar infecciones agudas.

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo que pertenece a la familia de los betacoronavirus. Su secuencia tiene aproximadamente 30.000 bases de largo. Su genoma codifica 4 proteínas estructurales renombrados como proteínas S (pico), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside), esta última contiene el genoma de ARN y las proteínas S, E y juntas, forman las M. la envoltura viral.

Las proteínas S1 y S2 participan en la unión a la membrana y la fusión de los receptores de la membrana del virus y de la célula huésped, respectivamente, y reaccionan con ACE2 para infectar las células epiteliales respiratorias humanas. Cuando el coronavirus ataca a los humanos, el RBD de la proteína S1 se une directamente al receptor ACE2, lo que le permite engañar al sistema inmunológico protector e infectar las células. Los anticuerpos producidos por pacientes convalecientes de COVID-19 o aquellos que han sido vacunados se dirigen principalmente al RBD y neutralizan la infectividad del virus.

Así, los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 son reconocidos como un mecanismo producido naturalmente por el organismo para protegerse contra este coronavirus.

**Principio de prueba**

Principio de competencia. Duración total del ensayo: 9 minutos

Incubación 1°, se adiciona una muestra de proteína RBD marcada con biotina, ACE2 marcada con rutenio y micropartículas recubiertas de estreptavidina, para que reaccionen durante 9 min. El anticuerpo neutralizante se une al RBD y el sitio de reacción aún vacante marcado con biotina es ocupado por ACE2. La proteína RBD marcada con biotina se autoasocia con micropartículas recubiertas de estreptavidina para formar un complejo.

Medición: el complejo de reacción se incorpora a una celda de medición donde las micropartículas quedan atrapadas magnéticamente en la superficie del electrodo y las sustancias no unidas se eliminan con una solución tampón. Luego se induce quimioluminiscencia aplicando un voltaje de electrodo y se mide con un tubo fotomultiplicador.

Los resultados se determinan utilizando la curva de calibración ubicada en el código de barras del reactivo.

### **Intervalo de referencia biológica**

Los niveles de anticuerpos de neutralización en sujetos sanos son inferiores a 10.0 AU/ML.

Se sugiere que cada laboratorio establezca sus propios intervalos de referencia, debido a las diferencias en geografía, raza, género y edad.

### **Interpretación de resultados**

Los resultados se pueden interpretar de la siguiente manera:

Mayor a 10.0 AU/ML en personas vacunadas u con inmunidad pasiva.

Menor a 10.0 AU/ML en sujetos sanos.

Es importante conocer el estado clínico del paciente, como la sintomatología, historial médico y otros datos relevantes.

### **III. METODO**

#### **3.1. Tipo de investigación**

Nivel: Narrativo descriptivo

Método: De enfoque cuantitativo

Diseño: No experimental, prospectivo de corte transversal.

#### **3.2. Ámbito temporal y espacial**

El procedimiento de recolección de datos se realizó entre los meses de enero a febrero del 2022, contando como participantes a los profesionales de la salud, médicos y tecnólogos médicos del servicio de laboratorio de emergencia de un hospital de lima. El procesamiento de las muestras de sangre proveniente de los participantes, se realizó en el laboratorio de LabDealers Médica SAC ubicado en José Miguel Ríos N°1752, Cercado de Lima, para la detección de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2.

#### **3.3. Variables**

V1: Variable independiente

Anticuerpos neutralizantes

V2: Variable dependiente

Profesional de salud vacunados

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>DIMENSIONES</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>TÉCNICA DE INSTRUMENTOS</b>
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>					
Profesional de salud (médicos y tecnólogos médicos)	Profesionales de la salud que laboran en el servicio de laboratorio de emergencia de un hospital de lima	Se consideran características como sexo y edad	Características Demográficas Sexo: masculino y femenino Edad: 28 – 62 años (60 personas)	Carnet de vacunación (3era dosis de vacunación)	Ficha de estudio
			Antecedentes con o sin infección por covid-19	Prueba rápida para covid19  Prueba molecular para covid19	Ficha de estudio
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>					
Anticuerpos neutralizantes	Inmunoglobulinas Que sirven de Protección contra La infección del Virus del covid-19	Anticuerpos Neutralizantes Contra covid-19	Anticuerpos Neutralizantes	REACTIVO: > 10.0 AU/ml  INDETERMINADO: 10.0 AU/ml	Analizador eCLIA ecl8000 Lifotronic

				NO REACTIVO: < 10.0 AU/ml	Prueba sars-cov-2 neutralization ab (Lifotronic)  Método cuantitativo  Linealidad de la prueba (límite de detección): 1.0 – 600 AU/ml.
--	--	--	--	------------------------------	---

### **3.4. Población y muestra**

#### ***Población***

60 profesionales de la salud (médicos y tecnólogos médicos) del servicio de laboratorio de emergencia de un hospital de lima, que recibieron la tercera dosis de vacuna contra la COVID-19.

#### ***Muestra***

Profesionales de la salud, médicos y tecnólogos médicos del servicio de laboratorio de emergencia de un hospital de lima, que recibieron la tercera dosis de vacuna Pfizer contra la COVID-19 en octubre del 2021 y se procesó las muestras en el Laboratorio LabDealers Medica SAC para la detección de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, en los meses de enero a febrero del 2022, en un total de 60 personas.

#### **Criterios de inclusión.**

Profesionales de la salud que recibieron la tercera dosis de vacuna frente al SARS CoV-2. Profesionales de la salud de ambos sexos y mayor de 18 años. Profesionales de la salud que firmaron el consentimiento informado.

#### **- Criterios de exclusión.**

Profesionales de la salud que no estén vacunados o sólo tuvieron las primeras 2 dosis de vacuna frente al SARS CoV-2.

Profesionales de la salud gestantes.

Profesionales de la salud que no firmó el consentimiento informado.

### **3.5. Instrumentos**

#### **3.5.1. Ficha de estudio**

Se recolectarán los datos sociodemográficos (edad, sexo) y otras variables como concentración de anticuerpos neutralizantes, fecha de vacunación y antecedentes de COVID-19 en una ficha de estudio (anexo 3)

#### **3.5.2. Concentración de anticuerpos neutralizantes.**

Se determinó en el analizador de la marca Lifotronic, modelo eCL8000 de metodología Electroquimioluminiscencia (ECLIA) de procedencia China.

Se utilizó el reactivo SARS-CoV-2 Neutralization Ab de la marca Lifotronic con un punto de corte de 10.0 AU/mL y límite de detección de 1.0 – 600 AU/mL. Este reactivo se encuentra en ensayo por parte del Instituto Nacional de Salud del Perú.

El ensayo emplea una proteína recombinante que representa el RBD del antígeno S en un formato de ensayo sándwich de doble antígeno, que detecta anticuerpos de alta afinidad contra el SARS-CoV-2.

### **3.6. Procedimiento.**

1. En el trabajo de investigación, lo primero que se hizo fue hacer firmar el consentimiento informado a cada profesional de salud para la evaluación de sus anticuerpos neutralizantes.

2. Se obtuvo la muestra de sangre venosa en un tubo de tapa amarilla con el gel separador, siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Salud.

3. Se centrifugó el tubo en una centrifuga automática a 4000 r.p.m. durante 10 minutos para obtener el suero.

4. El tubo de muestra obtenida, suero, se rotuló enumerando cada uno correspondiente a cada profesional de salud junto con su ficha informada.

5. Encendemos el analizador ECL 8000 de Lifotronic y colocamos el reactivo correspondiente para el estudio, SARS-CoV-2 Neutralization Ab, se colocó a su vez sus soluciones de buffer, auffer y se preparó la solución de lavado (9 litros de agua destilada y 1 litro de solución “Wash”)

6. Estas soluciones de lavado, buffer, auffer, cumplen un rol importante en el proceso de la prueba, en los lavados de cada movimiento de la aguja en absorción del reactivo con la cantidad de muestra, en el proceso de incubación (a 37°C en el equipo) y en la concentración de los anticuerpos en el resultado final reportado mediante la celda de medición.

6. Se pasaron los calibradores de la prueba, utiliza 2 calibradores, 2 puntos, Calibrador High y Calibrador Low, luego se pasaron los controles QC, Control High y Control Low.

7. Los controles obtenidos deben estar dentro de la 1SD, siguiendo los protocolos de validación y verificación de la curva de control de calidad de Levey Jennings.

8. En estos sueros se determinó la concentración de los anticuerpos neutralizantes en el analizador ECL8000 de metodología Electroquimioluminiscencia, metodología en uso de diagnóstico e investigación.

9. Para el procesamiento de muestras se siguieron las instrucciones del inserto del reactivo y demoran en promedio 10 minutos

10. Fueron un total de 60 muestras de los profesionales de la salud con vacunación de la 3era dosis, mujeres y varones con o sin antecedentes de infección por Covid 19.

11. El procesamiento de todas las muestras se realizó en el laboratorio de la empresa LabDealers Médica SAC.

12. Los resultados obtenidos de los niveles de anticuerpos neutralizantes protectores se clasificaron en no reactivo ( $< 10.0$  AU/mL), indeterminado ( $10.0$  AU/mL) y reactivo ( $> 10.0$  AU/mL).

### **3.7. Análisis de datos**

Con la ficha de estudio se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel.

El procesamiento de datos y el análisis se realizó en el programa estadístico SPSS versión 27.

Las variables numéricas se presentaron con las medidas de tendencia central y dispersión adecuadas, de acuerdo con su distribución.

Se evaluó la normalidad mediante el uso de histogramas y pruebas formales.

Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes.

Se consideró un intervalo de confianza del 95% y un valor de p menor a 0,05 como significativo.

Para la comparación de los títulos de anticuerpos frente a variables numéricas se utilizó la correlación de Spearman mientras que para la comparación con variables categóricas la prueba de Mann Whitney.

### **3.8. Consideraciones éticas**

El estudio respetó los principios éticos en investigación según las Normas de Helsinki: autonomía, no maleficencia, justicia y beneficencia.

Para participar en el estudio, los pacientes firmaron voluntariamente un consentimiento informado (anexo 4).

Se obtuvo la autorización de la empresa LabDealers Médica, para poder realizar el estudio de anticuerpos neutralizantes en sus instalaciones en los meses de enero y febrero de 2022 (anexo 2).

## V. RESULTADOS

Se incluyeron 60 participantes, correspondientes al profesional de la salud.

La mayoría de los participantes (66.7%) correspondieron al sexo femenino, de los cuales el 60% presentaron antecedentes de infección por COVID-19, el 86.7% fueron adultos jóvenes; mientras que la edad media fue de 43.91 años (D.E = 11.23 años), cuya edad mínima fue de 26 y máxima de 62 años. La ocupación predominante fue la de tecnólogos médicos (95%), los demás fueron médicos (5 %), como podemos observar en la tabla 1.

**Tabla 1**

*Características de la población de estudio*

	FRECUENCIA	%
<b>SEXO</b>		
Masculino	20	33.3
Femenino	40	66.7
<b>COVID-19 PREVIA</b>		
Si	36	60
No	24	40
<b>EDAD (años)</b>		
18 – 29	3	5.0
30 – 59	52	86.7
≥ 60	5	8.3

Todos los participantes vacunados desarrollaron anticuerpos neutralizantes frente al dominio RBD del SARS-Cov-2, con un valor de corte de 10 AU/ml; cuya media fue de 398.95 y la mediana 516.9, lo cual indica que la concentración de anticuerpos neutralizantes es una variable no paramétrica. El valor mínimo fue de 12 AU/mL, mientras que el máximo fue de 600 AU/mL; sin embargo, se pudo observar que, en 29 casos, (48.3%) superaron el nivel máximo (Tabla 2).

**Tabla 2**

*Características de los anticuerpos neutralizantes de la población de estudio*

	<b>CONCENTRACION</b> <b>(AU/mL)</b>
MEDIA	398.95
MEDIANA	516.90
MODA	600
D.E.	226.922
RANGO	588
MINIMO	12
MAXIMO	600

Según la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk la concentración de anticuerpos en los vacunados de ambos sexos no sigue una distribución normal (valor  $p < 0.05$ ), por lo tanto, para comparar ambas distribuciones se utilizó una prueba no paramétrica, U de Mann-Whitney, al tratarse de dos muestras independientes.

Podemos observar que no hay diferencia significativa ( $p=0.571 > 0.05$ ) en los niveles de anticuerpos de acuerdo con el género; sin embargo, las mujeres (mediana 600 AU/ml) presentaron mayores valores de anticuerpos que los varones (mediana 445 AU/ml).

**Tabla 3**

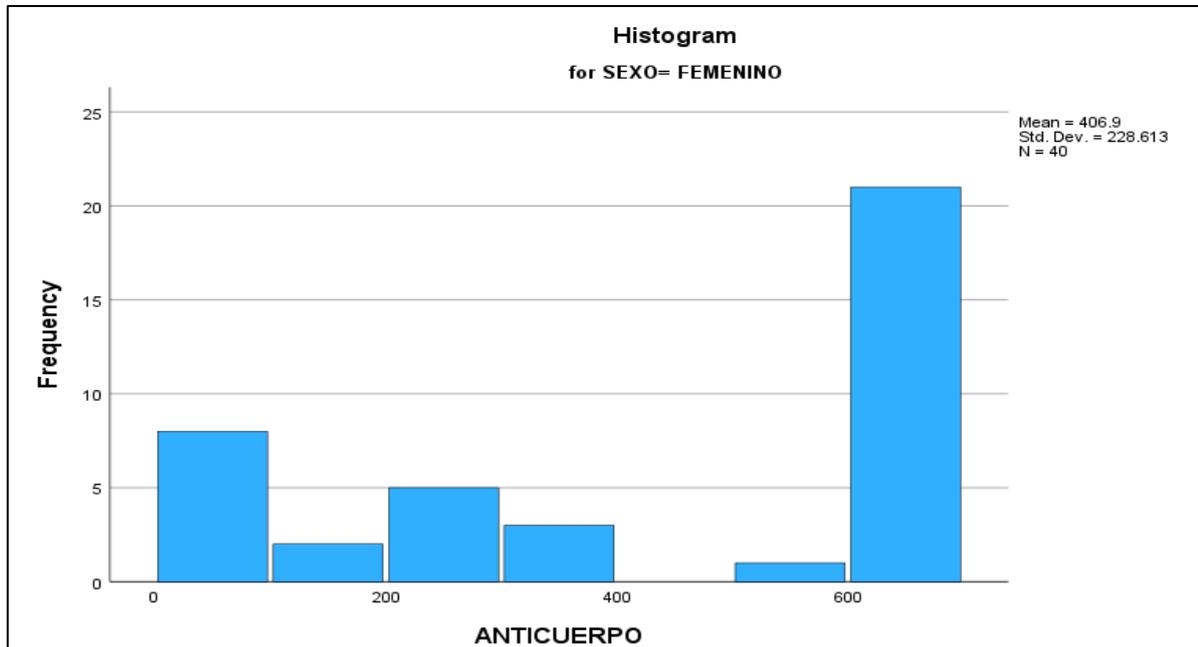
*Concentración de anticuerpos neutralizantes y sexo en la población de estudio*

<b>CONCENTRACION DE ANTICUERPOS</b>			
<b>SEXO</b>	<b>MEDIA <math>\pm</math> D.E.</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>RANGO</b>
FEMENINO	406.9 $\pm$ 36.2	600.0	588
MASCULINO	383.07 $\pm$ 51.1	445.25	577

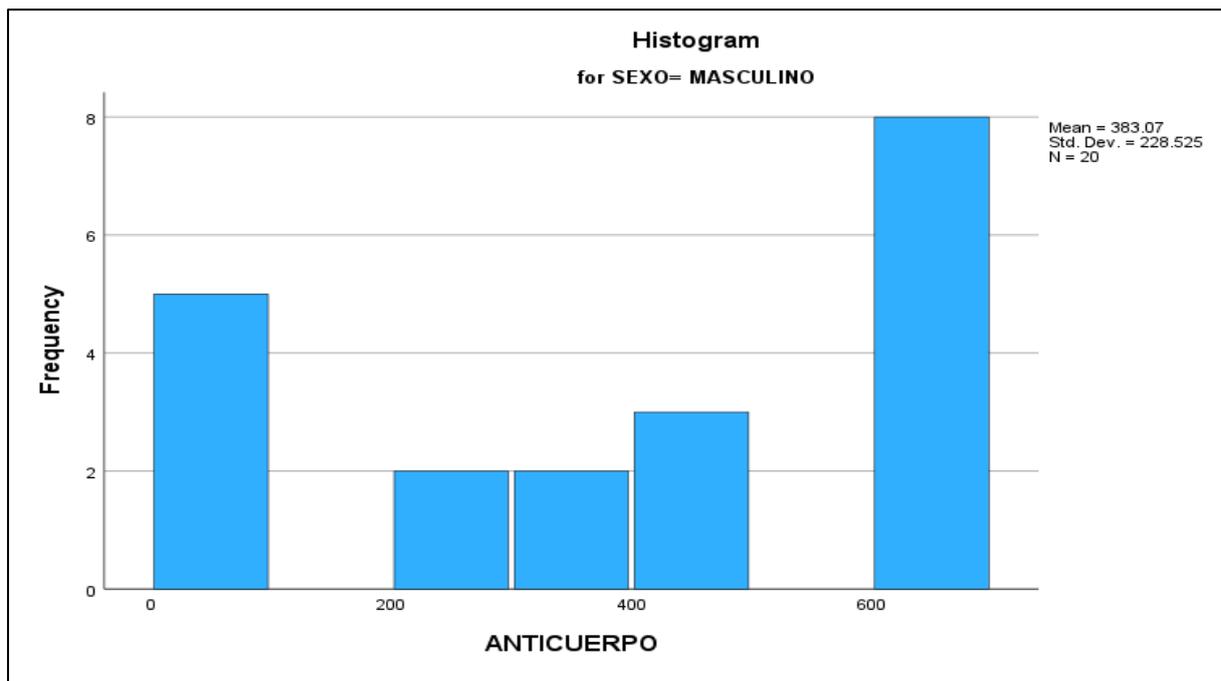
Prueba U de Mann-Whitney  $p=0.571$

**Figura 3**

*Comparación 1 de los títulos de anticuerpos neutralizantes en mujeres y varones*

**Figura 4**

*Comparación 2 de los títulos de anticuerpos neutralizantes en mujeres y varones*



La concentración de anticuerpos en los vacunados con o sin antecedentes, no sigue una distribución normal (valor  $p < 0.05$ ), por lo tanto, para comparar ambas distribuciones se utilizó una prueba no paramétrica, U de Mann-Whitney, al tratarse de dos muestras independientes.

De acuerdo con la tabla 4, existe diferencia significativa ( $p=0.008 < 0.05$ ) en los niveles de anticuerpos entre los que presentaron antecedentes de COVID-19.

Los que presentaron antecedentes tuvieron mayores valores de anticuerpos (mediana 600) que los que no tuvieron COVID-19 (mediana 236).

**Tabla 4**

*Concentración de anticuerpos neutralizantes y antecedentes en la población de estudio*

<b>CONCENTRACION DE ANTICUERPOS</b>			
<b>SEXO</b>	<b>MEDIA <math>\pm</math> D.E.</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>RANGO</b>
CON ANTECEDENTES	466.76 $\pm$ 31.51	600.0	577
SIN ANTECEDENTES	297.30 $\pm$ 49.89	236.3	588

Prueba U de Mann-Whitney  $p=0.008$

---

No se encontró asociación entre la edad y los niveles de anticuerpos neutralizantes (coeficiente de correlación de Spearman 0.212;  $p = 0.104 > 0.01$ ).

## V. DISCUSION DE RESULTADOS

El estudio fue realizado entre enero a febrero del 2022, meses cuando el país se encontraba a inicios de la tercera ola de la epidemia por el COVID-19.

De acuerdo con nuestros resultados, hubo un predominio de participantes del sexo femenino y más de la mitad presentaron antecedentes de infección por COVID-19.

A pesar de contar solamente con la aprobación para su uso en emergencia la prueba utilizada para la detección de anticuerpos frente a dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula (S) tiene una buena correlación con las pruebas de neutralización en placa y es considerado como un buen indicador de la respuesta humoral luego de la vacunación.

En el presente estudio el total del profesional de salud presentó anticuerpos neutralizantes contra el COVID-19 luego de aplicarse la tercera dosis con vacuna Pfizer, todos con valores mayores al punto de corte que indica la casa comercial que es de 10 AU/ml, incluso la mitad de los participantes presentaron niveles séricos mayores a 600 AU/ml que es el valor máximo que detecta el reactivo de la marca utilizada.

Estos resultados concuerdan con el estudio desarrollado por Sabater et al. (2021), en España, cuyos voluntarios luego de un mes de la administración de la dosis completa con la vacuna Pfizer-BioNTech el 99.6% desarrollaron anticuerpos IgG contra la proteína S (IgG-Quant).

Pareja et. al. (2021), en Lima, demostraron que la vacuna de Pfizer en personal de salud produjo elevados niveles de anticuerpos neutralizantes incluso mayores que en aquellos que recibieron las otras vacunas.

Los títulos de anticuerpos luego de la vacunación pueden variar por diferentes factores como la edad, sexo e infección previa por el virus.

De acuerdo a las estadísticas del Minsa del Perú. (2022), la respuesta inmunogénica mediada por células T parece ser más intensa en mujeres, según los datos estadísticos la

severidad del cuadro de COVID-19 es menor en el sexo femenino, esta diferencia en la respuesta inmunológica puede explicar porque el 63% de fallecidos por COVID-19 en el Perú fueron del sexo masculino.

En este estudio se demuestra que las mujeres presentaron mayores niveles séricos de los anticuerpos neutralizantes que los varones, estos resultados concuerdan a los presentados en la publicación de Soto et. al. (2022), en Lima, hay que manifestar que este estudio se realizó en personal de la salud, luego de semanas de haber recibido la segunda dosis de la vacuna Sinopharm. Sin embargo, difieren a los resultados de Saure et. al. (2022) en Chile, quienes reportaron que la seropositividad fue menor en las mujeres, luego de aplicarse las vacunas CoronaVac o Comirnaty.

El antecedente de COVID-19 es un factor asociado a mayor título de anticuerpos, pero a la vez también es una limitante, porque no es posible distinguir las respuestas inmunológicas frente a la vacunación de las originadas por la infección por SARS CoV-2.

Nuestros participantes con antecedentes de haber presentado la infección por COVID-19 demostraron mayores niveles de anticuerpos neutralizantes que los que no tuvieron, resultaron concordantes con varias publicaciones como la de Badano et. al. (2022) en Argentina, en vacunados con dos dosis de la vacuna Sinopharm y también con lo reportado por Sabater et. al. (2021).

La inmunogenicidad parece disminuir con la edad tal como lo informa Saure et. al. (2022), en cuya investigación la seropositividad fue menor en los adultos mayores en comparación de las personas entre 18 a 39 años, en el presente estudio se determinó que la edad no influyó en los niveles de anticuerpos neutralizantes, nuestra población estuvo conformada mayoritariamente por adultos jóvenes, por ello no se pudo realizar el análisis en la población adulta mayor.

## VI. CONCLUSIONES.

En este trabajo de investigación se puede concluir lo siguiente:

- 6.1. Se encontró que el 100% del profesional de salud vacunado con la tercera dosis de la vacuna Pfizer presentó concentraciones de anticuerpos neutralizantes protectores.
- 6.2. El género femenino presentó mayores niveles séricos de anticuerpos neutralizantes protectores que los varones.
- 6.3. No existe asociación entre la edad del profesional de salud y la concentración sérica de anticuerpos neutralizantes protectores.
- 6.4. El profesional de salud que tenía antecedentes de haber presentado la infección por COVID-19 obtuvo mayores niveles de anticuerpos neutralizantes protectores que los que no la tuvieron.
- 6.5. La administración de la vacuna Pfizer-BioNTech, tuvo mayor eficacia que otras vacunas en los profesionales de la salud, ellos obtuvieron altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes.
- 6.6. Las vacunas de refuerzo, la cantidad de dosis administrada es por la alta patogenicidad, contagios y mortalidad del Covid 19. El estudio de la actividad protectora de las vacunas por nuevas metodologías es de suma importancia para la población.

## VII. RECOMENDACIONES

- 7.1. Se evidencia que las vacunas presentan adecuada inmunogenicidad sin embargo se deben considerar dosis de refuerzos al cabo de algunos meses en el personal de salud, de acuerdo con las recomendaciones realizadas por la Organización de Salud y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.
- 7.2. Es necesario evaluar si existe una asociación entre los niveles de títulos, la protección frente a la enfermedad del COVID-19 y el tiempo de protección en los varones ya que se evidenció que en las mujeres presentaron mayor concentración de anticuerpos neutralizantes protectores.
- 7.3. No se encuentra estudios de asociación entre la vacunación y los niveles de anticuerpos neutralizantes en personas adultas mayores, considerando que es una población vulnerable por lo tanto el cuidado debería de ser para todo el personal de primera línea, así como de toda la población.
- 7.4. El profesional de salud que presentó infección por COVID-19 debe de recibir nuevas dosis de vacuna ya que la OMS advirtió las nuevas variantes del SARS CoV-2.
- 7.5. Los profesionales de la salud debieron haberse vacunado inmediatamente la 3era dosis, con esto se hubiera obtenido una mayor protección disminuyendo los contagios entre el personal de salud frente al COVID-19.
- 7.6. Se recomienda contar con todos las dosis completas contra el COVID-19, la administración de las vacunas es fundamental para nuestra protección sobre todo a las personas vulnerables y con alto factor de riesgo.

## VIII. REFERENCIAS

- Andina (2021) *Un año de pandemia: el camino de las vacunas y la fe que llega con un pinchazo*. Andina.pe. <https://andina.pe/agencia/noticia-un-ano-pandemia-camino-las-vacunas-y-fe-llega-un-pinchazo-836550.aspx>
- Badano, M. N., Sabbione, F., Keitelman, I., Pereson, M., Aloisi, N., Colado, A., Ramos, M. V., Ortiz Wilczyński, J. M., Pozner, R. G., Castillo, L., Wigdorovitz, G., E de Bracco, M. M., Fink, S., Chuit, R., y Baré, P. (2022). Humoral response to the BBIBP-CorV vaccine over time in healthcare workers with or without exposure to SARS-CoV-2. *Molecular immunology*, 143, 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.01.009>
- Bewley K.R, Coombes N., Gagnon L., McInroy L., Baker N., Shaik I., St-Jean J., St-Amant N., Buttigieg K., Humphries H., Godwin K., Brunt E., Allen L., Lee S., Brown P., Penn E., tomás k., Kulnis G., Hallis B., s Carroll M., Funnel S., Charlton S.(2021) Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by wild-type plaque reduction neutralization, microneutralization and pseudotyped virus neutralization assays. *Nat Protoc* 16, 3114–3140. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893470/>
- Cavaleri, M., Enzmann, H., Straus, S., y Cooke, E. (2021). The European Medicines Agency's EU conditional marketing authorisations for COVID-19 vaccines. *Lancet* (London, England), 397(10272), 355–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00085-4)
- Chaparro Mérida, N. A., Samper, D. M., y Franco Lacato, A. O. (2022). Seguridad de las vacunas contra la COVID-19. revista peruana medicina experimental salud pública, 38(4), 634–42. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9308>

- Chen, W., Xu, Z., Mu, J., Yang, L., Gan, H., Mu, F., Fan, B., He, B., Huang, S., You, B., Yang, Y., Tang, X., Qiu, L., Qiu, Y., Wen, J., Fang, J., y Wang, J. (2004). Antibody response and viraemia during the course of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *Journal of medical microbiology*, 53(5), 435–438. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.45561-0>
- Cyranoski D. (2020). Arab nations first to approve Chinese COVID vaccine. *Despite lack of public data. Nature*, 588(7839), 548. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03563-z>
- Delgado, D., Wyss Quintana, F., Perez, G., Sosa Liprandi, A., Ponte-Negretti, C., Mendoza, I., y Baranchuk, A. (2020). Personal Safety during the COVID-19 Pandemic: Realities Perspectives of Healthcare Workers in Latin America. *International journal of environmental research and public health*, 17(8), 2798. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082798>
- Dillner, J., Elfström, K. M., Blomqvist, J., Eklund, C., Lagheden, C., Nordqvist-Kleppe, S., Hellström, C., Olofsson, J., Andersson, E., Jernbom Falk, A., Bergström, S., Hultin, E., Pin, E., Månberg, A., Nilsson, P., Hedhammar, M., Hober, S., Mattsson, J., Mühr, L., y Conneryd Lundgren, K. (2021). Antibodies to SARS-CoV-2 and risk of past or future sick leave. *Scientific reports*, 11(1), 5160. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84356-w>
- Dong, Y., Dai, T., Wei, Y., Zhang, L., Zheng, M., y Zhou, F. (2020). A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 237. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>
- Domínguez, N. (2020). *Pfizer anuncia un 95% de eficacia de su vacuna y solicitará su aprobación de emergencia*. Ediciones EL PAÍS S.L. <https://elpais.com/ciencia/2020-11-18/pfizer-anuncia-un-95-de-eficacia-de-su-vacuna-y-solicita-su-aprobacion-de-emergencia.html>

- Escobar, S., Silva, J., Rojas, L. y Vargas, J. (2021). Supervivencia de los trabajadores de salud infectados por SARS-CoV-2 en el contexto de la vacunación contra la COVID-19 en el Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*, 82(2), 106-112. <https://dx.doi.org/10.15381/anales.v82i2.20766>
- Figueroa, L. (2021). Anticuerpos neutralizantes, nuevas pruebas de laboratorio contra el SARS- CoV-2. *Acta Médica Peruana*, 38(4), 295-304. Epub 04 de febrero de 2022. <https://dx.doi.org/10.35663/amp.2021.384.2191>
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., Dold, C., Faust, S. N., Finn, A., Flaxman, A. L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., Minassian, A. M., (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*.396(10249), 467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Galán, E., Tarazona, A., y Palacios, M. (2020). Riesgo y muerte de los médicos a 100 días del estado de emergencia por el COVID-19 en Perú. *Acta Médica Peruana*, 37(2), 119-121. <https://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.372.1033>
- García M., Fernández M. Informe técnico: Anticuerpos IgG y anticuerpos neutralizantes en personas que han recibido la vacuna BBIBP-CorV. *Repositorio Científico INS*. <https://repositorio.ins.gob.pe/bitstream/handle/20.500.14196/1311/Rep21-ant.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Infobae. (2022). COVID-19: ¿Cómo funciona la vacuna bivalente que llegará al Perú en enero? infobae. <https://www.infobae.com/america/peru/2022/12/25/covid-19-como-funciona-la-vacuna-bivalente-que-llegara-al-peru-en-enero/>

- Jackson L., Anderson E., Nadine G. Rouphael, M., Roberts P., Mamodikoe P., MPH M., Rhea M., Coler, Michele P. McCullough, D. Chappell J., MD, Ph.D., Mark R. Denison, MD, L. Stevens, Pruijssers, McDermott, Britta Flach, Kizzmekia, Kaitlyn. O'Dell, Phillip, Swanson, II, Marcelino Padilla, BS, Dr., Mascola, Neuzil, K., Bennett M., M.Sc., Wellington Sun, Etza, Makowski, MS, Kaitlyn Cross, MS, Wendy Buchanan, Rhonda Pikaart-Tautges, Ledgerwood, Barney, Graham, MD, y Beigel (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*, 383(20), 1920–1931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
- Kohmer, N., Westhaus, S., Rühl, C., Ciesek, S., & Rabenau, H. F. (2020). Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 129, 104480. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104480>
- Liu, L., Wang, P., Nair, M. S., Yu, J., Rapp, M., Wang, Q., Luo, Y., Chan, J. F., Sahi, V., Figueroa, A., Guo, X. V., Cerutti, G., Bimela, J., Gorman, J., Zhou, T., Chen, Z., Yuen, K. Y., Kwong, P. D., Sodroski, J. G., Yin, M. T., ... Ho, D. D. (2020). Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*, 584(7821), 450–456. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7>
- López, L., Portugal, W., Huamán, K., y Obregón, C. (2022). Efectividad de vacunas COVID-19 y riesgo de mortalidad en Perú: Un estudio poblacional de cohortes pareadas. *Anales de la Facultad de Medicina*. 83(2), 87–94. <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/21531>
- Manrique, C. (2021). Efectividad de las vacunas contra el COVID-19 que llegarán a Perú. *Clínica Anglo Americana*. <https://clinicaangloamericana.pe/efectividad-de-las-vacunas-contr-el-covid-19-que-llegaran-a-peru/>

Ministerio de Salud del Perú (2022) Covid 19 en el Perú (Internet). Lima: MINSA; (citado el 28 de junio de 2022). [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp).

Ministerio de Salud del Perú. Protocolo de aplicación de dosis de refuerzo de la vacuna contra la Covid-19 para personal de salud, personal administrativo y personal que brinda servicios generales de las instituciones prestadoras de Servicios de Salud. Lima: MINSA; 2021 (citado el 26 de octubre de 2022). <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/2217403-protocolo-de-aplicacion-de-dosis-de-refuerzo-de-la-vacuna-contra-la-covid-19-para-personal-de-la-salud-personal-administrativo-y-personal-que-brinda-servicios-generales-de-las-instituciones-prestadoras-de-servicios-de-salud>

Minsa, (2021). efectividad de vacuna Sinopharm es de 79.34% (Comunicado N°444). Gob.pe. Recuperado el 11 de agosto de 2023, de <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/345171-minsa-efectividad-de-vacuna-sinopharm-es-de-79-34>

Mingarro Ismael / \*The Conversation. (2020). Los 7 tipos de coronavirus que infectan humanos. *National geographic*. [https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/siete-tipos-coronavirus-que-infectan-humanos\\_15353](https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/siete-tipos-coronavirus-que-infectan-humanos_15353)

Müller, L., Ostermann, P. N., Walker, A., Wienemann, T., Mertens, A., Adams, O., Andree, M., Hauka, S., Lübke, N., Keitel, V., Drexler, I., Di Cristanziano, V., Hermsen, D. F., Kaiser, R., Boege, F., Klein, F., Schaal, H., Timm, J., y Senff, T. (2021). Sensitivity of anti-SARS- CoV-2 serological assays in a high-prevalence setting. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 40(5), 1063–1071. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04169-7>

- Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Raabe, V., Bailey, R., Swanson, K. A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P. Y., Türeci, Ö., Tompkins, K. R., Walsh, E. E., Frenck, R., ... Jansen, K. U. (2021). Publisher Correction: Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 590(7844), E26. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03098-3>
- Muñoz, M. (2021) *Niveles de anticuerpos neutralizantes post vacunación contra el Covid-19 con Pfizer y Sinopharm en la población adulta de Chiclayo 2021*. [Tesis de pregrado, Universidad Particular de Chiclayo]. Repositorio institucional UDCH. [http://repositorio.udch.edu.pe/bitstream/UDCH/1585/1/T044\\_47547763\\_T.pdf](http://repositorio.udch.edu.pe/bitstream/UDCH/1585/1/T044_47547763_T.pdf)
- Nam, M., Seo, J. D., Moon, H. W., Kim, H., Hur, M., y Yun, Y. M. (2021). Evaluation of Humoral Immune Response after SARS-CoV-2 Vaccination Using Two Binding Antibody Assays and a Neutralizing Antibody Assay. *Microbiology spectrum*, 9(3), e0120221. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01202-21>
- OMS (2021) Los distintos tipos de vacunas que existen. <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
- Pareja, A., De León, J., Navarrete, P., Luque, J., y Gonzáles, J. (2021). Detección de anticuerpos neutralizantes en profesionales de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2. *Horizonte Médico* 21(3), e1543. <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n3.02>

Pareja, A., Luque, J., Navarrete, P., De-León, J., y Gonzáles, J. (2022). Respuesta inmune humoral a cuatro vacunas contra el SARS-CoV-2 en profesionales de la salud. *Horizonte Médico*, 22(2),e1937.

<https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n2.06>

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Jr, Hammitt, L. L., Türeci, Ö., C4591001 Clinical Trial Group (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*, 383 (27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

Pushparajah, D., Jimenez, S., Wong, S., Alattas, H., Nafissi, N., & Slavcev, R. A. (2021). Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic. *Advanced drug delivery reviews*, 170, 113–141. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.003>

Raraz, J., Allpas, H., Torres, F., Cabrera, W., Alcántara, L., Ramos, R., Aldea, F., Colona, V., & Raraz, O. (2021). Condiciones laborales y equipos de protección personal contra el Covid- 19 en personal de salud, Lima-Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(2), 335-345. <https://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i2.3608>.

Rodríguez C., Sanz, J. (2020) Inmunidad frente a SARS-CoV-2 Caminando hacia la vacunación [Immunity against SARS-CoV-2: walking to the vaccination]. *Rev Esp Quimioter*. Dec;33(6):392-398. <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/ibc-195990>

Sabater-Vidal, S., Bellido-Cambrón, M., Arnedo-Pena, A., Palomares-Gallego, M., Larrea-González, R., Carballido-Fernández, M., y Moreno-Muñoz, R. (2021). Respuesta vacunal frente a SARS-CoV-2 en trabajadores de un hospital. *Archivos de Prevención*

*de Riesgos Laborales*, 24(4), 383-403.

<https://dx.doi.org/10.12961/aprl.2021.24.04.05>

Sauré, D., O’Ryan, M., Torres, J. P., Zuniga, M., Santelices, E., y Basso, L. J. (2022). Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(1), 56–63.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00479-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00479-5)

Singh, K., y Mehta, S. (2016). The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *Journal of postgraduate medicine*, 62(1), 4–11.

<https://doi.org/10.4103/0022-3859.173187>

Soto, A., Charca, M., Pareja, M., Fernandez, M., Altamirano, K., Sierra, E., Raraz, J., Cabezudo, N., Velarde, M., y Alcántara, A. (2022). Evaluación de la respuesta humoral inducida por la vacuna BBIBP-CorV mediante la determinación de anticuerpos neutralizantes en personal sanitario peruano. *Revista Peruana de Medicina experimental Salud Pública*, 38(4), 493–500.

<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9244>

Soto-Patrian, 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)

Steensels, D., Pierlet, N., Penders, J., Mesotten, D., y Heylen, L. (2021). Comparison of SARS- CoV-2 Antibody Response Following Vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA*, 326(15), 1533–1535.

<https://doi.org/10.1001/jama.2021.15125>

Wajnberg, A., Amanat, F., Firpo, A., Altman, D. R., Bailey, M. J., Mansour, M., McMahon, M., Meade, P., Mendu, D. R., Muellers, K., Stadlbauer, D., Stone, K., Strohmeier, S.,

- Simon, V., Aberg, J., Reich, D. L., Krammer, F., y Cordon-Cardo, C. (2020). Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*, 370(6521), 1227–1230. <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>
- Walsh, E. E., Frenck, R. W., Jr, Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Mulligan, M. J., Bailey, R., Swanson, K. A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P. Y., Türeci, Ö., Tompkins, K. R., Lyke, K. E., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *The New England journal of medicine*, 383(25), 2439–2450.
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., Xu, W., Zhao, Y., Li, N., Zhang, J., Liang, H., Bao, L., Xu, Y., Ding, L., Zhou, W., Gao, H., Liu, J., Niu, P., Zhao, L., Zhen, W., ... Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, With Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713–721.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: rights, roles and responsibilities of health workers, including key considerations for occupational safety and health (2020) Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/coronavirus-disease-\(covid-19\)-outbreak-rights-roles-and-responsibilities-of-health-workers-including-key-considerations-for-occupational-safety-and-health](https://www.who.int/publications-detail-redirect/coronavirus-disease-(covid-19)-outbreak-rights-roles-and-responsibilities-of-health-workers-including-key-considerations-for-occupational-safety-and-health).
- World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Citado el 18 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., y McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the

prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260–1263.

<https://doi.org/10.1126/science.abb2507>

Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, Tan W, Wu G, Xu M, Lou Z, Huang W, Xu W, Huang B, Wang W, Zhang W, Li N, Xie Z, Zhu X, Ding L, You W, Zhao Y, Zhao J, Huang L, Shi X, Yang Y, Xu G, Wang W, Liu P, Ma M, Qiao Y, Zhao S, Chai J, Li Q, Fu H, Xu Y, Zheng X, Guo W, Yang X. (2022) Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccines, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled phase 1/2 trial. *National Library of Medicine*, 22(2):196-208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536349/>

## IX. ANEXOS

## Anexo A. Matriz de consistencia

FORMULACION DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLE	METODOLOGIA Y TECNICA
<p><b>Problema general</b> ¿Cuál es la concentración de anticuerpos neutralizantes en los profesionales de la salud luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022?</p> <p><b>Problemas específicos</b> ¿Qué porcentaje de los profesionales de la salud, tuvieron concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes mayores de 10.0 AU/mL, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS CoV-2, en Lima el año 2022? ¿Existe asociación entre la</p>	<p><b>Objetivo general</b> Determinar la concentración de anticuerpos neutralizantes en los profesionales de la salud luego de aplicarse la vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022.</p> <p><b>Objetivos específicos</b> OE1: Demostrar el porcentaje de los profesionales de la salud que tuvieron concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes mayores de 10.0 AU/mL, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022. OE2: Comprobar la asociación entre la edad y sexo de los profesionales de la salud y la</p>	No aplica	<p><b>Variables principales.</b></p> <p><b>Variable independiente:</b> <b>Concentración de anticuerpos neutralizantes</b> Cuantitativa, escala: razón</p> <p><b>Variable dependiente:</b> <b>Vacunación del profesional de salud contra la COVID-19</b> Cualitativa, escala: nominal</p>	<p><b>Tipo de investigación</b> Estudio narrativo descriptivo, prospectivo de corte transversal y enfoque cuantitativo.</p> <p><b>Muestra:</b> Profesionales de la salud, médicos y tecnólogos médicos del laboratorio de emergencia de un hospital de lima que recibieron la tercera dosis de vacuna Pfizer contra la COVID-19 en octubre del 2021 y se procesaron las muestras en el laboratorio de LabDealers Medica para la detección de anticuerpos neutralizantes contra SARS- CoV-2, entre los meses de enero a febrero del 2022, un total de 60 personas.</p> <p><b>Instrumentos:</b> Analizador ECLIA 8000 Lifotronic Se recolectarán los datos</p>

<p>concentración sérica de anticuerpos neutralizantes con la edad y sexo de los profesionales de la salud, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022?</p> <p>¿Existe diferencias entre las concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes en los profesionales de la salud con antecedentes de infección por COVID-19 y los que no la tuvieron, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022?</p>	<p>concentración sérica de anticuerpos neutralizantes, luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022.</p> <p>OE3: Comparar en los profesionales de la salud con antecedentes de infección por COVID-19 con las que no tuvieron, las concentraciones séricas de anticuerpos neutralizantes luego de aplicarse la tercera dosis de vacuna contra el SARS-CoV-2, en Lima el año 2022.</p>	<p>dicotómica</p> <p><b>Variables intervinientes.</b></p> <p><b>Edad</b> Cuantitativa, escala: razón</p> <p><b>Sexo</b> Cualitativa, escala: nominal dicotómica.</p> <p><b>Antecedentes de infección con COVID-19</b> Cualitativa, escala: nominal dicotómica.</p>	<p>sociodemográficos (edad, sexo) y otras variables: concentración de anticuerpos neutralizantes, fecha de vacunación y antecedentes de COVID-19, en una ficha de estudios.</p> <p>Interpretación de resultados: REACTIVO: &gt; 10.0 AU/mL NO REACTIVO: &lt; 10.0 AU/mL</p> <p><b>Análisis de datos:</b> Programa estadístico SPSS versión 27. Medidas de tendencia central y dispersión. Comparación de títulos de anticuerpos con: Variables numéricas: correlación de Spearman. Variables categóricas: prueba de Mann Whitney. Estadística descriptiva e inferencial.</p>
---	--	--	--



### CARTA DE CONSENTIMIENTO

Es grato dirigirnos a usted mediante la presente para saludarlo y, a la vez, presentarles a nuestra empresa LabDealers Médica SAC con RUC 20549590951, empresa dedicada a la Comercialización de productos para Diagnóstico Clínico (Reactivos, Equipos, Analizadores, etc.)

Informamos que se autoriza al Sr. RICARDO PLACIDO RUIZ con DNI N°47656122, todas las instalaciones de nuestro Laboratorio para la realización de su trabajo de investigación que le otorgara su título profesional.

Agradeciendo su atención, nos despedimos de Usted.

Lima, febrero de 2022.

.....  
**EDWIN CARDOZO ZARBARURU**  
**DIRECTOR GERENTE**

**Anexo C. Ficha de recolección de datos**

CODIGO: .....

**1. DATOS DE FILIACIÓN.**

Apellidos y nombres: .....

Celular: ..... Cargo u Ocupación: .....

**2. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.**

Edad: ..... Sexo: M ( ) F ( )

**3. OTROS DATOS.**

Primera vacuna: ..... Fecha:

..... Segunda vacuna: .....

Fecha: ..... Tercera vacuna:

..... Fecha: .....

Presento infección por COVID: SI ( ) NO ( ) Fecha (s): .....

**4. PRUEBAS DE LABORATORIO.**

Concentración de anticuerpos

neutralizantes Resultado:

Reactivo ( )

No reactivo ( )

Indeterminado ( )

## **Anexo D. Protocolo de consentimiento informado para participantes de una investigación**

La razón de este protocolo es proporcionar a los participantes humanos, de una investigación una explicación clara de la naturaleza de esta, los riesgos a que se somete, las manifestaciones colaterales posibles, y la forma como se publicaran los resultados.

La presente investigación es dirigida por el tesista Ricardo Alonso Placido Ruiz de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

El Título de este estudio es **ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES EN PROFESIONALES DE LA SALUD VACUNADOS CONTRA EL SAR-COV-2 EN LIMA PERU 2022.**

- Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder una encuesta que le tomará 10 min. de su tiempo.
- Su participación será voluntaria. La información que se recoja será estrictamente confidencial y no se podrá utilizar para ningún otro propósito que no esté contemplado en esta investigación.
- En principio, las entrevistas o encuestas resueltas por usted serán anónimas, por ello serán codificadas utilizando un número de identificación. Si la naturaleza del estudio requiriera su identificación, ello solo será posible si es que usted da su consentimiento expreso para proceder de esa manera.
- Si usted accede a participar de este estudio su resultado de anticuerpos neutralizantes se obtendrán de los registros de la historia clínica. Los resultados serán anónimos, por ello serán codificadas utilizando un número de identificación. Si la naturaleza del estudio requiriera su identificación, ello solo será posible si es que usted da su consentimiento expreso para proceder de esa manera.

- Si tuviera alguna duda con relación al desarrollo del proyecto, usted es libre de formular las preguntas que considere pertinentes. Además, puede finalizar su participación en cualquier momento del estudio sin que esto represente algún perjuicio para usted. Si se sintiera incómoda o incómodo, frente a alguna de los procedimientos, puede ponerlo en conocimiento de la persona a cargo de la investigación y/o abstenerse de participar. Muchas gracias por su participación.

Yo, \_\_\_\_\_ doy mi consentimiento para participar en el estudio y soy consciente de que mi participación es enteramente voluntaria.

He recibido información en forma verbal sobre el estudio mencionado anteriormente y he leído la información escrita adjunta. He tenido la oportunidad de discutir sobre el estudio y hacer preguntas.

Al firmar este protocolo estoy de acuerdo con que mis datos personales, incluyendo datos relacionados a mi salud física y mental o condición, y raza u origen étnico, podrían ser usados según lo descrito en la hoja de información que detalla la investigación en la que estoy participando.

Entiendo que puedo finalizar mi participación en el estudio en cualquier momento, sin que esto represente algún perjuicio para mí.

Entiendo que recibiré una copia de este formulario de consentimiento e información del estudio y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo comunicarme con el investigador responsable: **Ricardo Alonso Placido Ruiz** al correo **ricky\_0702@hotmail.com** o al celular **952398907**

Nombre completo del (de la) participante:

Firma: \_\_\_\_\_

D.N.I.: .....